

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392459** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.10.26

(22) Дата подачи заявки
2022.03.02

(51) Int. Cl. *A61K 31/4184* (2006.01)
C07D 235/04 (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ-АГОНИСТЫ БЕТА-РЕЦЕПТОРА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ**

(31) **63/156,227**

(32) **2021.03.03**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/018575**

(87) **WO 2022/187403 2022.09.09**

(71) Заявитель:
ТЕРНС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

**Кишберг Торстен А., Ривз Кори,
Клачер Кевин, Фено Мартейн, Сьюй
Инцзы, Ромеро Ф. Энтони, Холкомб
Рэндалл (US)**

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

(57) В настоящем документе предложены соединения, предпочтительно соединения-агонисты бета-рецепторов тиреоидных гормонов (THR-бета), содержащие их композиции и способы их получения, и способы агонистического воздействия на THR-бета, и способы лечения нарушений, которые облегчаются при активации THR-бета.

A1

202392459

202392459

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579116EA/081

СОЕДИНЕНИЯ-АГОНИСТЫ БЕТА-РЕЦЕПТОРА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество на основании предварительной заявки на патент США №63/156227, поданной 3 марта 2021 года, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] Настоящее изобретение относится к соединениям, предпочтительно к соединениям-агонистам бета-рецепторов тиреоидных гормонов (THR-бета), к содержащим их композициям и способам их получения, и к способам агонистического воздействия на THR-бета, и к способам лечения нарушений, которые облегчаются при активации THR-бета.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

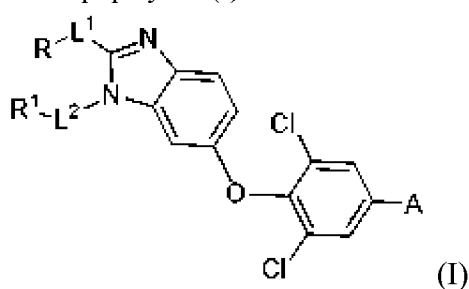
[3] Благоприятное действие, обусловленное лечением пациентов с гипертиреозом или гипотиреозом эндогенными лигандами Т3/Т4 или впервые предложенными аналогами указанных эндогенных лигандов, описано в литературе (Richardson Hill Jr., S. et al. *J. Clin. Invest.* 1960, 39, 523-533). В указанных ранних исследованиях, а также в схожих последующих исследованиях было установлено, что сердце является основным органом, в котором проявляются побочные эффекты как гипертиреоза, так и гипотиреоза (Klein, I. et al. *Circulation*, 2007, 1725-1735). В частности, серьезными проблемами являются тахикардия, гипертрофия, аритмия предсердий и фибрилляция предсердий. Кроме того, также был отмечен повышенный уровень ремоделирования костной ткани, приводящего к снижению минеральной плотности костной ткани. Отрицательные эффекты в обоих участках, сердце и кости, были связаны с агонизмом в отношении изоформы THR-альфа, при этом благоприятное действие от агонистического воздействия на THR в печени в значительной степени связано с бета-изоформой THR (Sinha, R. A. et al. *Nat. Rev. Endocrinology* 2018, 14, 259-269). Кроме того, даже агонисты THR-бета нацеленного действия могут приводить к подавлению оси тиреоидных гормонов (Erion, M. D., *PNAS USA* 2007, 104(39), 15490-15495), что может вызывать побочные эффекты, от депрессии и усталости до мышечной атрофии и утраты костной ткани.

[4] Заболевания или нарушения, связанные с THR-бета, включают неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), метаболический синдром, дислипидемию, гипертриглицеридемию и гиперхолестеринемию. Существует необходимость в аналогах тиреоидных гормонов, например, в тех, которые являются агонистами THR-бета, и предпочтительно в тех, которые позволяют избежать нежелательных эффектов гипертиреоза и гипотиреоза и поддерживают благоприятное действие тиреоидных гормонов, например, при лечении пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). В частности, существует необходимость в

разработке новых аналогов тиреоидных гормонов, которые являются селективными агонистами THR-бета и предпочтительно позволяют избегать нежелательных эффектов, связанных с агонизмом в отношении THR-альфа, и/или преимущественно распределены в печени, и поддерживают благоприятное действие тиреоидных гормонов, например, при лечении пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), метаболическим синдромом, дислипидемией, гипертриглицеридемией или гиперхолестеринемией.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[5] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение формулы (I):



или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль любой из приведенных выше форм, где L¹, L², R, R¹ и A являются такими, как описано в настоящем документе.

[6] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, предложенное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[7] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ агонистического воздействия на бета-рецептор тиреоидного гормона (THR-бета), включающий приведение либо эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, либо эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе, в контакт с THR-бета.

[8] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения нарушения, которое облегчается при активации THR-бета, у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации нарушение представляет собой неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), метаболический синдром, дислипидемию, гипертриглицеридемию или гиперхолестеринемию. В некоторых вариантах реализации нарушение представляет собой НАСГ.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[9] В настоящем документе применяются нижеследующие определения, если не указано иное. Кроме того, если какой-либо термин или символ в настоящем документе не

имеет определения в представленном далее списке, то он имеет значение, общепринятое в данной области техники.

[10] Предполагается, что «содержащий/включающий» означает, что композиции и способы содержат/включают указанные элементы, но не исключают другие. «Состоящий по существу из» при использовании для определения композиций и способов обозначает исключение других элементов, имеющих какое-либо существенное значение для комбинации. Например, композиция, состоящая по существу из элементов, таких как определено в настоящем документе, не будет исключать другие элементы, которые существенно не влияют на основную(-ые) и новую(-ые) характеристику(-и) заявленного изобретения. «Состоящий из» обозначает исключение более чем следового количества, например, перечисленных других ингредиентов и значимых стадий способа. Варианты реализации, определяемые каждым из указанных переходных терминов, включены в объем настоящего изобретения.

[11] Термин «примерно» относится к погрешности $\pm 1\%$, $\pm 3\%$, $\pm 5\%$ или $\pm 10\%$ от указанного значения. Например, «примерно 50» в некоторых вариантах реализации может включать диапазон от 45 до 55. Для диапазонов целых чисел термин «примерно» может включать одно или два целых числа, которые больше и/или меньше указанных целых чисел при каждом из концов диапазона. Предполагается, что если в настоящем документе не указано иное, то термин «примерно» включает значения, например, процентного содержания по массе, близкие к указанному диапазону, которые являются эквивалентными с точки зрения функциональности отдельного ингредиента, композиции или варианта реализации. Упоминание «примерного» значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты реализации, которые относятся к значению или параметру как таковому. Например, описание, относящееся к «примерно X», включает описание «X».

[12] «Эффективное количество» или доза или «терапевтически эффективное количество» или доза соединения или композиции относится к такому количеству соединения или композиции, которое обеспечивает предполагаемый результат, который является желательным на основании представленного в настоящем документе описания. Эффективные количества могут быть определены стандартными фармацевтическими способами в клеточных культурах или у экспериментальных животных, например, и без ограничения путем измерения LD_{50} (доза, летальная для 50% популяции) и ED_{50} (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции).

[13] Термин «вспомогательное вещество» в настоящем документе обозначает инертное или неактивное вещество, которое можно применять для получения лекарственного средства или фармацевтического средства, такого как таблетка, содержащая соединение согласно изобретению в качестве активного ингредиента. Термином «вспомогательное вещество» могут быть охвачены разные вещества, включая без ограничения любое вещество, применяемое в качестве связывающего вещества, разрыхлителя, вещества для нанесения покрытия, добавки для

прессования/инкапсулирования, добавки для крема или лосьона, смазывающего вещества, растворов для парентерального введения, материалов для жевательных таблеток, подсластителя или вкусоароматической добавки, суспендирующего/гелеобразующего агента или агента для влажного гранулирования. Связывающие вещества включают, например, карбомеры, повидон, ксантановую камедь и т.д.; вещества для нанесения покрытия включают, например, ацетат-фталат целлюлозы, этилцеллюлозу, геллановую камедь, мальтодекстрин, вещества для нанесения кишечнорастворимого покрытия и т.д.; добавки для прессования/инкапсулирования включают, например, карбонат кальция, декстрозу, *dc*-фруктозу (*dc*=«поддается прямому прессованию»), *dc*-мед, лактозу (ангидрат или моногидрат; необязательно в комбинации с аспартамом, целлюлозой или микрокристаллической целлюлозой), *dc*-крахмал, сахарозу и т.д.; разрыхлители включают, например, кроскармеллозу натрия, геллановую камедь, натрия крахмал гликолят и т.д.; добавки для кремов или лосьонов включают, например, мальтодекстрин, каррагинаны и т.д.; смазывающие вещества включают, например, стеарат магния, стеариновую кислоту, натрия стеарилфумарат и т.д.; материалы для жевательных таблеток включают, например, декстрозу, *dc*-фруктозу, лактозу (моногидрат, необязательно в комбинации с аспартамом или целлюлозой) и т.д.; суспендирующие/гелеобразующие вещества включают, например, каррагинан, натрия крахмал гликолят, ксантановую камедь и т.д.; подсластители включают, например, аспартам, декстрозу, *dc*-фруктозу, сорбит, *dc*-сахарозу и т.д.; и агенты для влажного гранулирования включают, например, карбонат кальция, мальтодекстрин, микрокристаллическую целлюлозу и т.д.

[14] «Пациент» относится к млекопитающим и включает человека и млекопитающих, отличных от человека. Примеры пациентов включают, но не ограничиваются указанными, мышей, крыс, хомяков, морских свинок, свиней, кроликов, кошек, собак, коз, овец, коров и человека. В некоторых вариантах реализации пациент относится к человеку.

[15] «Фармацевтически приемлемый» относится к безопасному и нетоксичному, предпочтительно для введения *in vivo*, более предпочтительно для введения человеку.

[16] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая является фармацевтически приемлемой. Соединение, описанное в настоящем документе, может быть введено в виде фармацевтически приемлемой соли.

[17] «Соль» относится к ионному соединению, образованному кислотой и основанием. Если соединение, предложенное в настоящем документе, содержит кислотную функциональную группу, то указанные соли включают без ограничения соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов и аммония. В настоящем документе аммонийные соли включают соли, содержащие протонированные азотистые основания и алкилированные азотистые основания. Неограничивающие примеры катионов, подходящих для фармацевтически приемлемых солей, включают Na, K, Rb, Cs, NH₄, Ca, Ba, имидазолий и катионы аммония, встречающиеся в природных аминокислотах. Если соединения, применяемые в настоящем документе, содержат основную функциональную

группу, то указанные соли включают без ограничения соли органических кислот, таких как карбоновые кислоты и сульфокислоты, и минеральных кислот, таких как галогеноводородные кислоты, серная кислота, фосфорная кислота и т.д. Неограничивающие примеры анионов, подходящих для фармацевтически приемлемых солей, включают оксалат, малеат, ацетат, пропионат, сукцинат, тартрат, хлорид, сульфат, бисульфат, одно-, двух- трехосновный фосфат, мезилат, тозилат и т.д.

[18] «Способ лечения» или «лечение» представляет собой подход для достижения благоприятных или желательных результатов, включая клинические результаты. Для задач настоящего изобретения благоприятные или желательные результаты включают, но не ограничиваются указанными, одно или более из следующего: ослабление одного или более симптомов, обусловленных заболеванием или нарушением, снижение степени тяжести заболевания или нарушения, стабилизацию заболевания или нарушения (например, предотвращение или задержку усугубления заболевания или нарушения), задержку появления или повторного появления заболевания или нарушения, задержку или замедление прогрессирования заболевания или нарушения, ослабление заболевания или нарушения, обеспечение ремиссии (как частичной, так и полной) заболевания или нарушения, снижение дозы одного или более других лекарственных средств, требуемых для лечения заболевания или нарушения, усиления эффекта другого лекарственного средства, применяемого для лечения заболевания или нарушения, задержки прогрессирования заболевания или нарушения, улучшения качества жизни и/или продления выживаемости пациента. В «лечение» также включено ослабление патологических последствий заболевания или нарушения. Способы согласно настоящему изобретению подразумевают любые один или более из указанных аспектов лечения.

[19] «Изотопмер» соединения представляет собой соединение, в котором один или более атомов соединения заменены на изотопы тех же атомов. Например, H может быть заменен на D или T, или ^{12}C заменен на ^{13}C , или ^{14}N заменен на ^{15}N . Например, без ограничения замена на D может в некоторых случаях приводить к снижению скорости метаболизма и, таким образом, к увеличению периода полувыведения. Замена H на T может обеспечивать радиолиганды, которые можно применять в исследованиях связывания. Замена ^{12}C на короткоживущий изотоп ^{11}C может обеспечивать лиганды, подходящие для сканирования методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Замена ^{14}N на ^{15}N обеспечивает соединения, которые могут быть обнаружены/исследованы методом ^{15}N ЯМР-спектроскопии. Например, изотопмер соединения, содержащего $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, представляет собой такое же соединение, но содержащее $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ вместо $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

[20] Если в формуле не указан конкретный изотоп элемента, то в изобретение включены все изотопологи соединений, описанных в настоящем документе, такие как, например, дейтерированные производные соединений (где H может представлять собой ^2H , т.е. D). Изотопологи могут иметь изотопные замены по любому или по всем положениям в структуре или могут содержать атомы, присутствующие в естественном природном количестве, по любому или по всем положениям в структуре.

[21] «Стереизомер» или «стереоизомеры» относятся к соединениям, которые отличаются стереогенностью составляющих атомов, обусловленной без ограничения хиральностью одного или более стереоцентров или связанной с цис- или транс-конфигурацией углерод-углеродной или углерод-азотной двойной связи. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереоизомеры.

[22] «Таутомер» относится к альтернативным формам соединения, которые отличаются расположением протона, таким как кето-енольные и имин-енаминовые таутомеры или таутомерные формы гетероарильных групп, содержащих атом в кольце, присоединенный либо к кольцевому -NH-фрагменту, либо к кольцевому =N-фрагменту, таких как пиразолы, имидазолы, бензимидазолы, триазолы и тетразолы.

[23] «Алкил» относится к одновалентным насыщенным алифатическим гидрокарбильным группам, содержащим от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода и более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Указанный термин включает в качестве примеров линейные и разветвленные гидрокарбильные группы, такие как метил (CH₃-), этил (CH₃CH₂-), *n*-пропил (CH₃CH₂CH₂-), изопропил ((CH₃)₂CH-), *n*-бутил (CH₃CH₂CH₂CH₂-), изобутил ((CH₃)₂CHCH₂-), *втор*-бутил ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), *трет*-бутил ((CH₃)₃C-), *n*-пентил (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-) и неопентил ((CH₃)₃CCH₂-). C_x алкил относится к алкильной группе, содержащей x атомов углерода.

[24] «Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, моноциклическое) или несколько колец (например, бициклическое или трициклическое), включая конденсированные системы. В настоящем документе арил содержит от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т.е., C₆₋₂₀ арил или C₆-C₂₀ арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (т.е., C₆₋₁₂ арил или C₆-C₁₂ арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т.е., C₆₋₁₀ арил или C₆-C₁₀ арил). Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Арил, тем не менее, не включает или не перекрывается каким-либо образом с гетероарилом, определенным ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарилом, то полученная система колец является гетероарилом. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероциклилом, то полученная система колец является гетероциклилом.

[25] «Циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, содержащей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спироциклические системы колец. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т.е. циклическую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные системы колец, содержащие по меньшей мере один sp³ атом углерода (т.е. по меньшей мере одно неароматическое кольцо). В настоящем документе циклоалкил содержит от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₂₀ циклоалкил или C₃-C₂₀ циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₁₂ циклоалкил или C₃-C₁₂ циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₁₀ циклоалкил или C₃-C₁₀ циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₈ циклоалкил или C₃-C₈ циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₆

циклоалкил или C_3 - C_6 циклоалкил). Моноциклические группы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Кроме того, предполагается, что термин «циклоалкил» включает любое неароматическое кольцо, которое может быть конденсировано с арильным кольцом независимо от места присоединения к остатку молекулы. Кроме того, циклоалкил также включает «спироциклоалкил», если две точки присоединения заместителя расположены при одном атоме углерода.

[26] «Гетероарил» относится к ароматической группе, содержащей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, в которых один или более гетероатомов в кольце независимо выбраны из азота, кислорода и серы. В настоящем документе гетероарил включает от 1 до 20 атомов углерода в кольце (т.е., C_{1-20} гетероарил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т.е., C_{3-12} гетероарил) или от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т.е., C_{3-8} гетероарил) и от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В определенных случаях гетероарил включает 5-12-членные системы колец, 5-10-членные системы колец, 5-7-членные системы колец или 5-6-членные системы колец, каждая из которых независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Любое ароматическое кольцо, содержащее одно или несколько конденсированных колец, содержащее по меньшей мере один гетероатом, рассматривают как гетероарил независимо от места присоединения к остатку молекулы (т.е. через любое из конденсированных колец). Гетероарил не включает или не перекрывается с арилом, таким как определено выше.

[27] «Гетероциклил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, в которой один или более гетероатомов в кольце независимо выбраны из азота, кислорода и серы. Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкенильные группы (т.е. гетероциклильные группы, содержащие по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или несколько колец, при этом несколько колец могут представлять собой конденсированную, мостиковую или спироциклическую систему и могут содержать один или более (например, от 1 до 3) оксо- ($=O$) или N-оксидных (N^+-O^-) фрагментов. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, рассматривают как гетероциклил независимо от места присоединения (т.е. оно может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, предполагается, что термин «гетероциклил» включает любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, при этом данное кольцо может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, независимо от места присоединения к остатку молекулы. В настоящем документе гетероциклил содержит от 2 до 20 атомов углерода в кольце (т.е.,

C_{2-20} или $C_2.C_{20}$ гетероциклил), от 2 до 12 атомов углерода в кольце (т.е., C_{2-12} или $C_2.C_{12}$ гетероциклил), от 2 до 10 атомов углерода в кольце (т.е., C_{2-10} или $C_2.C_{10}$ гетероциклил), от 2 до 8 атомов углерода в кольце (т.е., C_{2-8} или $C_2.C_8$ гетероциклил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т.е., C_{3-12} или $C_3.C_{12}$ гетероциклил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т.е., C_{3-8} или $C_3.C_8$ гетероциклил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т.е., C_{3-6} или $C_3.C_6$ гетероциклил); и содержит от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранный из азота, серы или кислорода. В определенных случаях гетероциклил включает 3-12-членные системы колец, 5-10-членные системы колец, 5-7-членные системы колец или 5-6-членные системы колец, каждая из которых независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Термин «гетероциклил» также включает «спирогетероциклил», если две точки присоединения заместителя расположены при одном атоме углерода.

[28] «Галоген-» или «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду и предпочтительно представляет собой фтор или хлор.

[29] «Гидрокси» или «гидроксил» относится к группе -ОН.

[30] «Оксо» относится к атому (=O) или (O).

[31] Термины «необязательный» или «необязательно», используемые в любых разделах описания, означают, что описываемое далее событие или условие может, но не обязательно, происходить(выполняться), и в описание включены случаи, в которых событие или условие происходит(выполняется), и случаи, в которых оно не происходит(не выполняется). Например, «атом азота необязательно окислен с получением N-оксидного (N→O) фрагмента» означает, что атом азота может быть, но не обязательно, окислен, и в описание включены ситуации, когда атом азота является неокисленным, и ситуации, когда атом азота является окисленным.

[32] «Необязательно замещенный», если не указано иное, означает, что группа может быть незамещенной или замещена одним или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) заместителями, перечисленными для указанной группы, при этом заместители могут быть одинаковыми или разными при условии, что нормальная валентность группы не превышена. В одном из вариантов реализации необязательно замещенная группа содержит один заместитель. В другом варианте реализации необязательно замещенная группа содержит два заместителя. В другом варианте реализации необязательно замещенная группа содержит три заместителя. В другом варианте реализации необязательно замещенная группа содержит четыре заместителя. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенная группа содержит от 1 до 2, от 2 до 5, от 3 до 5, от 2 до 3, от 2 до 4, от 3 до 4, от 1 до 3, от 1 до 4 или от 1 до 5 заместителей.

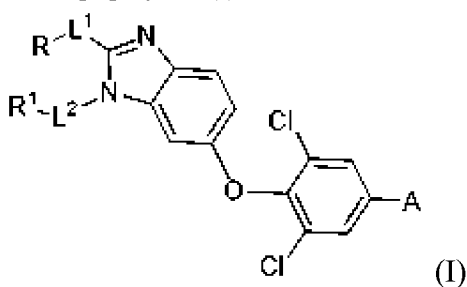
[33] Следует понимать, что приведенные выше определения не предусматривают недопустимые профили замещения (например, метил, замещенный 4 фторидными группами). Указанные недопустимые профили замещения хорошо известны специалисту в

данной области техники.

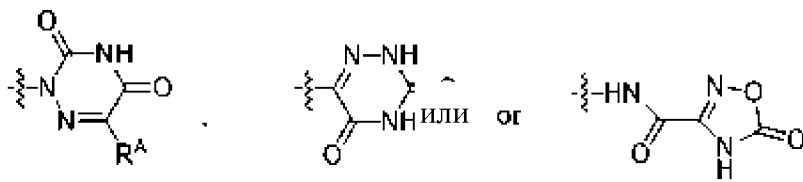
[34] Следует понимать, что определенные отличительные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть предложены в комбинации в одном варианте реализации. И наоборот, разные отличительные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть предложены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов реализации, относящиеся к химическим группам, представленным переменными, конкретным образом включены в настоящее изобретение и описаны в настоящем документе так же, как если бы любая и каждая комбинация была описана отдельно и в явном виде при условии, что указанные комбинации включают соединения, которые представляют собой стабильные соединения (т.е. соединения, которые могут быть выделены, охарактеризованы и исследованы на предмет биологической активности). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах реализации, описывающих указанные переменные, также конкретным образом включены в настоящее изобретение и описаны в настоящем документе так же, как если бы любая и каждая из указанных подкомбинаций химических групп была отдельно и в явном виде описана в настоящем документе.

Соединения

[35] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение формулы (I):



или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, где:



A представляет собой

при этом R^A представляет собой H или -CN;

L^1 представляет собой связь, -NR', -O-, -S- или -S(O)₂-, при этом R' представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

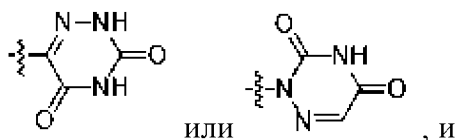
L^2 представляет собой связь или -S(O)₂-;

R^1 представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил или C₃-C₆ циклоалкил, при этом каждый C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил и C₃-C₆ циклоалкил независимо

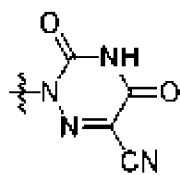
необязательно замещен 1-5 группами R²;

R представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил или C₃-C₆ циклоалкил, при этом каждый C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил и C₃-C₆ циклоалкил независимо необязательно замещен 1-5 группами R²; и

каждый R² независимо представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкил-OH, -NH₂, -CN или гидроксил, при условии, что если L¹ представляет собой связь, и R представляет собой H, то A представляет собой



если L¹ представляет собой -O-, R представляет собой H, и A представляет собой



, то R¹ представляет собой C₂-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил или C₃-C₆ циклоалкил, при этом каждый C₂-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил и C₃-C₆ циклоалкил независимо необязательно замещен 1-5 группами R².

[36] В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы (I) или его таутомер или N-оксид, или изотопомер каждой из указанных форм, или стереоизомер вышеупомянутых форм, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, или сольват каждой из предшествующих форм. В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль.

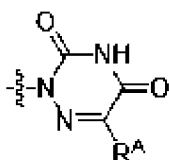
[37] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) не является соединением, выбранным из соединений, приведенных в таблице 1X, или его таутомеров или стереоизомером, или фармацевтически приемлемой солью каждой из приведенных выше форм.

Таблица 1X

№	Название
1x	N-(3,5-дихлор-4-((3-циклопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид
2x	2-(3,5-дихлор-4-((1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
3x	N-(3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид
4x	N-(3,5-дихлор-4-((3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

5x	2-(3,5-дихлор-4-((3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
6x	N-(3,5-дихлор-4-((1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид
7x	N-(3,5-дихлор-4-((1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид
8x	2-(3,5-дихлор-4-((3-циклопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
9x	N-(4-((1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид
10x	N-(4-((3-(трет-бутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид
11x	N-(3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид
12x	2-(3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
13x	N-(3,5-дихлор-4-((3-(1-метилциклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид
14x	2-(3,5-дихлор-4-((3-(1-метилциклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
15x	2-(4-((1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
16x	2-(4-((3-(трет-бутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
17x	N-(3,5-дихлор-4-((3-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид
18x	2-(3,5-дихлор-4-((3-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
19x	N-(3,5-дихлор-4-((3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

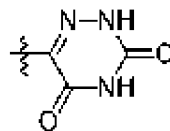
[38] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (I) или любом его



варианте А представляет собой

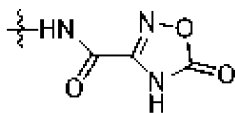
. В некоторых вариантах реализации R^A

представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой -CN. В



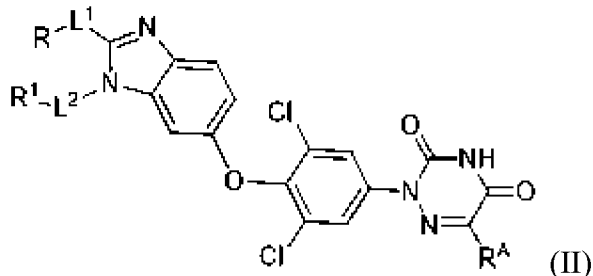
некоторых вариантах реализации А представляет собой

. В некоторых



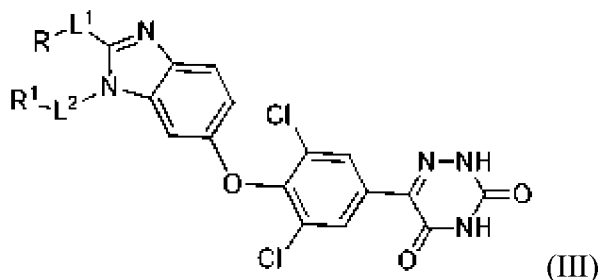
вариантах реализации А представляет собой

[39] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



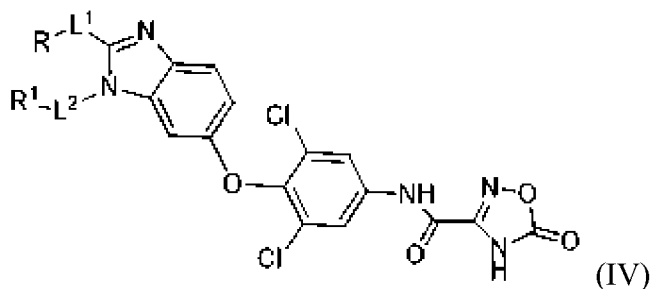
где L^1 , L^2 , R и R^1 являются такими, как определено в настоящем документе для формулы (I). В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой H . В некоторых вариантах реализации R^A представляет собой $-CN$.

[40] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III):



где L^1 , L^2 , R и R^1 являются такими, как определено в настоящем документе для формулы (I).

[41] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV):

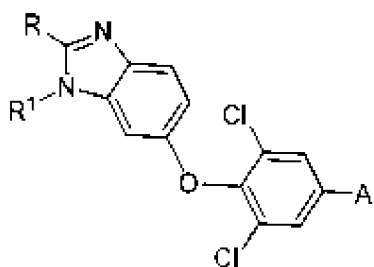


где L^1 , L^2 , R и R^1 являются такими, как определено в настоящем документе для формулы (I).

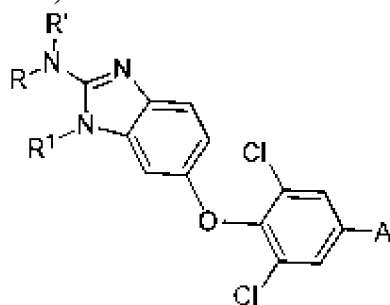
[42] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (I) или любом его варианте L^1 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-NR'$. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-NR'$, при этом R' представляет собой H . В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-NR'$, при этом R' представляет собой C_1-C_6 алкил, такой как метил. В некоторых вариантах

реализации L^1 представляет собой $-S-$. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах реализации в соединении формулу (I) или любом его варианте L^2 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (I) или любом его варианте L^1 представляет собой связь; и L^2 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой связь; и L^2 представляет собой $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-NR'-$; и L^2 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-NR'-$; и L^2 представляет собой $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-O-$; и L^2 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-O-$; и L^2 представляет собой $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-S-$; и L^2 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-S-$; и L^2 представляет собой $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-S(O)_2-$; и L^2 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-S(O)_2-$; и L^2 представляет собой $-S(O)_2-$.

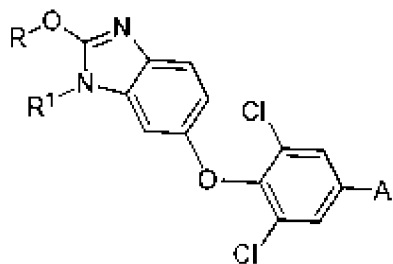
[43] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) имеет формулу (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9) или (I-10).



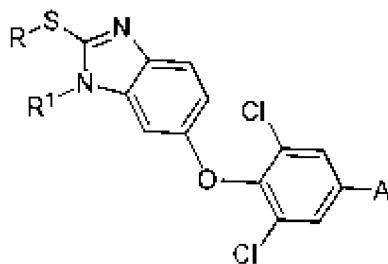
(I-1),



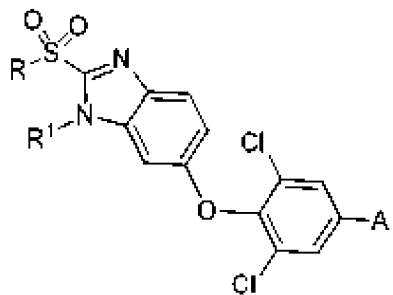
(I-2),



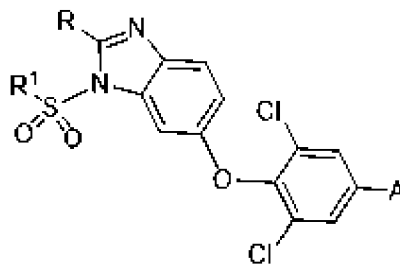
(I-3),



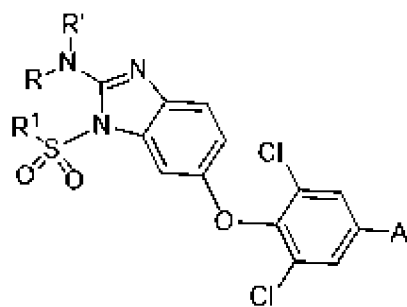
(I-4),



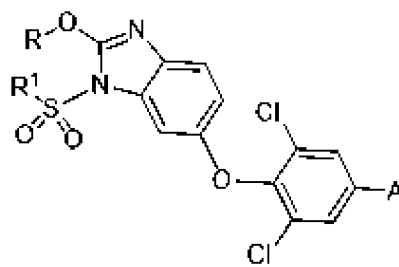
(I-5),



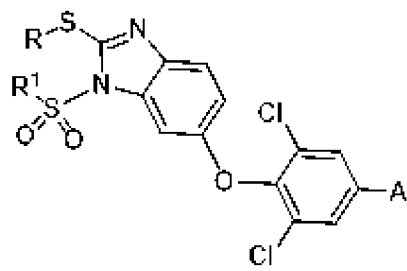
(I-6),



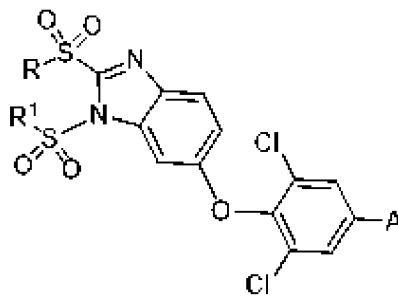
(I-7),



(I-8)






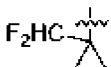
(I-9),




(I-10).

[44] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (I) или любом его варианте R^1 представляет собой H, C_1 - C_3 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил, при этом каждый C_1 - C_3 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил независимо необязательно замещен 1-3 группами R^2 . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой H, метил или этил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой H, циклопропил, метил, изопропил, трет-бутил или этил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, который необязательно замещен 1-5 группами R^2 . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, который является незамещенным. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_1 - C_3 алкил, который необязательно замещен 1-3 группами R^2 . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_1 - C_3 алкил, который является незамещенным. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метил, этил, изопропил или трет-бутил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, который необязательно замещен 1-5 группами R^2 . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, который является незамещенным. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_3 - C_5 циклоалкил, который необязательно замещен 1-3 группами R^2 . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_3 - C_5 циклоалкил, который является незамещенным. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет

собой циклопропил, который замещен 1 группой R^2 . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, каждый из которых независимо обязательно замещен 1 группой R^2 . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой циклопропил, который замещен 1 группой R^2 , при этом группа R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет

собой , ,  или . В некоторых вариантах реализации R^1

представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых

вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^1

представляет собой 3-12-членный гетероцикл, обязательно замещенный 1-5 группами R^2 . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 3-12-членный гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, обязательно замещенный 1-5 группами R^2 . В некоторых вариантах реализации R^1

представляет собой 5-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_6 - C_{10} арил, обязательно замещенный 1-5 группами R^2 . В некоторых

вариантах реализации R^1 представляет собой C_6 - C_{10} арил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фенил, обязательно замещенный 1-5 группами R^2 . В

некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 5-12-членный гетероарил, обязательно замещенный 1-

5 группами R^2 . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 5-12-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 5-6-членный

гетероарил, обязательно замещенный 1-5 группами R^2 . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил.

[45] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (I) или любом его варианте R представляет собой C_1 - C_6 алкил, обязательно замещенный 1-3 группами R^2 . В некоторых вариантах реализации R представляет собой C_1 - C_3 алкил, обязательно замещенный 1-3 группами R^2 . В некоторых вариантах реализации R представляет собой C_1 - C_3 алкил, обязательно замещенный 1-3 группами R^2 . В некоторых вариантах реализации R представляет собой C_2 - C_6 алкил, обязательно замещенный 1-3 группами R^2 . В некоторых вариантах реализации R представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил или изобутил, каждый из которых обязательно замещен 1-3 группами R^2 . В

некоторых вариантах реализации R представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил или изобутил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами R². В некоторых вариантах реализации R представляет собой метил или этил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами R². В некоторых вариантах реализации R представляет собой метил, необязательно замещенный 1-3 группами R². В некоторых вариантах реализации R представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой этил, необязательно замещенный 1-3 R². В некоторых вариантах реализации R представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой *n*-пропил, необязательно замещенный 1-3 R². В некоторых вариантах реализации R представляет собой *n*-пропил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой изопропил, необязательно замещенный 1-3 R². В некоторых вариантах реализации R представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой *n*-бутил, необязательно замещенный 1-3 R². В некоторых вариантах реализации R представляет собой *n*-бутил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой изобутил, необязательно замещенный 1-3 R². В некоторых вариантах реализации R представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-5 группами R₂. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 3-12-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 5-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-5 группами R₂. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 5-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации R представляет собой C₆-C₁₀ арил, необязательно замещенный 1-5 группами R². В некоторых вариантах реализации R представляет собой C₆-C₁₀ арил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 группами R₂. В некоторых вариантах реализации R представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R₂. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 5-12-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R₂. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 5-6-членный гетероарил.

[46] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (I) или любом его варианте каждый R², если он присутствует, независимо представляет собой галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, C₁-C₃ алкил-ОН, -NH₂, -CN или гидроксил. В некоторых вариантах реализации каждый R², если он присутствует, независимо представляет собой Cl, F, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂OH, -NH₂, -CN или гидроксил. В некоторых вариантах реализации, если R² присутствует, то по меньшей мере один R² представляет собой галоген, такой как Cl или F. В некоторых вариантах реализации, если R² присутствует, то по меньшей мере один R² представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации, если R² присутствует, то по меньшей мере один R² представляет собой F. В некоторых вариантах

5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 15-, 20-, 25-, 30-, 35-, 40-, 45-, 50-, 55-, 60-, 65-, 70-, 75-, 80-, 85-, 90-, 95- или 100-кратную селективность в отношении THR-бета по сравнению с THR-альфа. В любом из указанных вариантов реализации селективность оценивают при помощи биохимического исследования, такого как исследование TR-FRET, описанное в примере В1. В некоторых вариантах реализации согласно другому аспекту селективность оценивают при помощи биохимического исследования, такого как исследование гетеродимера RXR, описанное в примере В2.

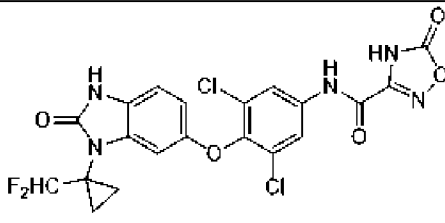
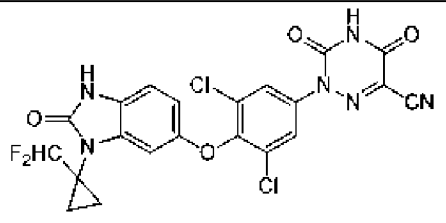
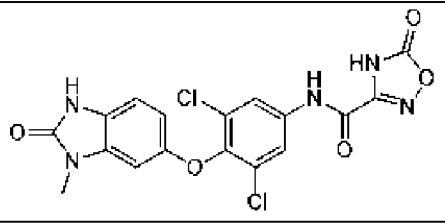
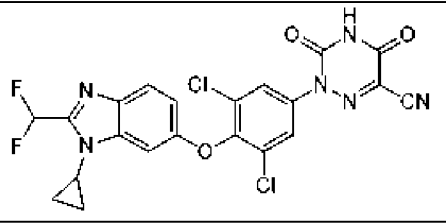
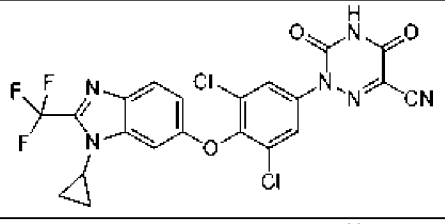
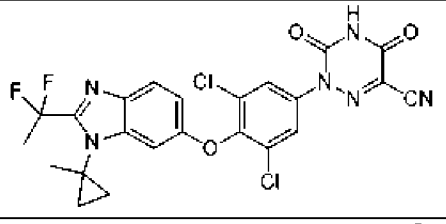
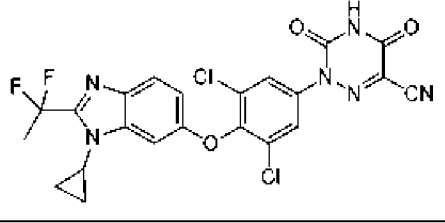
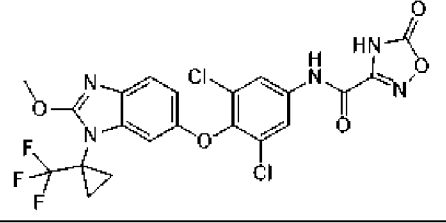
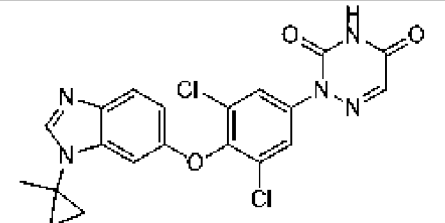
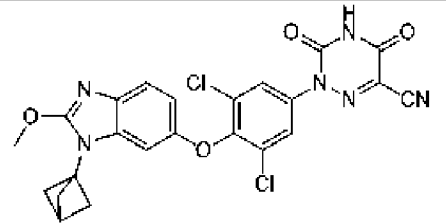
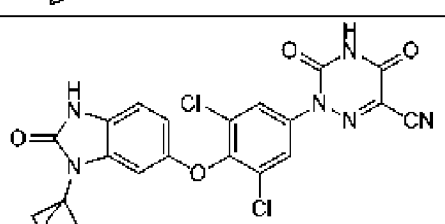
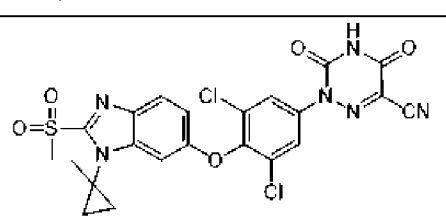
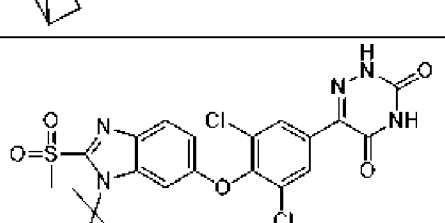
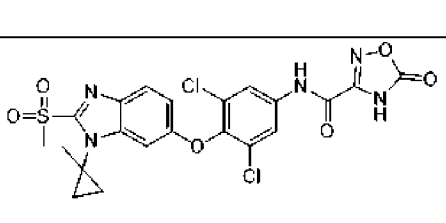
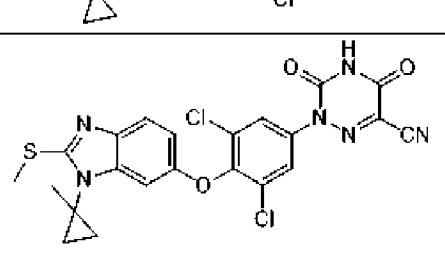
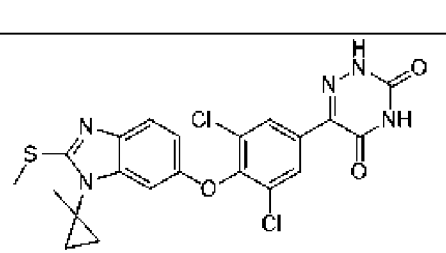
[48] Следует понимать, что в настоящем документе каждое описание, вариант, вариант реализации или аспект фрагмента может быть объединен с каждым описанием, вариантом, вариантом реализации или аспектом других фрагментов так же, как и в случае, если бы каждая и любая комбинация описаний была перечислена конкретным образом отдельно. Например, каждое описание, вариант, вариант реализации или аспект, предложенный в настоящем документе в отношении А в формуле (I), может быть объединен с каждым описанием, вариантом, вариантом реализации или аспектом R, L¹, L², R¹ и R² так же, как и в случае, если бы любая и каждая комбинация была перечислена конкретным образом отдельно. Также следует понимать, что все описания, варианты, варианты реализации или аспекты формулы (I), в соответствующих случаях, в равной степени применимы и к другим формулам, подробно описанным в настоящем документе, и описаны в той же степени, как и в случае, если бы каждое и любое описание, вариант, вариант реализации или аспект были конкретным образом и отдельно перечислены для всех формул. Например, следует понимать, что все описания, варианты, варианты реализации или аспекты формулы (I), в соответствующих случаях, в равной степени применимы к любым формулам, таким как подробно описано в настоящем документе, таким как формулы (I-1)-(I-10), (II), (III) и (IV), и описаны в той же степени, как и в случае, если бы любое и каждое описание, вариант, вариант реализации или аспект были конкретным образом и отдельно перечислены для всех формул.

[49] В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из соединений, приведенных в таблице 1, или их фармацевтически приемлемых солей. Следует понимать, что несмотря на то, что определенные соединения, описанные в настоящем изобретении, включая таблицу 1, представлены в виде конкретных стереоизомеров и/или в нестереохимической форме, любые или все стереохимические формы, включая любые энантиомерные или диастереомерные формы, и любые таутомеры или другие формы любого из соединений согласно настоящему изобретению, включая таблицу 1, описаны в настоящем документе.

[50] В одном из вариантов реализации в настоящем документе предложено соединение, выбранное из тех, что приведены ниже в таблице 1:

Таблица 1.

Пример	Структура	Пример	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

или таутомер или стереоизомер вышеупомянутых соединений, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм.

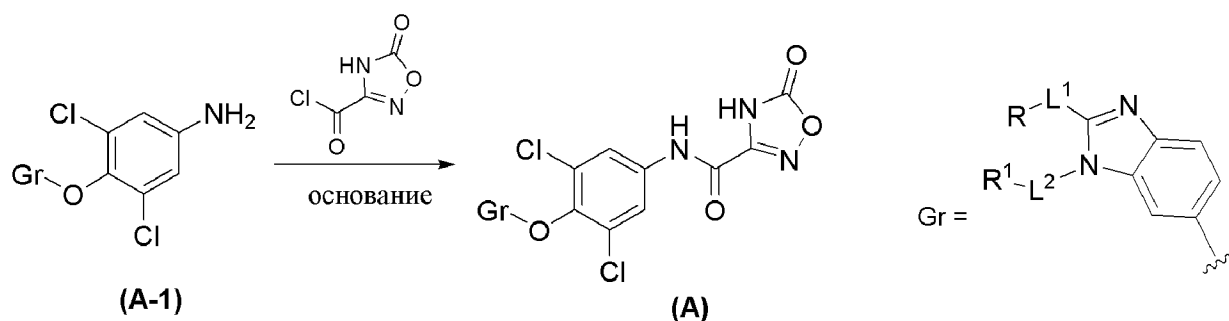
[51] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, выбранное из соединений, перечисленных в таблице 1, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, выбранное из примеров 20-42, или таутомер или стереоизомер вышеупомянутых соединений, или фармацевтически приемлемая соль каждого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, выбранное из примеров 20-42, или его фармацевтически приемлемая соль.

[52] В изобретение также включены все соли, такие как фармацевтически приемлемые соли, соединений, упомянутых в настоящем документе. В изобретение также включены любые или все стереохимические формы, включая любые энантиомерные или диастереомерные формы, и любые таутомеры или другие формы, такие как N-оксиды, сольваты или изотопомеры, описанных соединений. Предполагается, что если стереохимия явным образом не указана в химической структуре или названии, то структура или название

включает все возможные стереоизомеры изображенного соединения. Кроме того, следует понимать, что если изображена конкретная стереохимическая форма, то другие стереохимические формы также включены в изобретение. В изобретение также включены все формы соединений, такие как кристаллические или некристаллические формы соединений. Также подразумеваются композиции, содержащие соединение согласно изобретению, такие как композиция по существу чистого соединения, включающая его конкретную стереохимическую форму. В изобретение также включены композиции, содержащие смесь соединений согласно изобретению при любом отношении, включая смеси двух или более стереохимических форм соединения согласно изобретению при любом отношении, таким образом, включены рацемические, нерацемические, обогащенные одним из энантиомеров и скалемические смеси соединений.

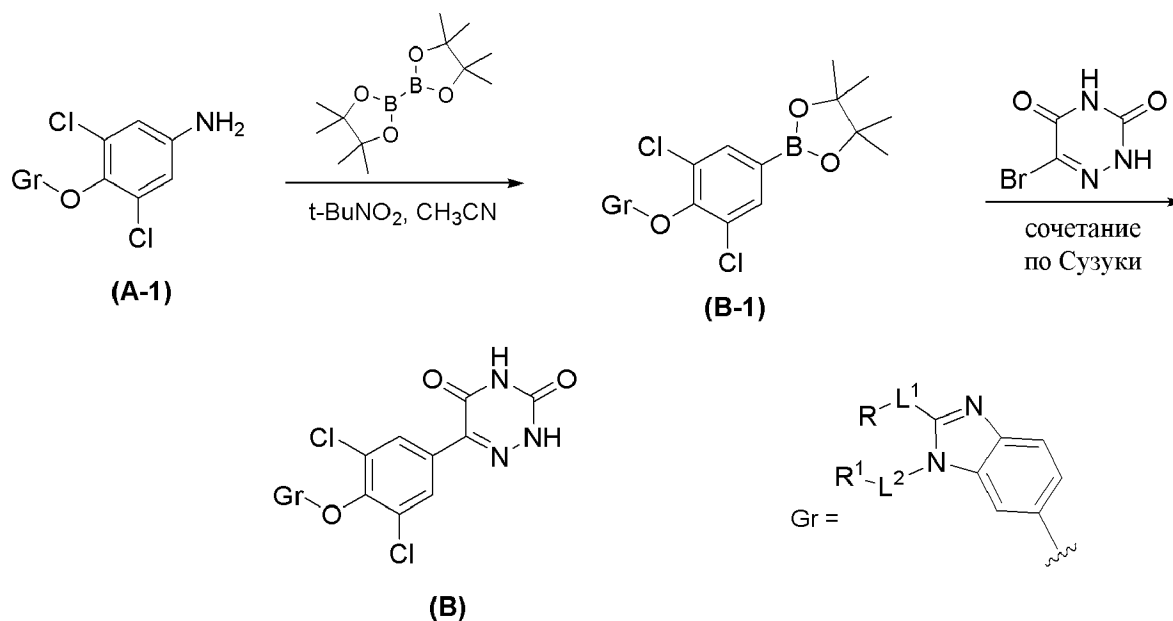
Способы синтеза

Схема 1a:



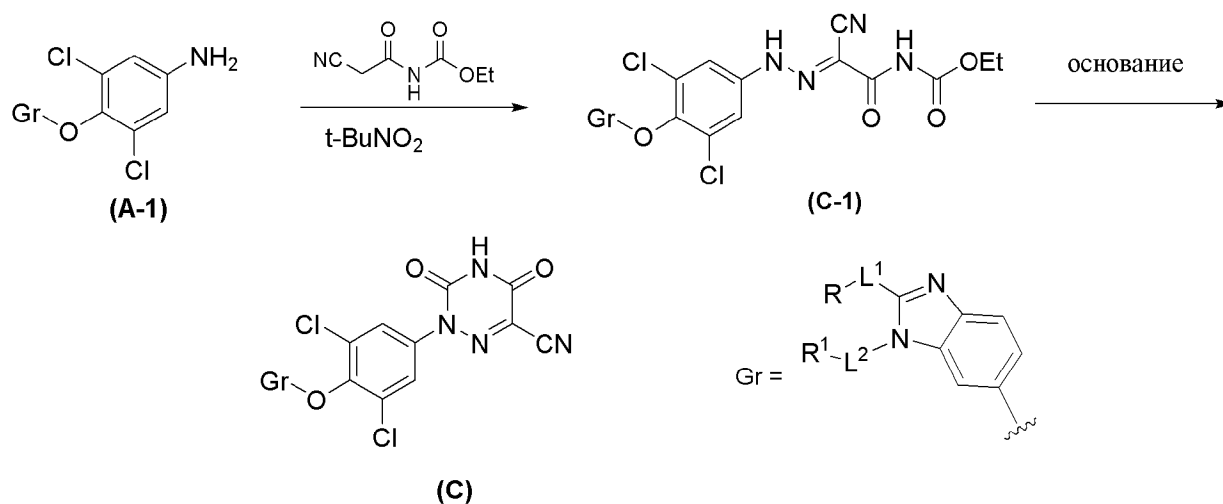
[53] На схеме 1a показан синтез соединений общей формулы (A), при этом переменные L^1 , L^2 , R и R^1 являются такими, как определено для соединения формулы (I). Аминопроизводные формулы (A-1) можно приводить во взаимодействие с 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлоридом в присутствии основания с получением соединений формулы (A).

Схема 1b:



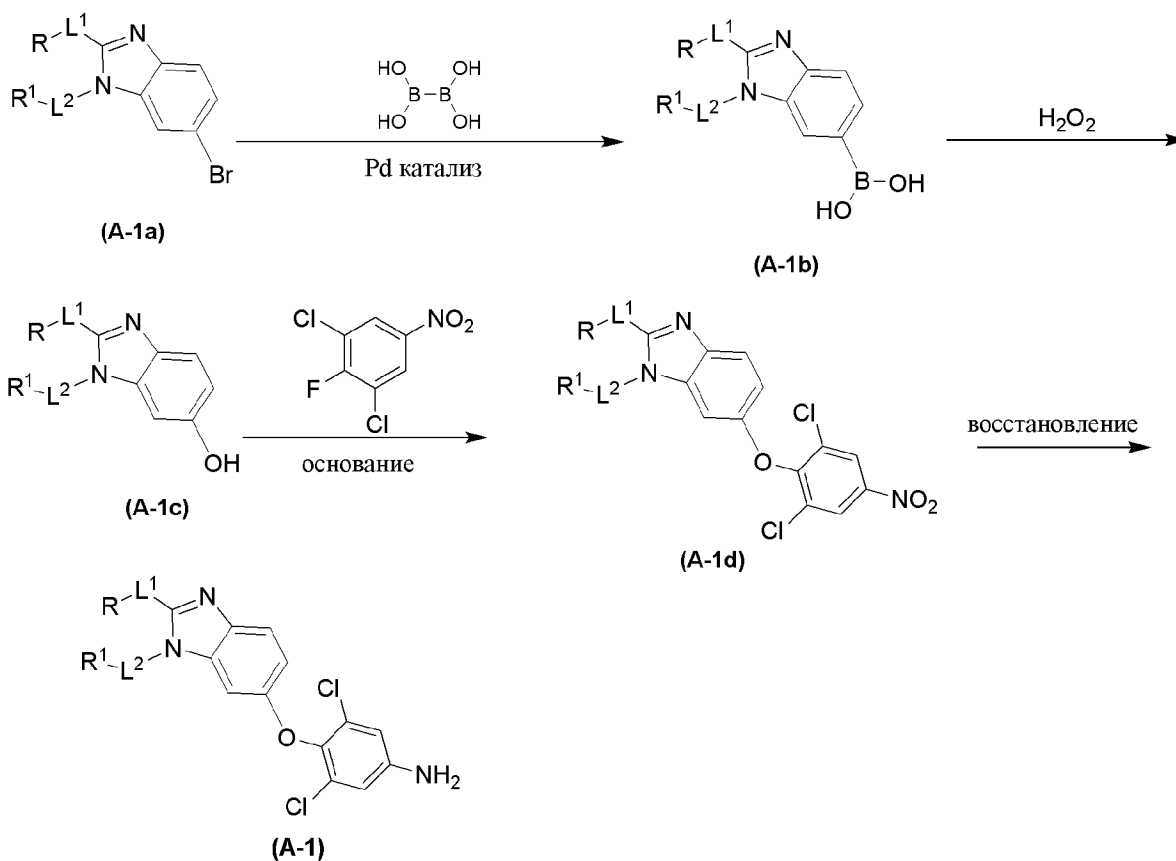
[54] На схеме 1b отмечен общий способ синтеза соединений формулы (B), при этом переменные L^1 , L^2 , R и R^1 являются такими, как определено для соединения формулы (I). Обработка соединений формулы (A-1) диоксабороланом, 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом, приводит к получению соединений формулы (B-1), которые затем можно обрабатывать в условиях сочетания по Сузуки 6-бром-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дионом с получением соединений общей формулы (B).

Схема 1с:



[55] На схеме 1с показан синтез соединений общей формулы (C), при этом переменные L^1 , L^2 , R и R^1 являются такими, как определено для соединения формулы (I). Приведение соединений формулы (A-1) во взаимодействие с этил-(2-цианоацетил)-карбаматом приводит к получению промежуточных соединений формулы (C-1), которые затем можно обрабатывать основанием с получением соединений формулы (C).

Схема 2:

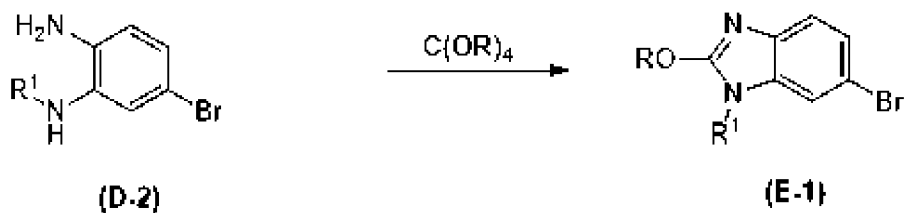


[56] На схеме 2 показан синтез соединений общей формулы (A-1), при этом переменные L^1 , L^2 , R и R^1 являются такими, как определено для соединения формулы (I), указанные соединения применяют в способах синтеза, описанных в настоящем документе и изложенных на схемах 1a-1c. Можно проводить взаимодействие бромидного производного (A-1a) с гиподиборной кислотой с получением производного бороновой кислоты (A-1b), которое затем можно окислять с получением гидроксида (A-1c). Последующая обработка соединения формулы (A-1c) 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензолом и основанием приводит к получению нитропроизводного (A-1d), которое затем можно восстанавливать с получением соединения формулы (A-1).

Схема 3:



[57] На схеме 3 отмечен синтез соединений общей формулы (E), при этом переменная R^1 является такой, как определено для соединения формулы (I), указанные соединения применяют в способах синтеза, описанных в настоящем документе, для встраивания конденсированной системы колец, содержащей кольцо В. Приведение аминопроизводного (D-2) во взаимодействие с источником карбонила приводит к получению соединения формулы (E).

СХЕМА 4:

[58] На схеме 4а отмечен способ получения алкоксипроизводных общей формулы (E-1), при этом переменная R^1 является такой, как определено для соединения формулы (I), и R представляет собой алкильную группу, указанные соединения применяют в способах синтеза, описанных в настоящем документе, для встраивания конденсированной системы колец, содержащей кольцо В. Приведение аминокпроизводного (D-2) во взаимодействие с $C(OR)_4$ в качестве источника карбонила приводит к получению соединения формулы (E-1). В некоторых вариантах R представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (E-1) представляет собой промежуточное соединение для получения соединения формулы (E), как представлено на схеме 3. В некоторых вариантах реализации можно дополнительно приводить соединение формулы (E-1) во взаимодействие с агентом, который расщепляет связи C-O в простых эфирах (например, с BCl_3), с получением соединения формулы (E), как представлено на схеме 3. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (E-1) представляет собой соединение формулы (A-1a), такое как предложено на схеме 2, и может быть использовано во взаимодействиях согласно общему способу, отмеченному на схеме 2, при этом в промежуточных соединениях и продуктах сохраняется функциональная группа -OR, присутствующая в соединении формулы (E-1).

[59] Синтез определенных соединений, предложенных в настоящем документе, схематически проиллюстрирован выше и приведен ниже в разделе примеров. Переменные, перечисленные на приведенных выше схемах, являются такими, как определено для соединения формулы (I) или любого его варианта, варианта реализации или аспекта. Синтез других соединений, предложенных в настоящем документе, будет очевиден специалисту в данной области техники с учетом руководства, предложенного в настоящем документе, и способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники.

[60] Если желательно получить конкретный энантиомер соединения, то он может быть получен из соответствующей смеси энантиомеров любым подходящим традиционным способом отделения или разделения энантиомеров. Таким образом, например, могут быть получены диастереомерные производные путем приведения смеси энантиомеров, например, рацемата, во взаимодействие с соответствующим хиральным соединением. Затем диастереомеры могут быть разделены любыми традиционными средствами, например, путем кристаллизации, и может быть выделен целевой энантиомер. В другом способе разделения рацемат может быть разделен путем хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. В качестве альтернативы, при желании конкретный энантиомер может быть получен с применением соответствующего хирального промежуточного соединения в одном из описанных процессов.

[61] Также можно проводить хроматографию, перекристаллизацию и другие традиционные способы разделения промежуточных соединений или конечных продуктов по мере необходимости для получения конкретного изомера соединения или для иной очистки продукта взаимодействия.

[62] Также рассматриваются сольваты соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и часто образуются в процессе кристаллизации. Если растворитель представляет собой воду, то образуются гидраты, если растворитель представляет собой спирт, то образуются алкоголяты.

[63] Следует понимать, что способ синтеза, описанный в настоящем документе, может быть модифицирован для получения разнообразных соединений согласно изобретению, путем подбора надлежащих реагентов и исходных веществ. Также следует понимать, что если требуется защита определенных активных или несовместимых групп (например, амина или карбоновой кислоты), то предполагается, что в формулы, например, на схеме(-ах), предложенной(-ых) в настоящем документе, включены соединения, в которых указанные активные или несовместимые группы присутствуют в соответствующих замещенных формах. Общее описание защитных групп и их применения см. в P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4^e издание, Wiley-Interscience, New York, 2006.

Фармацевтические композиции и составы

[64] Фармацевтические композиции любого из соединений, подробно описанных в настоящем документе, включены в настоящее изобретение. Таким образом, в изобретение включены фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты, такую как соль, полученная с использованием неорганической или органической кислоты. Фармацевтические композиции согласно изобретению могут иметь форму, подходящую для перорального, трансбуккального, парентерального, интраназального, местного или ректального введения, или форму, подходящую для введения путем ингаляции.

[65] Соединение, такое как подробно описано в настоящем документе, в некоторых вариантах реализации может присутствовать в очищенной форме, и композиции, содержащие соединение в очищенной форме, подробно описаны в настоящем документе. Предложены композиции, содержащие соединение, такое как подробно описано в настоящем документе, такие как композиции по существу чистых соединений. В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая соединение, такое как подробно описано в настоящем документе, или его соль, присутствует в по существу чистой форме. В одном из вариантов под «по существу чистой» понимают композицию, которая содержит не более 35% примесей, при этом примесь обозначает соединение, отличное от соединения,

составляющего основную часть композиции, или его соли. Например, под композицией по существу чистого соединения, выбранного из соединения, приведенного в таблице 1, понимают композицию, которая содержит не более 35% примесей, при этом примесь обозначает соединение, отличное от соединения или его соли. В одном из вариантов предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, при этом композиция содержит не более 25% примесей. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, при этом композиция содержит не более 20% примесей. В еще одном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, при этом композиция содержит не более 10% примесей. В дополнительном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, при этом композиция содержит не более 5% примесей. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, при этом композиция содержит не более 3% примесей. В еще одном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, при этом композиция содержит не более 1% примесей. В дополнительном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, при этом композиция содержит не более 0,5% примесей. В других вариантах композиция по существу чистого соединения обозначает композицию, которая содержит не более 15% или предпочтительно не более 10%, или более предпочтительно не более 5%, или еще более предпочтительно не более 3% и наиболее предпочтительно не более 1% примесей, при этом указанная примесь может представлять собой соединение в отличающейся стереохимической форме. Например, без ограничения композиция по существу чистого (S)-соединения обозначает композицию, которая содержит не более 15% или не более 10%, или не более 5%, или не более 3%, или не более 1% (R)-формы соединения.

[66] В одном из вариантов соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой синтетические соединения, подготовленные для введения индивидууму, такому как человек. В другом варианте предложены композиции, содержащие соединение в по существу чистой форме. В другом варианте в изобретение включены фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В другом варианте предложены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений подходят для любого соединения или его формы, подробно описанных в настоящем документе.

[67] Соединение может быть включено в состав, подходящий для любого доступного способа доставки, включая форму для пероральной, чресслизистой (например, интраназальной, подъязычной, вагинальной, трансбуккальной или ректальной), парентеральной (например, внутримышечной, подкожной или внутривенной), местной или чрескожной доставки. Соединение может быть включено в состав совместно с подходящими носителями с получением форм доставки, которые включают, но не ограничиваются указанными, таблетки, капсуловидные таблетки, капсулы (такие как твердые желатиновые капсулы или мягкие эластичные желатиновые капсулы),

крахмальные капсулы, пастилки, леденцы для рассасывания, жевательные резинки, дисперсии, суппозитории, мази, катаплазмы (припарки), пасты, порошки, повязки, кремы, растворы, пластыри, аэрозоли (например, интраназальный распыляемый состав или ингаляционные препараты), гели, суспензии (например, водные или неводные жидкие суспензии, эмульсии типа масло-в-воде или жидкие эмульсии типа вода-в-масле), растворы и эликсиры.

[68] Одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, можно применять для состава, такого как фармацевтический состав, путем объединения соединения или соединений в качестве активного ингредиента с фармацевтически приемлемым носителем, таким как те, что упомянуты выше. В зависимости от терапевтической формы системы (например, если сравнивать чрескожный пластырь с пероральной таблеткой) носитель может присутствовать в разных формах. Кроме того, фармацевтические составы могут содержать консерванты, агенты, повышающие растворимость, стабилизаторы, агенты для повторного смачивания, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулирования осмотического давления, буферы, агенты для нанесения покрытия или антиоксиданты. Составы, содержащие соединение, также могут содержать другие вещества, которые обладают ценными терапевтическими свойствами. Фармацевтические составы могут быть получены известными фармацевтическими способами. Подходящие составы можно найти, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 21^e изд. (2005), содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

[69] Соединения, такие как описано в настоящем документе, могут быть введены индивидуумам (например, человеку) в виде общепринятых пероральных композиций, таких как таблетки, таблетки с покрытием и гелевые капсулы в твердой или в мягкой оболочке, эмульсии или суспензии. Примерами носителей, которые можно применять для получения указанных композиций, являются лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеарат или его соли и т.д. Приемлемые носители для гелевых капсул с мягкой оболочкой представляют собой, например, растительные масла, воск, жиры, полутвердые и жидкие многоатомные спирты и т.д. Кроме того, фармацевтические составы могут содержать консерванты, агенты, повышающие растворимость, стабилизаторы, агенты для повторного смачивания, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулирования осмотического давления, буферы, агенты для нанесения покрытия или антиоксиданты.

[70] Любое из соединений, описанных в настоящем документе, может быть включено в состав таблетки в любой описанной лекарственной форме.

[71] Также описаны композиции, содержащие соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном из вариантов композиция содержит соединение и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения.

Способы применения/лечения

[72] Соединения и композиции, подробно описанные в настоящем документе, такие как фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из формул, предложенных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество, можно применять в способах введения и лечения, таких как предложено в настоящем документе. Соединения и композиции также можно применять в способах *in vitro*, таких как способы введения соединения или композиции *in vitro* в клетки для скрининга и/или проведения анализов контроля качества.

[73] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ агонистического воздействия на бета-рецептор тиреоидного гормона (THR-бета), включающий приведение либо эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, либо эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе, в контакт с THR-бета.

[74] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения нарушения, которое облегчается при активации THR-бета, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе.

[75] Способы лечения нарушения, облегчаемого при активации THR-бета, включая без ограничения неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит и симптомы и проявления каждого из них, хорошо известны специалисту в данной области техники и могут быть адаптированы с возможностью лечения указанного нарушения соединением или его фармацевтически приемлемой солью, или композицией, предложенной в настоящем документе.

[76] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ агонистического воздействия на бета-рецептор тиреоидного гормона (THR-бета), включающий приведение либо эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, либо эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе, в контакт с THR-бета. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ селективного агонистического воздействия на THR-бета по сравнению с THR-альфа, включающий приведение либо эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, либо эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе, в контакт с THR-бета. Согласно одному из указанных аспектов способ обеспечивает селективное агонистическое действие в отношении THR-бета, которое по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80,

85, 90, 95 или 100 раз превышает действие в отношении THR-альфа. В любом из указанных вариантов реализации селективность оценивают при помощи биохимического исследования, такого как исследование TR-FRET, описанное в примере В1. В любом из указанных вариантов реализации согласно другому аспекту селективность оценивают при помощи биохимического исследования, такого как исследование гетеродимера RXR, описанное в примере В2.

[77] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или нарушения, которое облегчается при активации THR-бета, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение печени. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или нарушения печени, связанного с неоптимальным агонизмом в отношении THR-бета, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает селективным агонистическим действием в отношении THR-бета по сравнению с THR-альфа.

[78] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения неалкогольной жировой болезни печени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения метаболического синдрома у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения дислипидемии у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения гипертриглицеридемии у

пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения гиперхолестеринемии у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе.

[79] В любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, пациент, страдающий от заболевания или нарушения, связанного с агонизмом в отношении TNR-бета, может включать, но не ограничивается указанным, пациента, который страдает от первичного гипотиреоидного нарушения.

[80] Согласно другому аспекту предложен способ задержки появления и/или развития заболевания или нарушения, которое облегчается при активации TNR-бета у пациента (такого как человек), который подвержен риску развития заболевания или нарушения. Следует понимать, что задержка развития может включать предотвращение в случае, если у индивидуума не развилось заболевание или нарушение. У индивидуума, подверженного риску развития заболевания или нарушения, которое облегчается при активации TNR-бета, в некоторых вариантах реализации имеются один или более факторов риска развития заболевания или нарушения, таких как возраст, увеличенная окружность талии, высокий индекс массы тела или наличие ассоциированных сопутствующих заболеваний.

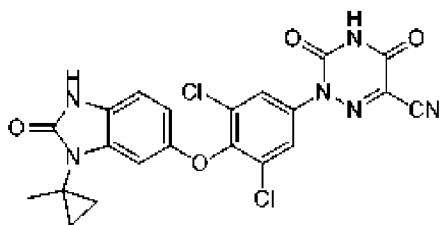
[81] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ задержки появления и/или развития неалкогольной жировой болезни печени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ задержки появления и/или развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ задержки появления и/или развития метаболического синдрома у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ задержки

появления и/или развития дислипидемии у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ задержки появления и/или развития гипертриглицеридемии у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ задержки появления и/или развития гиперхолестеринемии у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества композиции, предложенной в настоящем документе.

[82] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении неалкогольной жировой болезни печени. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении метаболического синдрома. В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении дислипидемии. В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении гипертриглицеридемии. В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении гиперхолестеринемии.

[83] В другом варианте реализации в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для получения лекарственного средства для лечения неалкогольной жировой болезни печени. В другом варианте реализации в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для получения лекарственного средства для лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). В другом варианте реализации в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для получения лекарственного средства для лечения неалкогольного метаболического синдрома. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство предназначено для лечения дислипидемии. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство предназначено для лечения гипертриглицеридемии. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство предназначено для лечения дислипидемии. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство предназначено для лечения гиперхолестеринемии.

[84] В некоторых вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, и терапевтически эффективное количество составляет менее чем примерно 5 мг/кг/день, примерно 4 мг/кг/день, примерно 3 мг/кг/день, примерно 2 мг/кг/день, примерно 1 мг/кг/день, примерно 0,5 мг/кг/день или примерно 0,1 мг/кг/день. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), такой как формула (I-3), или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, где R представляет собой H, и терапевтически эффективное количество составляет менее чем примерно 5 мг/кг/день, примерно 4 мг/кг/день, примерно 3 мг/кг/день, примерно 2 мг/кг/день, примерно 1 мг/кг/день, примерно 0,5 мг/кг/день или примерно 0,1 мг/кг/день. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного

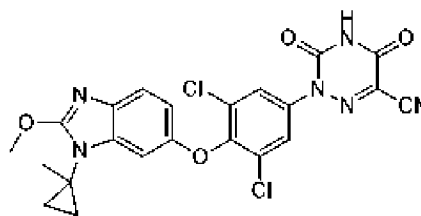


количества

или его фармацевтически приемлемой соли, и

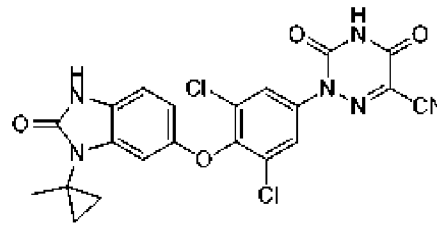
терапевтически эффективное количество составляет менее чем примерно 5 мг/кг/день, примерно 4 мг/кг/день, примерно 3 мг/кг/день, примерно 2 мг/кг/день, примерно 1 мг/кг/день, примерно 0,5 мг/кг/день или примерно 0,1 мг/кг/день. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества

соединения формулы (I), такой как формула (I-3), или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, где R представляет собой C₁-C₆ алкил, и терапевтически эффективное количество составляет менее чем примерно 5 мг/кг/день, примерно 4 мг/кг/день, примерно 3 мг/кг/день, примерно 2 мг/кг/день, примерно 1 мг/кг/день, примерно 0,5 мг/кг/день или примерно 0,1 мг/кг/день. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), такой как формула (I-3), или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, где R представляет собой метил, и терапевтически эффективное количество составляет менее чем примерно 5 мг/кг/день, примерно 4 мг/кг/день, примерно 3 мг/кг/день, примерно 2 мг/кг/день, примерно 1 мг/кг/день, примерно 0,5 мг/кг/день или примерно 0,1 мг/кг/день. В некоторых вариантах реализации способ включает введение

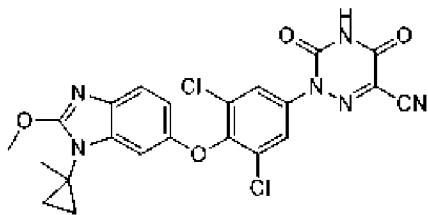


терапевтически эффективного количества или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективное количество составляет менее чем примерно 5 мг/кг/день, примерно 4 мг/кг/день, примерно 3 мг/кг/день, примерно 2 мг/кг/день, примерно 1 мг/кг/день, примерно 0,5 мг/кг/день или примерно 0,1 мг/кг/день.

[85] В некоторых вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, и терапевтически эффективное количество составляет менее чем примерно 100 мг/день, 90 мг/день, 80 мг/день, 70 мг/день, 60 мг/день, 50 мг/день, 40 мг/день, 30 мг/день, 20 мг/день, 10 мг/день или 5 мг/день. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), такой как формула (I-3), или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, где R представляет собой H, и терапевтически эффективное количество составляет менее чем примерно 100 мг/день, 90 мг/день, 80 мг/день, 70 мг/день, 60 мг/день, 50 мг/день, 40 мг/день, 30 мг/день, 20 мг/день, 10 мг/день или 5 мг/день. В некоторых вариантах реализации способ включает введение



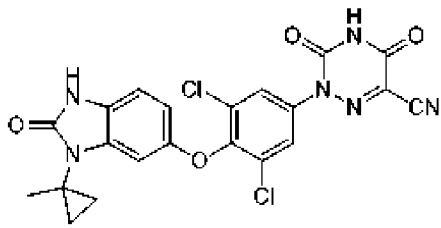
терапевтически эффективного количества или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективное количество составляет менее чем примерно 100 мг/день, 90 мг/день, 80 мг/день, 70 мг/день, 60 мг/день, 50 мг/день, 40 мг/день, 30 мг/день, 20 мг/день, 10 мг/день или 5 мг/день. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), такой как формула (I-3), или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, где R представляет собой C₁-C₆ алкил, и терапевтически эффективное количество составляет менее чем примерно 100 мг/день, 90 мг/день, 80 мг/день, 70 мг/день, 60 мг/день, 50 мг/день, 40 мг/день, 30 мг/день, 20 мг/день, 10 мг/день или 5 мг/день. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), такой как формула (I-3), или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, где R представляет собой метил, и терапевтически эффективное количество составляет менее чем примерно 100 мг/день, 90 мг/день, 80 мг/день, 70 мг/день, 60 мг/день, 50 мг/день, 40 мг/день, 30 мг/день, 20 мг/день, 10 мг/день или 5 мг/день. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества



или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективное количество составляет менее чем примерно 100 мг/день, 90 мг/день, 80 мг/день, 70 мг/день, 60 мг/день, 50 мг/день, 40 мг/день, 30 мг/день, 20 мг/день, 10 мг/день или 5 мг/день.

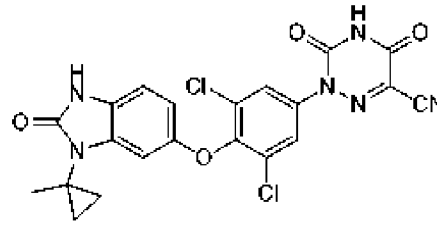
[86] В некоторых вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, и максимальный уровень соединения формулы (I) в крови, сыворотке или плазме во время лечения составляет менее чем примерно 200 нг/мл, 190 нг/мл, 180 нг/мл, 170 нг/мл, 160 нг/мл, 150 нг/мл, 140 нг/мл, 130 нг/мл, 120 нг/мл, 110 нг/мл, 100 нг/мл, 90 нг/мл, 80 нг/мл, 70 нг/мл, 60 нг/мл, 50 нг/мл, 40 нг/мл, 30 нг/мл, 20 нг/мл, 10

нг/мл или 5 нг/мл. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), такой как формула (I-3), или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, где R представляет собой H, и максимальный уровень соединения формулы (I) в крови, сыворотке или плазме во время лечения составляет менее чем примерно 200 нг/мл, 190 нг/мл, 180 нг/мл, 170 нг/мл, 160 нг/мл, 150 нг/мл, 140 нг/мл, 130 нг/мл, 120 нг/мл, 110 нг/мл, 100 нг/мл, 90 нг/мл, 80 нг/мл, 70 нг/мл, 60 нг/мл, 50 нг/мл, 40 нг/мл, 30 нг/мл, 20 нг/мл, 10 нг/мл или 5 нг/мл. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества



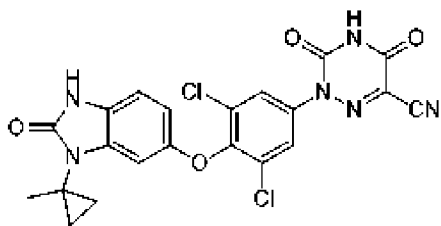
или его фармацевтически приемлемой соли, и максимальный уровень соединения в крови, сыворотке или плазме во время лечения составляет менее чем примерно 200 нг/мл, 190 нг/мл, 180 нг/мл, 170 нг/мл, 160 нг/мл, 150 нг/мл, 140 нг/мл, 130 нг/мл, 120 нг/мл, 110 нг/мл, 100 нг/мл, 90 нг/мл, 80 нг/мл, 70 нг/мл, 60 нг/мл, 50 нг/мл, 40 нг/мл, 30 нг/мл, 20 нг/мл, 10 нг/мл или 5 нг/мл.

[87] В некоторых вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, и ППК соединения формулы (I) в крови, сыворотке или плазме после введения одной дозы составляет менее чем примерно 3000 нг•ч/мл, примерно 2500 нг•ч/мл, примерно 2000 нг•ч/мл, примерно 1500 нг•ч/мл, примерно 1000 нг•ч/мл, примерно 1500 нг•ч/мл или примерно 500 нг•ч/мл. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), такой как формула (I-3), или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, где R представляет собой H, и ППК соединения формулы (I) в крови, сыворотке или плазме после введения одной дозы составляет менее чем примерно 3000 нг•ч/мл, примерно 2500 нг•ч/мл, примерно 2000 нг•ч/мл, примерно 1500 нг•ч/мл, примерно 1000 нг•ч/мл, примерно 1500 нг•ч/мл или примерно 500 нг•ч/мл. В некоторых вариантах реализации способ включает введение



терапевтически эффективного количества или его фармацевтически приемлемой соли, и ППК соединения в крови, сыворотке или плазме после введения одной дозы составляет менее чем примерно 3000 нг•ч/мл, примерно 2500 нг•ч/мл, примерно 2000 нг•ч/мл, примерно 1500 нг•ч/мл, примерно 1000 нг•ч/мл, примерно 1500 нг•ч/мл или примерно 500 нг•ч/мл.

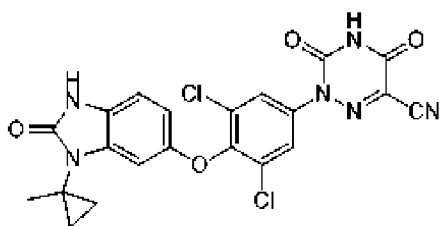
[88] В некоторых вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, и отношение уровня соединения формулы (I) в печени к уровню соединения формулы (I) в крови, сыворотке или плазме составляет более чем примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 13, примерно 14, примерно 15, примерно 16, примерно 17, примерно 18, примерно 19, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45 или примерно 50. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), такой как формула (I-3), или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, где R представляет собой H, и отношение уровня соединения формулы (I) в печени к уровню соединения формулы (I) в крови, сыворотке или плазме составляет более чем примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 13, примерно 14, примерно 15, примерно 16, примерно 17, примерно 18, примерно 19, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45 или примерно 50. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества



или его фармацевтически приемлемой соли, и отношение уровня соединения в печени к уровню соединения в крови, сыворотке или плазме составляет более чем примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно

13, примерно 14, примерно 15, примерно 16, примерно 17, примерно 18, примерно 19, примерно 20 или примерно 25.

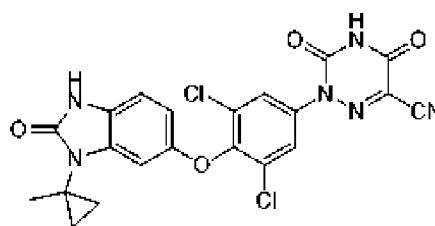
[89] В некоторых вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, и отношение уровня соединения формулы (I) в печени к уровню соединения формулы (I) в органе, отличном от печени, составляет более чем примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65, примерно 70, примерно 75, примерно 80, примерно 85, примерно 90, примерно 95 или примерно 100. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), такой как формула (I-3), или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, где R представляет собой H, и отношение уровня соединения формулы (I) в печени к уровню соединения формулы (I) в органе, отличном от печени, составляет более чем примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65, примерно 70, примерно 75, примерно 80, примерно 85, примерно 90, примерно 95 или примерно 100. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества



или его фармацевтически приемлемой соли, и отношение уровня соединения в печени к уровню соединения в органе, отличном от печени, составляет более чем примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10.

[90] В некоторых вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, и способ снижает уровень в кровотоке (например, в крови, сыворотке или плазме) одного или более элементов оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная

железа (НРТ) менее чем примерно на 10%, примерно на 9%, примерно на 8%, примерно на 7%, примерно на 6%, примерно на 5%, примерно на 4%, примерно на 3%, примерно на 2% или примерно на 1%. В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли любой из приведенных выше форм, где R представляет собой H, и способ снижает уровень в кровотоке (например, в крови, сыворотке или плазме) одного или более элементов оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа (НРТ) менее чем примерно на 10%, примерно на 9%, примерно на 8%, примерно на 7%, примерно на 6%, примерно на 5%, примерно на 4%, примерно на 3%, примерно на 2% или примерно на 1%. В некоторых вариантах реализации способ включает введение



терапевтически эффективного количества или его фармацевтически приемлемой соли, и способ снижает уровень в кровотоке (например, в крови, сыворотке или плазме) одного или более элементов оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа (НРТ) менее чем примерно на 10%, примерно на 9%, примерно на 8%, примерно на 7%, примерно на 6%, примерно на 5%, примерно на 4%, примерно на 3%, примерно на 2% или примерно на 1%. Примеры элементов оси НРТ включают без ограничения трийодтиронин (Т3), тироксин (Т4), йодтиронины, тиреотропин-рилизинг-гормон (TRH) и гормон, стимулирующий щитовидную железу (TSH). В некоторых вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, снижает уровень Т3 в кровотоке (например, уровень в крови, сыворотке или плазме) менее чем примерно на 10%, примерно на 9%, примерно на 8%, примерно на 7%, примерно на 6%, примерно на 5%, примерно на 4%, примерно на 3%, примерно на 2% или примерно на 1%. В некоторых вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, снижает уровень Т4 в кровотоке (например, уровень в крови, сыворотке или плазме) менее чем примерно на 10%, примерно на 9%, примерно на 8%, примерно на 7%, примерно на 6%, примерно на 5%, примерно на 4%, примерно на 3%, примерно на 2% или примерно на 1%. В некоторых вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, снижает уровень йодтиронинов в кровотоке (например, уровень в крови, сыворотке или плазме) менее чем примерно на 50%, примерно на 45%, примерно на 40%, примерно на 35%, примерно на 30%, примерно на 25%, примерно на 20%, примерно на 15%, примерно на 10%, примерно на 9%, примерно на 8%, примерно на 7%, примерно на 6%, примерно на 5%, примерно на 4%,

примерно на 3%, примерно на 2% или примерно на 1%. В некоторых вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, снижает уровень TRH в кровотоке (например, уровень в крови, сыворотке или плазме) менее чем примерно на 50%, примерно на 45%, примерно на 40%, примерно на 35%, примерно на 30%, примерно на 25%, примерно на 20%, примерно на 15%, примерно на 10%, примерно на 9%, примерно на 8%, примерно на 7%, примерно на 6%, примерно на 5%, примерно на 4%, примерно на 3%, примерно на 2% или примерно на 1%. В некоторых вариантах реализации способ, описанный в настоящем документе, снижает уровень TSH в кровотоке (например, уровень в крови, сыворотке или плазме) менее чем примерно на 50%, примерно на 45%, примерно на 40%, примерно на 35%, примерно на 30%, примерно на 25%, примерно на 20%, примерно на 15%, примерно на 10%, примерно на 9%, примерно на 8%, примерно на 7%, примерно на 6%, примерно на 5%, примерно на 4%, примерно на 3%, примерно на 2% или примерно на 1%.

Дозировка и способ введения

[91] Доза соединения, описанного в настоящем документе, или его стереоизомера, таутомера, сольвата или соли, вводимая индивидууму (такому как человек), может варьироваться в зависимости от конкретного соединения или соли, способа введения и конкретного заболевания или нарушения, такого как неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), метаболический синдром, гипертриглицеридемия, дислипидемия или гиперхолестеринемия, которое лечат. В некоторых вариантах реализации количество соединения или его стереоизомера, таутомера, сольвата или соли представляет собой терапевтически эффективное количество.

[92] Соединения, предложенные в настоящем документе, или их соли можно вводить индивидууму разными способами, включая, например, внутривенный, внутримышечный, подкожный, пероральный и чрескожный.

[93] Любой из способов, предложенных в настоящем документе, может в некоторых вариантах реализации включать введение индивидууму фармацевтической композиции, которая содержит эффективное количество соединения, предложенного в настоящем документе, или его стереоизомера, таутомера, сольвата или соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[94] Соединение или композицию, предложенное(-ую) в настоящем документе, можно вводить индивидууму в соответствии с эффективным режимом введения в течение желаемого периода времени или с желаемой продолжительностью, такого(такой) как по меньшей мере примерно один месяц, по меньшей мере примерно 2 месяца, по меньшей мере примерно 3 месяца, по меньшей мере примерно 6 месяцев или по меньшей мере примерно 12 месяцев или дольше, и в некоторых случаях указанный период может составлять всю продолжительность жизни индивидуума. В одном из вариантов соединения вводят согласно схеме ежедневного или периодического введения. Соединение можно вводить индивидууму непрерывно (например, по меньшей мере один раз в день) в течение периода

времени. Частота введения также может составлять менее одного раза в день, например, примерно раз в неделю. Частота введения может составлять более одного раза в день, например, два или три раза в день. Частота введения также может быть непостоянной и включать «перерыв во введении лекарственного средства» (например, введение раз в день в течение 7 дней и последующее прекращение введения на 7 дней, которые повторяют в течение любого 14-дневного периода, такого как примерно 2 месяца, примерно 4 месяца, примерно 6 месяцев или более). При любой из частот введения можно применять любое из соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, в любой из дозировок, описанных в настоящем документе.

Изделия и наборы

[95] В настоящем изобретении дополнительно предложены изделия, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его соль, композицию, описанную в настоящем документе, или одну или более стандартных дозировок, описанных в настоящем документе, в подходящей упаковке. В определенных вариантах реализации изделие предназначено для применения в любом из способов, описанных в настоящем документе. Подходящая упаковка известна из уровня техники и включает, например, пробирки, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и т.д. Изделие может быть дополнительно стерилизовано и/или герметично запечатано.

[96] В настоящем изобретении дополнительно предложены наборы для реализации способов согласно настоящему изобретению, которые содержат одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе. В наборах может применяться любое из соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей. В одном из вариантов в наборе применяют соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. Наборы могут применяться в рамках любого одного или более применений, описанных в настоящем документе, и, соответственно, могут содержать инструкции по лечению какого-либо заболевания, описанного в настоящем документе, например, по лечению неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

[97] Наборы в общем случае содержат подходящую упаковку. Наборы могут содержать один или более контейнеров, содержащих любое соединение, описанное в настоящем документе. Каждый компонент (если содержится более одного компонента) может быть упакован в отдельные контейнеры, или же некоторые компоненты могут быть объединены в одном контейнере, если это допускается их перекрестной реакционной способностью и сроком хранения.

[98] Наборы могут быть обеспечены в виде стандартных лекарственных форм, упаковок нефасованных препаратов (например, многодозовых упаковок) или субъединичных доз. Например, могут быть предложены наборы, которые содержат достаточные дозировки соединения, такого как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и/или дополнительного активного соединения,

подходящего для заболевания, подробно описанного в настоящем документе, для обеспечения эффективного лечения индивидуума в течение продолжительного периода времени, такого как любой период из недели, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или более. Наборы также могут включать несколько стандартных доз соединений и инструкции по применению и могут быть упакованы в количествах, достаточных для хранения и применения в аптеках (например, в больничных аптеках и рецептурных аптеках).

[99] Наборы могут необязательно включать комплект инструкций, в общем случае письменных инструкций, хотя приемлемыми также являются и электронные носители информации (например, магнитная дискета или оптический диск), содержащие инструкции, относящиеся к применению компонента(-ов) в способах согласно настоящему изобретению. Инструкции, включенные в набор, в общем случае включают информацию о компонентах и их введении индивидууму.

ПРИМЕРЫ

[100] Следует понимать, что настоящее описание было приведено исключительно в качестве примера и что специалисты в данной области техники могут внести многочисленные изменения, касающиеся объединения и конфигурации частей, не выходя за рамки сущности и объема настоящего изобретения.

[101] Химические реакции в описанных примерах могут быть легко адаптированы с возможностью получения ряда других соединений, описанных в настоящем документе, и альтернативные способы получения соединений согласно настоящему изобретению рассматривают в рамках объема настоящего изобретения. Например, синтез не представленных в примерах соединений согласно настоящему изобретению может быть успешно проведен после внесения модификаций, очевидных специалистам в данной области техники, например, путем надлежащей защиты мешающих групп, с применением других, отличных от описанных, подходящих реагентов, известных в данной области техники, или путем внесения стандартных модификаций в реакционные условия, реагенты и исходные вещества. В качестве альтернативы, другие реакции, описанные в настоящем документе или известные из уровня техники, будут рассматриваться как применимые для получения других соединений согласно настоящему изобретению.

[102] Следующие сокращения могут быть уместными и использоваться в заявке.

Сокращения

Ac: ацетил

ACN или MeCN: ацетонитрил

BAST: трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры

VINAP: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

VPD: биспинаколатодибор

Woc: трет-бутилоксикарбонил

Bu: бутил

cataCXium

A-Pd-G2:

хлор[(ди(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-(2-

аминобифенил)]палладий (II)

DBA: дибензилиденацетон

ДХМ: дихлорметан

DI EA или DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин

DMAA: диметилацетамид

DMAP: диметиламинопиридин

DMFA: диметилформаид

DMFA-DMA: диметилацеталь диметилформаида

DMCO: диметилсульфоксид

DPPA: дифенилфосфорилазид

DSC: дисукцинимидилкарбонат

Et: этил

МК: муравьиная кислота

MTBE: метил-трет-бутиловый эфир

Me: метил

NIS: N-йодсукцинимид

Pd(dba)₂: бис(дибензилиденацетон)палладий (0)

Pr: пропил

Pu или Pуг: пиридин

к.т.: комнатная температура

нас.: насыщенный

SEMCl: 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид

СФХ: сверхкритическая флюидная хроматография

ТЭА: триэтиламин

ТФУК: трифторуксусная кислота

ТГФ: тетрагидрофуран

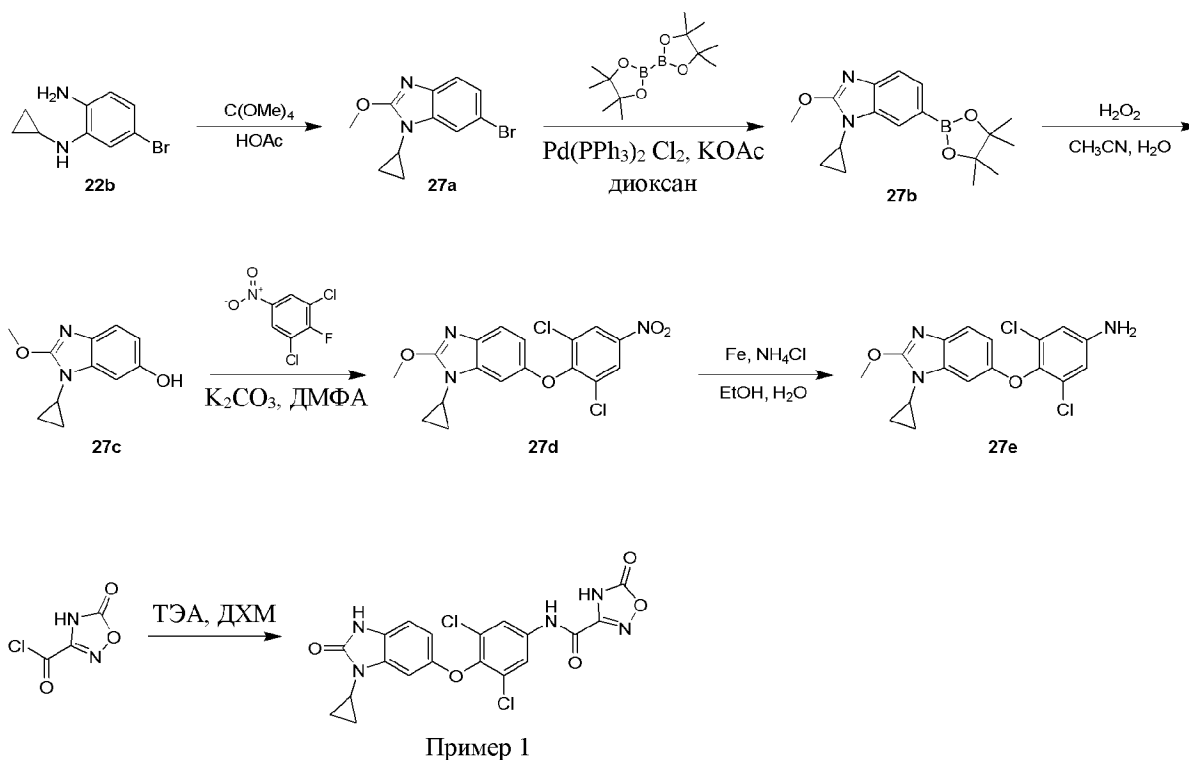
Tol: толуол

XPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

t-Bu Xphos: 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Примеры синтеза

Пример 1. N-(3,5-дихлор-4-((3-циклопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[103] Синтез 6-бром-1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (27a). В раствор 5-бром-N1-циклопропилбензол-1,2-диамина (22b) (1 г, 4,40 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли тетраметоксиметан (1,20 г, 8,81 ммоль). Перемешивали смесь при 50°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 22b и наличие целевого пика на спектре МС. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления AcOH. Разбавляли остаток H₂O (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл*2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл*3), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат) с получением 27a. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₁H₁₁BrN₂O) требуется *m/z* 267,0, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 267,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,55 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 7,22-7,34 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,08 (tt, *J*=7,0, 3,6 Гц, 1H), 1,09-1,20 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 2H).

[104] Синтез 1-циклопропил-2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (27b). В раствор 6-бром-1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (27a) (100 мг, 374,36 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (114,08 мг, 449,23 мкмоль) в диоксане (3 мл) добавляли KOAc (183,70 мг, 1,87 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26,28 мг, 37,44 мкмоль) при 20°C в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 90°C в течение 4 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 27a и наличие целевого пика на спектре МС. Фильтровали суспензию через подложку с Целитом и промывали осадок на подложке этилацетатом (5 мл*3). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме. Разбавляли остаток H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл*2). Промывали объединенные

органические слои солевым раствором (15 мл*3), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 27b. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₇H₂₃BN₂O₃) требуется *m/z* 315,2, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 315,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,57 (ушир. d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,36-7,44 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,11 (td, *J*=7,0, 3,55 Гц, 1H), 1,32-1,41 (m, 13H).

[105] Синтез 1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ола (27c). В смесь 1-циклопропил-2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (27b) (110 мг, 350,11 мкмоль) в H₂O (1,5 мл) и CH₃CN (3 мл) добавляли карбонат аммония (27,68 мг, 350,11 мкмоль, 28,83 мкл) и H₂O₂ (79,38 мг, 700,22 мкмоль, 67,27 мкл, чистота 30%) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 27b и наличие целевого пика на спектре МС. Выливали остаток в NaHSO₃ (30 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (10 мл*3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл*2), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 27c. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₁H₁₂N₂O₂) требуется *m/z* 205,1, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 205,1.

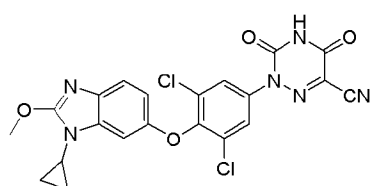
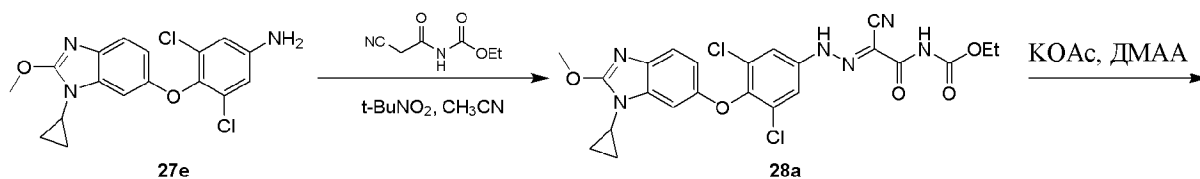
[106] Синтез 1-циклопропил-6-(2,6-дихлор-4-нитрофеноксид)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (27d). В раствор 1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ола (27c) (70 мг, 342,76 мкмоль) и 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензола (79,17 мг, 377,04 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли K₂CO₃ (71,06 мг, 514,14 мкмоль). 3 раза дегазировали и продували N₂ смесь и перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС и ТСХ показывали полное израсходование 27c и наличие целевого пика на спектре МС. Экстрагировали смесь этилацетатом (20 мл*2) и H₂O (5 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл*3), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат) с получением 27d. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₇H₁₃Cl₂N₃O₄) требуется *m/z* 394,0, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 394,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (s, 2H), 7,32 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,96 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,65 (dd, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,01-3,10 (m, 1H), 1,04-1,14 (m, 2H), 0,90-0,97 (m, 2H).

[107] Синтез 3,5-дихлор-4-((1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (27e). В раствор 1-циклопропил-6-(2,6-дихлор-4-нитрофеноксид)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (27d) (120 мг, 304,41 мкмоль) в EtOH (3 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Fe (85,01 мг, 1,52 ммоль) и NH₄Cl (81,41 мг, 1,52 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 27d и наличие целевого пика на спектре МС. Фильтровали суспензию через подложку с Целитом и промывали осадок на подложке EtOH (5 мл*3). Экстрагировали объединенные фильтраты этилацетатом (15 мл*2) и H₂O (5 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл*3), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат) с получением 27e. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₇H₁₅Cl₂N₃O₂) требуется *m/z*

364,1, в эксперименте ЖХМС получено m/z 364,1; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,53-7,70 (m, 1H), 7,28 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,73-6,81 (m, 3H), 6,64 (ушир. d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,97-3,05 (m, 3H), 2,86 (s, 2H), 1,07 (ушир. d, $J=5,8$ Гц, 2H), 0,91 (ушир. s, 2H).

[108] Синтез N-(3,5-дихлор-4-((3-циклопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (пример 1). В раствор 3,5-дихлор-4-((1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (27e) (50 мг, 137,28 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТЭА (41,67 мг, 411,83 мкмоль, 57,32 мкл) и 5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлорид (30,58 мг, 205,92 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 27e и наличие целевого пика на спектре МС. Гасили реакцию H_2O (1 мл) и MeOH (5 мл). Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ ($(\text{NH}_4\text{HCO}_3)$ колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-MeCN]) с получением соединения согласно примеру 1. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$) требуется m/z 462,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 461,9; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,82 (ушир. s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 6,91-7,26 (m, 3H), 6,83 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,30 (dd, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 2,81 (ушир. s, 1H), 0,97 (ушир. d, $J=5,4$ Гц, 2H), 0,81 (ушир. s, 2H).

Пример 2. 2-(3,5-дихлор-4-((1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил

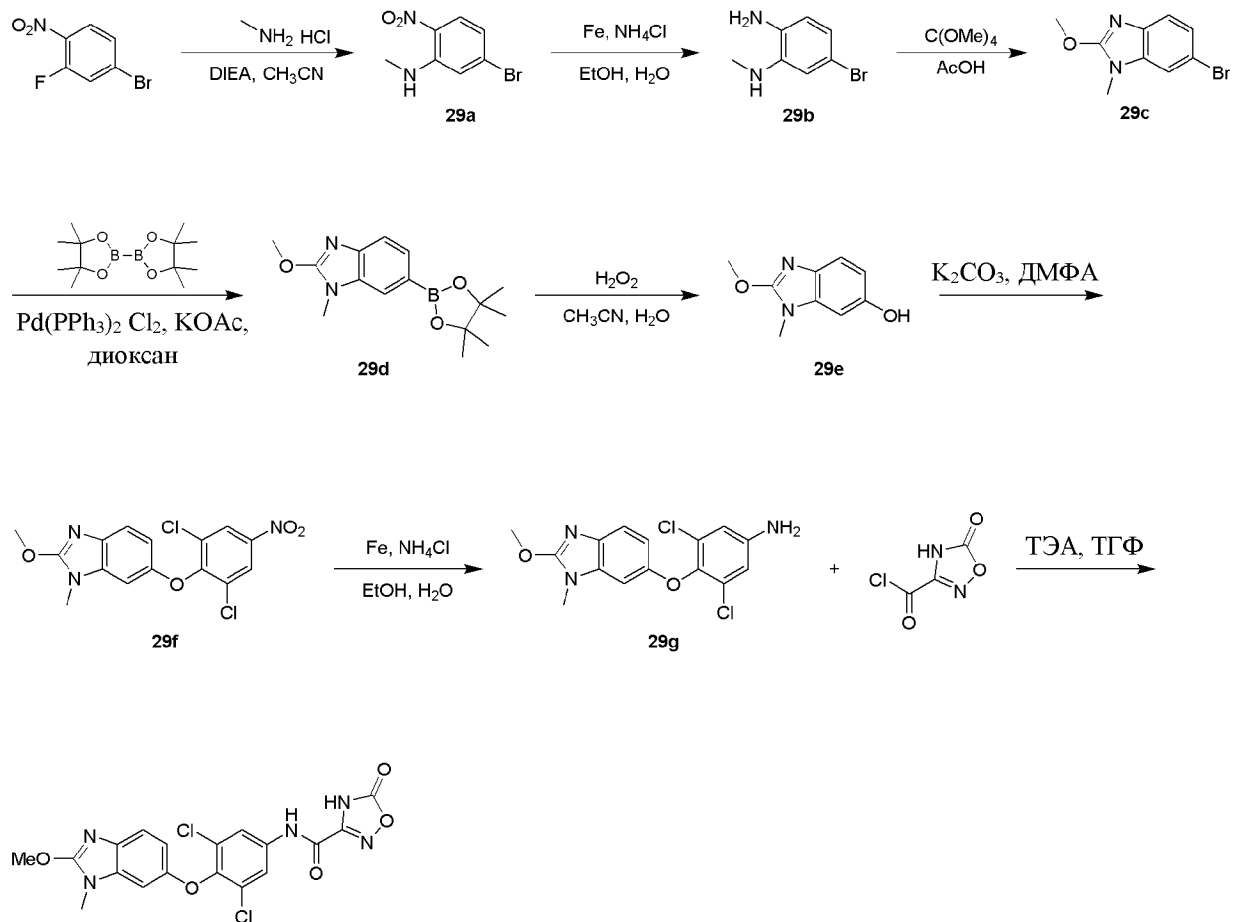


Пример 2

[109] Синтез (E)-этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)гидразоно)ацетил)карбамата (28a). В смесь 3,5-дихлор-4-((1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (27e) (180 мг, 494,20 мкмоль) и этил-(2-цианоацетил)карбамата (84,88 мг, 543,62 мкмоль) в CH_3CN (6 мл) добавляли t-BuONO (101,92 мг, 988,40 мкмоль, 117,56 мкл) при 0°C. Затем перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 27e и наличие целевого пика на спектре МС. Концентрировали смесь в вакууме с получением 28a. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5$) требуется m/z 531,1, в эксперименте ЖХМС получено m/z 531,1.

[110] Синтез 2-(3,5-дихлор-4-((1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (пример 2). В раствор (Е)-этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)гидразо)ацетил)карбамата (28а) (260 мг, 489,32 мкмоль) в ДМАА (3 мл) добавляли КОАс (96,04 мг, 978,64 мкмоль). Перемешивали смесь при 115°C в течение 3 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 28а и наличие целевого пика на спектре МС. Фильтровали суспензию через подложку с Целитом и промывали осадок на подложке MeOH (5 мл*3). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ ((МК) колонка: Welch Ultimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МК)-ACN]) с получением соединения согласно примеру 2. Масса согласно МС, при расчете для $[M+1]^+$ ($C_{21}H_{14}Cl_2N_6O_4$) требуется m/z 485,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 484,9; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,82 (s, 2H), 7,31 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,55 (dd, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,10 (tt, $J=7,0, 3,6$ Гц, 1H), 1,01-1,07 (m, 2H), 0,85-0,90 (m, 2H).

Пример 3. N-(3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



Пример 3

[111] Синтез 5-бром-N-метил-2-нитроанилина (29а). В раствор 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (1 г, 4,55 ммоль) в CH_3CN (25 мл) добавляли DIEA (2,94 г, 22,7 ммоль, 3,96

мл) и метанамин (1,23 г, 18,3 ммоль, HCl). Перемешивали смесь при 50°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества и образование одного нового пятна. Разделяли реакционную смесь в этилацетате (25 мл) и H₂O (25 мл). Отделяли органическую фазу, промывали нас. NaCl (25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 29а. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ 11,25-11,44 (m, 1H), 8,04 (ушир. d, J=9,0 Гц, 1H), 8,01-8,08 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (ушир. d, J=8,6 Гц, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,01-3,05 (m, 3H), 1,46 (d, J=6,6 Гц, 1H).

[112] Синтез 5-бром-N1-метилбензол-1,2-диамина (29b). В раствор 5-бром-N-метил-2-нитроанилина (29а) (1,05 г, 4,54 ммоль) в EtOH (30 мл) и H₂O (10 мл) добавляли NH₄Cl (1,22 г, 22,7 ммоль) и Fe (1,27 г, 22,7 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов. Анализ ТСХ показывал полное израсходование 29а и образование одного нового пятна. Фильтровали реакционную смесь, а затем экстрагировали фильтрат этилацетатом (10 мл*3). Промывали объединенные органические слои нас. NaCl (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 29b. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,66-6,72 (m, 1H), 6,63-6,66 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 1H), 2,99-3,35 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 3H).

[113] Синтез 6-бром-2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (29с). В раствор 5-бром-N1-метилбензол-1,2-диамина (29b) (400 мг, 1,99 ммоль) в AcOH (6 мл) добавляли тетраметоксиметан (2,17 г, 15,9 ммоль). Перемешивали смесь при 50°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 29b и образование одного основного пика МС с желаемой массой. Гасили реакцию, добавляя NaHCO₃ (30 мл) при 0°C, а затем экстрагировали этилацетатом (30 мл*3). Промывали объединенные органические слои нас. NaCl (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат) с получением 29с. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,29-7,37 (m, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 3H), 3,43-3,49 (m, 3H).

[114] Синтез 2-метокси-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (29d). В раствор 6-бром-2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (29с) (330 мг, 1,37 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборолана) (1,04 г, 4,11 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (96,1 мг, 136,9 мкмоль) и KOAc (1,34 г, 13,7 ммоль). Перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 29с и образование одного основного пика МС с желаемой массой. Фильтровали реакционную смесь и экстрагировали фильтрат этилацетатом (30 мл * 3). Промывали объединенные органические слои нас. NaCl (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 29d. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₅H₂₁BN₂O₃) требуется m/z 289,2, в эксперименте ЖХМС получено m/z 289,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54-7,61 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H), 4,12-4,16 (m, 3H), 3,48-3,52 (m, 3H), 1,17-1,23 (m, 12H).

[115] Синтез 2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ола (29е). В раствор 2-

метокси-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (29d) (240 мг, 1,17 ммоль) в CH₃CN (5 мл) добавляли раствор NH₄HCO₃ (92,11 мг, 1,17 ммоль, 95,9 мкл) в H₂O (2 мл) и H₂O₂ (264 мг, 2,33 ммоль, 224 мкл, чистота 30%). Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 29d и образование одного основного пика МС с желаемой массой. Гасили реакцию, добавляя Na₂S₂O₃ (10 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (10 мл*3). Промывали объединенные органические слои нас. NaCl (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 29e. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₉H₁₀N₂O₂) требуется *m/z* 179,1, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 179,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,24-7,33 (m, 1H), 6,55-6,66 (m, 2H), 4,08-4,11 (m, 3H), 3,38-3,49 (m, 3H), 1,94-2,05 (m, 3H), 1,76-1,91 (m, 3H).

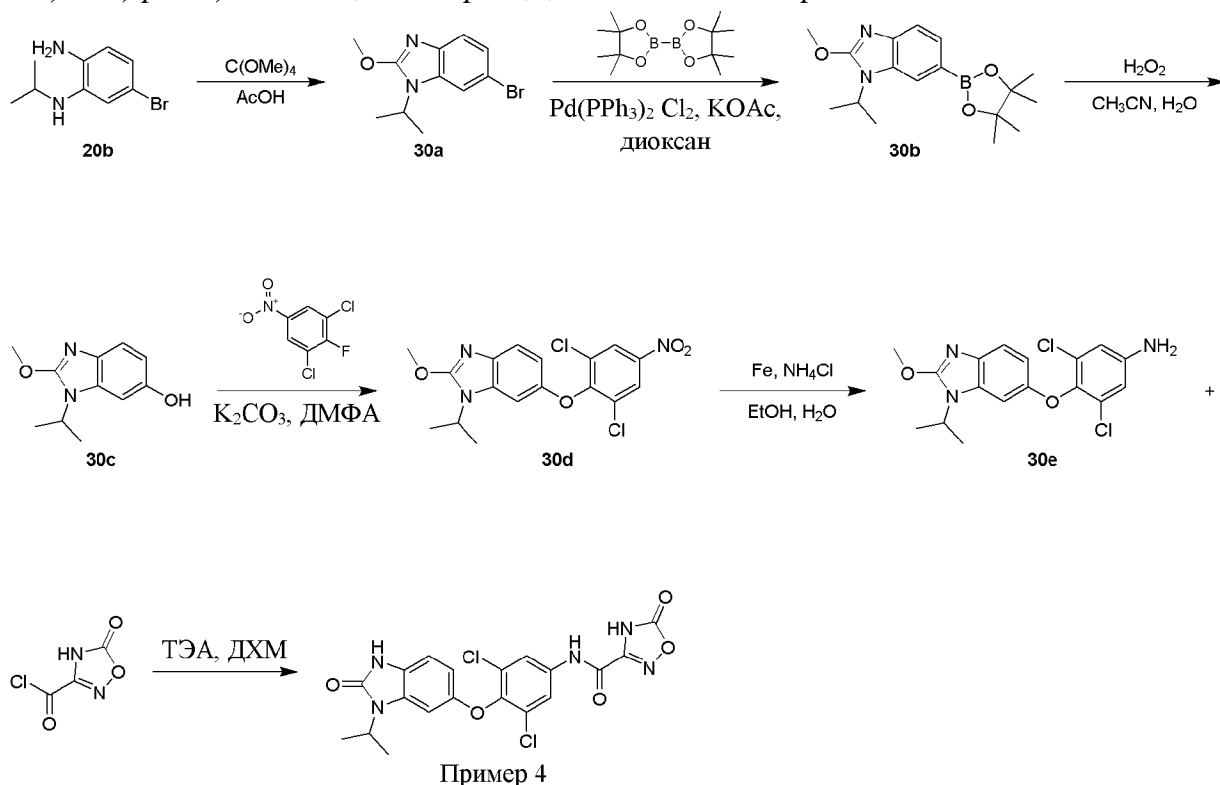
[116] Синтез 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (29f). В раствор 2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ола (29e) (240 мг, 1,35 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли K₂CO₃ (279 мг, 2,02 ммоль) и 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензол (311 мг, 1,48 ммоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 29e и образование одного основного пика МС с желаемой массой. Гасили реакцию, добавляя H₂O (5 мл), и экстрагировали этилацетатом (10 мл*3). Промывали объединенные органические слои нас. NaCl (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат) с получением 29f. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₅H₁₁Cl₂N₃O₄) требуется *m/z* 368,0, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 368,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20-8,44 (m, 2H), 7,40-7,53 (m, 1H), 6,55-6,74 (m, 2H), 4,13-4,29 (m, 3H), 3,45-3,63 (m, 3H).

[117] Синтез 3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-анилина (29g). В раствор 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (29f) (160 мг, 435 мкмоль) в EtOH (3 мл) добавляли Fe (121 мг, 2,17 ммоль) и NH₄Cl (116 мг, 2,17 ммоль) в H₂O (1 мл). Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 29f и образование одного основного пика МС с желаемой массой. Фильтровали реакцию смесь, а затем экстрагировали фильтрат этилацетатом (10 мл*3). Промывали объединенные органические слои нас. NaCl (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 29g. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,31-7,36 (m, 1H), 6,63-6,65 (m, 2H), 6,55-6,62 (m, 2H), 4,07-4,12 (m, 3H), 3,60-3,75 (m, 2H), 3,35-3,46 (m, 3H).

[118] Синтез N-(3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (пример 3). В раствор 3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (29g) (10 мг, 29,6 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли Et₃N (15,0 мг, 148 мкмоль, 20,6 мкл) и 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлорид (8,78 мг, 59,2 мкмоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 20 минут. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 29g и образование одного основного пика МС с желаемой массой. Концентрировали

реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (условия HCl: колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]) с получением соединения согласно примеру 3. Масса согласно МС, при расчете для $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{13}Cl_2N_5O_5$) требуется m/z 450,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 449,9; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,74-7,85 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,59-6,60 (m, 1H), 6,55-6,58 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 3H), 3,33-3,37 (m, 3H).

Пример 4. *N*-(3,5-дихлор-4-((3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[119] Синтез 6-бром-1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (30a). В раствор 5-бром-N1-изопропилбензол-1,2-диамина (20b) (400 мг, 1,75 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляли тетраметоксиметан (1,90 г, 13,97 ммоль). Перемешивали смесь при 50°C в течение 1 часа. Анализ ЖХ-МС показывал полное израсходование 20b и образование одного основного пика с целевой массой. Гасили реакцию, добавляя $NaHCO_3$ (30 мл) при 0°C, а затем экстрагировали этилацетатом (30 мл*3). Промывали объединенные органические слои нас. NaCl (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат) с получением 30a. Масса согласно МС, при расчете для $[M+1]^+$ ($C_{11}H_{13}BrN_2O$) требуется m/z 269,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 269,0; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31-7,53 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,52-4,71 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 1,50-1,60 (m, 6H).

[120] Синтез 1-изопропил-2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (30b). В раствор 6-бром-1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (30a) (320 мг, 1,19 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-

диоксаборолана) (905,78 мг, 3,57 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (83,45 мг, 118,90 мкмоль) и KOAc (1,17 г, 11,89 ммоль). Перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов. Анализ ЖХ-МС показывал полное израсходование 30a и образование одного основного пика с целевой массой. Фильтровали реакцию смесь, а затем в фильтрат добавляли 30 мл H₂O. Экстрагировали водный слой этилацетатом (30 мл*3). Промывали объединенные органические слои нас. NaCl (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 30b. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₇H₂₅BN₂O₃) требуется *m/z* 317,2, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 317,1.

[121] Синтез 1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ола (30c). В раствор 1-изопропил-2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (30b) (375 мг, 1,19 ммоль) в H₂O (2 мл) добавляли NH₄HCO₃ (93,76 мг, 1,19 ммоль, 97,67 мкл) в CH₃CN (5 мл) и H₂O₂ (268,89 мг, 2,37 ммоль, 227,88 мкл, чистота 30%). Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 30b и образование одного основного пика с желаемой массой. Гасили реакцию, добавляя Na₂S₂O₃ (10 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (10 мл*3). Промывали объединенные органические слои нас. NaCl (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 30c. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₁H₁₄N₂O₂) требуется *m/z* 207,1, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 207,1.

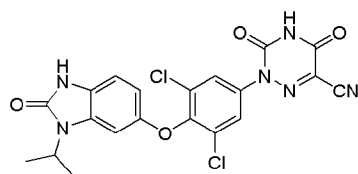
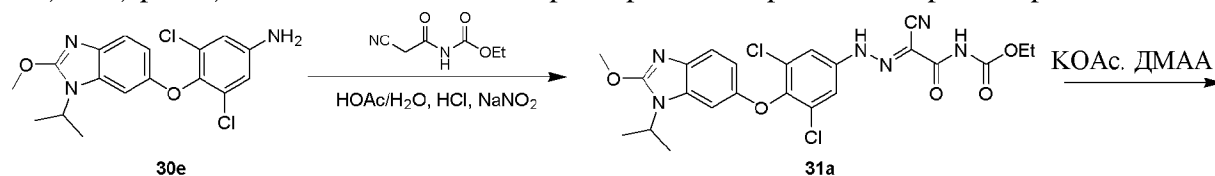
[122] Синтез 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (30d). В раствор 1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ола (30c) (244 мг, 1,18 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли K₂CO₃ (245,26 мг, 1,77 ммоль) и 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензол (273,28 мг, 1,30 ммоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 30c и образование одного основного пика с желаемой массой. Гасили реакцию, добавляя H₂O (5 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (10 мл*3). Промывали объединенные органические слои нас. NaCl (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат) с получением 30d. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₇H₁₅Cl₂N₃O₄) требуется *m/z* 396,0, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 396,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28-8,38 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,52-6,56 (m, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,16-4,19 (m, 3H), 1,50-1,55 (m, 6H).

[123] Синтез 3,5-дихлор-4-((1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (30e). В раствор 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (30d) (150 мг, 378,57 мкмоль) в EtOH (3 мл) добавляли Fe (105,71 мг, 1,89 ммоль) и NH₄Cl (101,25 мг, 1,89 ммоль) в H₂O (1 мл). Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов. Анализ ТСХ указывал на полное израсходование 30d. Фильтровали реакцию смесь и экстрагировали фильтрат этилацетатом (10 мл*3). Промывали объединенные органические слои нас. NaCl (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением 30e. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,41 (m, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 6,70-6,73 (m, 1H), 6,57-6,62 (m, 1H), 4,51-4,58 (m, 1H), 4,14-4,18 (m, 2H), 3,74-3,77 (m, 1H), 1,49-1,54 (m, 6H), 1,24-1,29 (m, 2H).

[124] Синтез N-(3,5-дихлор-4-((3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (пример 4). В раствор 3,5-дихлор-4-((1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (30e) (30 мг, 81,91 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТЭА (24,87 мг, 245,73 мкмоль, 34,20 мкл) и 5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлорид (18,25 мг, 122,87 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 30e, и был получен спектр с желаемым пиком МС. Перемешивали смесь еще 2 часа. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Гасили реакцию MeOH (5 мл) и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ ((МК) колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МК)-ACN]) с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат) с получением соединения согласно примеру 4. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$) требуется m/z 464,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 464,0; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,96 (s, 2H), 6,95 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,44 (dd, $J=8,6, 2,4$ Гц, 1H), 4,61 (dq, $J=14,0, 6,8$ Гц, 1H), 1,48 (d, $J=7,0$ Гц, 6H).

Пример 5. 2-(3,5-дихлор-4-((3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил



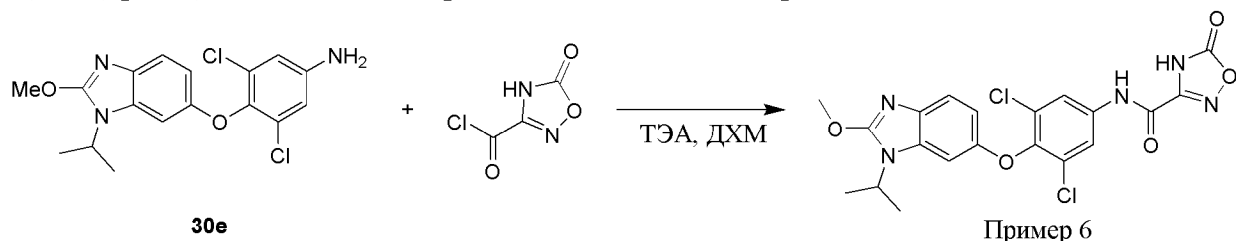
Пример 5

[125] Синтез (E)-этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)гидразоно)ацетил)карбамата (31a). В раствор 3,5-дихлор-4-((1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (30e) (35 мг, 95,57 мкмоль) в HOAc (2 мл) и H_2O (1 мл) добавляли этил-(2-цианоацетил)карбамат (16,86 мг, 107,99 мкмоль) при 0°C. Затем по каплям добавляли HCl (1 M, 23,89 мкл) при 2-4°C, после чего перемешивали смесь при 0°C в течение 10 минут. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор NaNO_2 (8,57 мг, 124,24 мкмоль) в H_2O (0,05 мл) при 0°C. Затем перемешивали смесь при 0°C в течение 6 часов. Анализ ЖХМС показывал полное

израсходование 30e и образование одного основного пика с желаемой массой. Гасили реакцию, добавляя H₂O (5 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (10 мл*3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 31a. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₂₃H₂₂Cl₂N₆O₅) требуется *m/z* 533,1, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 533,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,03-11,06 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,02-7,03 (m, 1H), 6,56-6,60 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 2H), 4,18-4,20 (m, 2H), 4,15-4,17 (m, 2H), 1,45-1,51 (m, 6H).

[126] Синтез 2-(3,5-дихлор-4-((3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (пример 5). В раствор (E)-этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)гидразоно)ацетил)карбамата (31a) (20 мг, 37,50 мкмоль) в ДМАА (1 мл) добавляли KOAc (7,36 мг, 75,00 мкмоль). Перемешивали смесь при 110°C в течение 6 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 31a и образование одного основного пика с желаемой массой. Гасили реакцию, добавляя H₂O (5 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (10 мл*3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МК)-ACN]) с получением соединения согласно примеру 5. Масса согласно МС, при расчете для [M+H]⁺ (C₂₀H₁₄Cl₂N₆O₄) требуется *m/z* 473,0, в эксперименте МС получено *m/z* 473,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 10,76 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,86 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,25 (dd, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 4,53 (dt, *J*=13,8, 7,0 Гц, 1H), 2,67-2,84 (m, 1H), 2,52-2,57 (m, 3H), 1,41 (d, *J*=7,0 Гц, 6H).

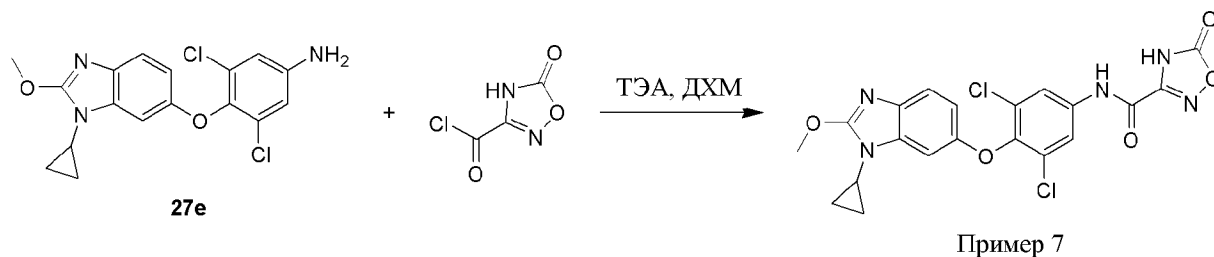
Пример 6. N-(3,5-дихлор-4-((1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[127] Синтез N-(3,5-дихлор-4-((1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (пример 6). В раствор 3,5-дихлор-4-((1-изопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (30e) (30 мг, 81,91 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТЭА (24,87 мг, 245,73 мкмоль, 34,20 мкл) и 5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлорид (18,25 мг, 122,87 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 30e и наличие целевого пика на спектре МС. Гасили реакцию NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл*2). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10

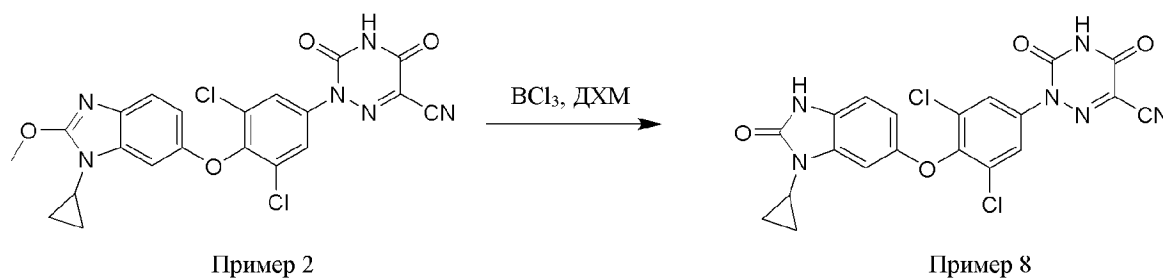
мл*3), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ ((МК) колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МК)-ACN]) с получением соединения согласно примеру 6. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$) требуется m/z 478,1, в эксперименте ЖХМС получено m/z 477,9; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,49 (ушир. s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,29 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,49 (dd, $J=8,62, 1,65$ Гц, 1H), 4,61 (dt, $J=13,6, 6,8$ Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,41 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 7. *N*-(3,5-дихлор-4-((1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



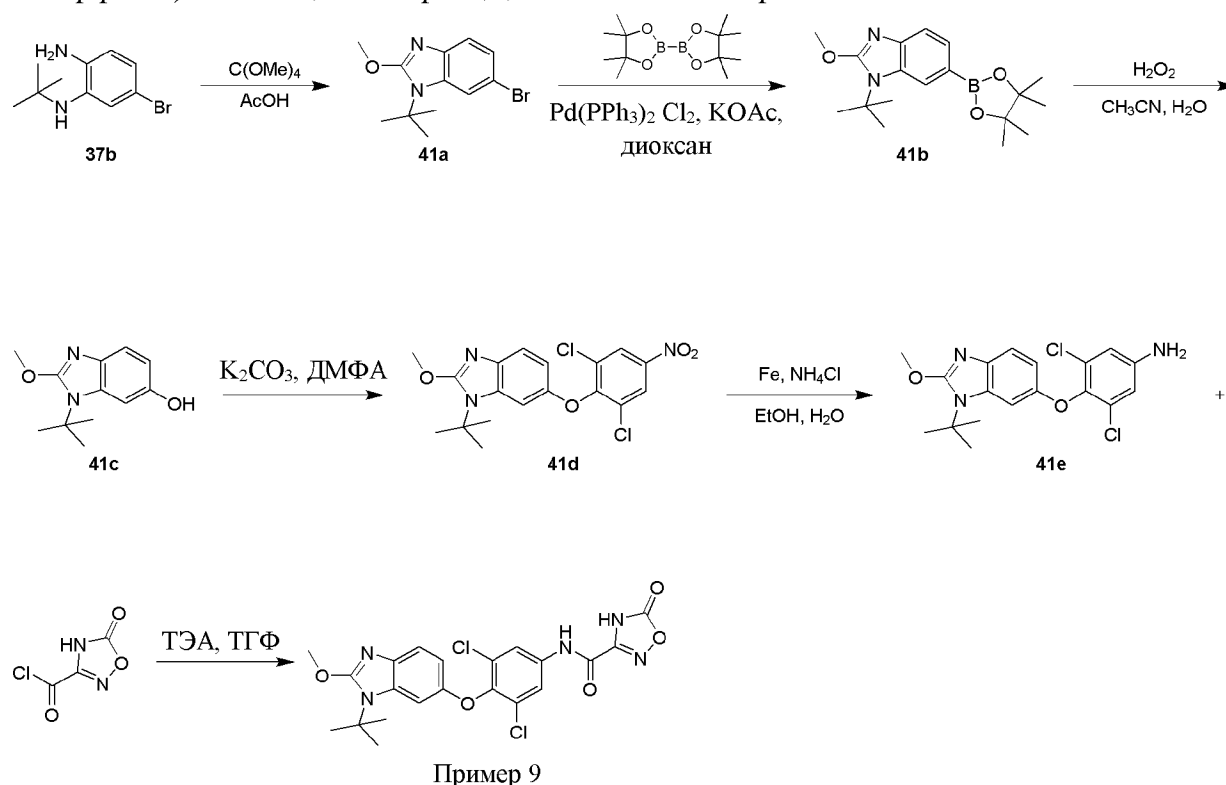
[128] Синтез *N*-(3,5-дихлор-4-((1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (пример 7). В раствор 3,5-дихлор-4-((1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-анилина (27e) (20 мг, 54,91 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТЭА (16,67 мг, 164,73 мкмоль, 22,93 мкл) и 5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлорид (12,23 мг, 82,37 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Анализы ЖХМС и ВЭЖХ показывали полное израсходование 27e и наличие целевого пика на спектре МС. Гасили реакцию NaHCO_3 (10 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Экстрагировали смесь ДХМ (15 мл*2). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл*3), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ ($(\text{NH}_4\text{HCO}_3)$ колонка: Waters Xbridge VEN C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]) с получением соединения согласно примеру 7. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$) требуется m/z 476,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 475,9; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,59 (ушир. s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,30 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,54 (dd, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,08 (tt, $J=7,0, 3,6$ Гц, 1H), 1,00-1,10 (m, 2H), 0,82-0,90 (m, 2H).

Пример 8. *2*-(3,5-дихлор-4-((3-циклопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил



[129] Синтез 2-(3,5-дихлор-4-((3-циклопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (пример 8). В раствор 2-(3,5-дихлор-4-((1-циклопропил-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (пример 2) (10 мг, 20,61 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли BCl_3 (1 М, 41,21 мкл). Перемешивали смесь при 40°C в течение 32 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование соединения согласно примеру 2 и наличие целевого пика на спектре МС. Гасили реакцию MeOH (2 мл) и перемешивали при 25°C в течение 10 минут. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ ((МК) колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МК)-ACN]) с получением соединения согласно примеру 8. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$) требуется m/z 471,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 470,9; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,69 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,31 (dd, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 2,83 (tt, $J=7,0, 3,6$ Гц, 1H), 0,95-1,01 (m, 2H), 0,80-0,86 (m, 2H).

Пример 9. N-(4-((1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[130] Синтез 6-бром-1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (41a). В раствор 5-бром-N1-(трет-бутил)бензол-1,2-диамина (37b) (1 г, 4,11 ммоль) в НОАс (5 мл) добавляли $\text{C}(\text{OCH}_3)_4$ (2,24 г, 16,45 ммоль). Перемешивали смесь при 50°C в течение 16 часов. Анализы ТСХ и ЖХМС показывали завершение взаимодействия. Гасили реакцию, добавляя водный NaHCO_3 (50 мл) при 20°C , а затем экстрагировали этилацетатом (10 мл*2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток

путем колоночной хроматографии SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат) с получением 41a. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$) требуется m/z 283,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 283,0.

[131] Синтез 1-(трет-бутил)-2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (41b). 3 раза дегазировали и продували N_2 смесь 6-бром-1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (41a) (700 мг, 2,47 ммоль), KOAc (1,21 г, 12,36 ммоль), BPD (1,88 г, 7,42 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (173,51 мг, 247,21 мкмоль) в диоксане (3 мл), а затем перемешивали смесь при 110°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Анализы ТСХ и ЖХМС показывали завершение взаимодействия. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления диоксана. Разбавляли остаток водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл*3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (15 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат) с получением 41b. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_3$) требуется m/z 331,2, в эксперименте ЖХМС получено m/z 331,2; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,99 (s, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 1,79-1,83 (m, 9H), 1,36 (s, 12H).

[132] Синтез 1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ола (41c). В раствор 1-(трет-бутил)-2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (41b) (440 мг, 1,33 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли раствор NH_4HCO_3 (105,34 мг, 1,33 ммоль, 109,73 мкл) в H_2O (5 мл) при 20°C . Затем по каплям добавляли H_2O_2 (302,10 мг, 2,66 ммоль, 256,02 мкл, чистота 30%) при 20°C . Перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ показывал полное израсходование 41b и образование одного нового пятна. Выливали смесь в насыщенный раствор NaHSO_3 (10 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (15 мл*3). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 41c. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$) требуется m/z 221,1, в эксперименте ЖХМС получено m/z 221,1.

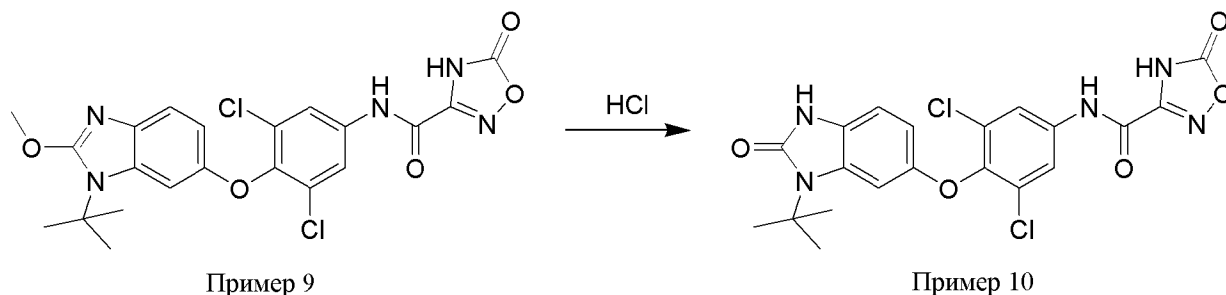
[133] Синтез 1-(трет-бутил)-6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (41d). В раствор 1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ола (41c) (340 мг, 1,54 ммоль) и 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензола (356,55 мг, 1,70 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли K_2CO_3 (320,01 мг, 2,32 ммоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ показывал полное израсходование 41c и образование одного нового пятна. Разбавляли реакционную смесь содой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл*2). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат) с получением 41d. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$) требуется m/z 410,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 410,0; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (s, 2H),

7,38 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,48 (dd, $J=2,4, 8,6$ Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 1,75 (s, 9H).

[134] Синтез 4-((1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-3,5-дихлоранилина (41e). В раствор 1-(трет-бутил)-6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (41d) (200 мг, 487,51 мкмоль) в EtOH (10 мл) добавляли Fe (136,12 мг, 2,44 ммоль), а затем в смесь по каплям добавляли раствор NH_4Cl (130,39 мг, 2,44 ммоль) в H_2O (4 мл). Перемешивали смесь при 80°C в течение 1 часа. Анализы ТСХ и ЖХМС показывали полное израсходование 41d и образование одного нового пятна. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления EtOH. Разбавляли остаток водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл*2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат) с получением 41e. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$) требуется m/z 380,1, в эксперименте ЖХМС получено m/z 380,0.

[135] Синтез N-(4-((1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (пример 9). 3 раза дегазировали и продували N_2 смесь 4-((1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-3,5-дихлоранилина (41e) (30 мг, 78,89 мкмоль), 5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлорида (58,58 мг, 394,46 мкмоль) и ТЭА (39,92 мг, 394,46 мкмоль, 54,90 мкл) в ТГФ (3 мл). Затем перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа в атмосфере N_2 . Анализы ТСХ и ЖХМС показывали завершение взаимодействия. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл*3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]) с получением соединения согласно примеру 9. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$) требуется m/z 492,10, в эксперименте ЖХМС получено m/z 492,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87-10,95 (m, 1H), 8,06-8,12 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,13 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,47 (dd, $J=2,3, 8,7$ Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,66 (s, 9H).

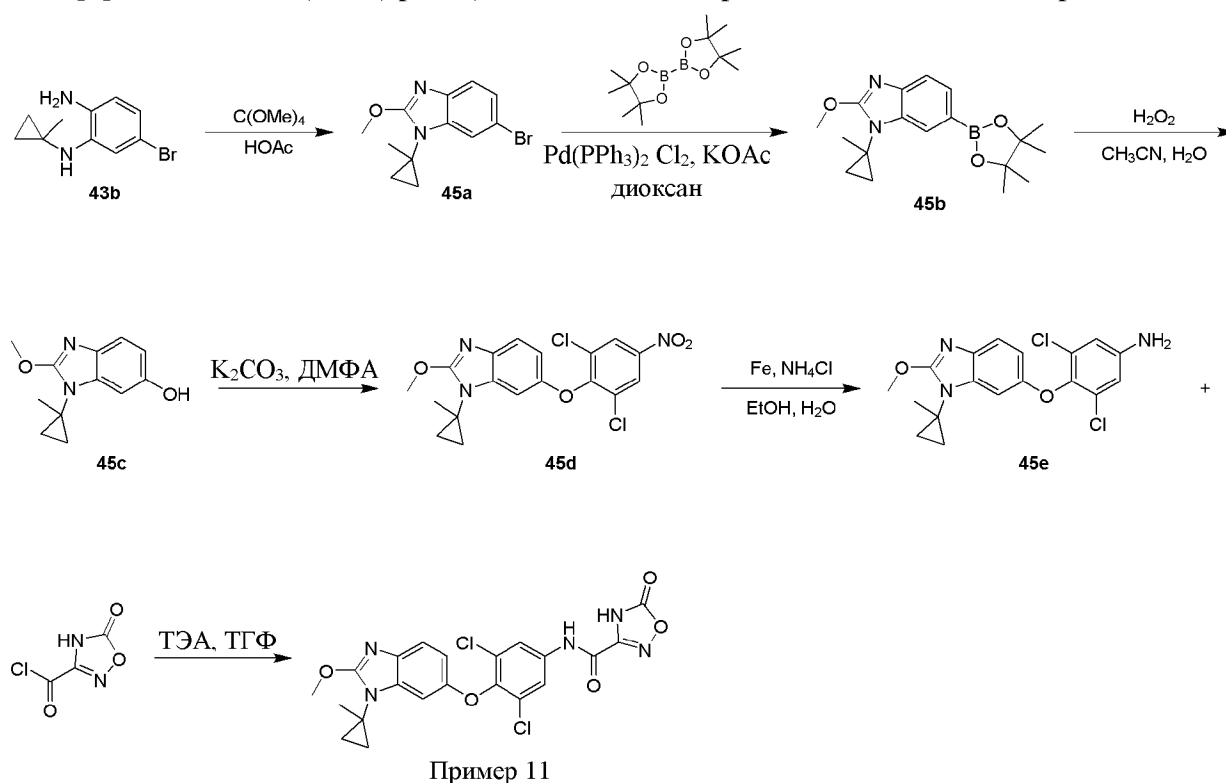
Пример 10. N-(4-((3-(трет-бутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[136] Синтез N-(4-((3-(трет-бутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-

ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (пример 10). В раствор *N*-(4-((1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (пример 9) (15 мг, 30,47 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли конц. HCl (0,2 мл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления MeOH. Разбавляли остаток водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл*3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]) с получением соединения согласно примеру 10. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₂₀H₁₇Cl₂N₅O₅) требуется *m/z* 478,1, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 478,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-*d*₆) δ 12,03-12,06 (m, 1H), 8,25-8,36 (m, 3H), 8,09-8,14 (m, 1H), 8,02-8,07 (m, 3H), 7,94-7,99 (m, 2H), 7,85 (m, 1H).

Пример 11. N-(3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[137] Синтез 6-бром-2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазола (45a). В раствор 5-бром-N1-(1-метилциклопропил)бензол-1,2-диамина (43b) (200 мг, 829,44 мкмоль) в AcOH (5 мл) добавляли тетраметоксиметан (225,85 мг, 1,66 ммоль). Перемешивали смесь при 50°C в течение 1 часа. Анализы ЖХМС и ТСХ показывали полное израсходование 43b и образование одного нового пятна. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления AcOH. Разбавляли остаток H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл*2). Промывали объединенные органические слои

солевым раствором (15 мл*3), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат) с получением 45a. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$) требуется m/z 281,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 281,0; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,01-1,19 (m, 4H), 1,45-1,50 (m, 3H), 4,15-4,19 (m, 3H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H).

[138] Синтез 2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (45b). В раствор 6-бром-2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазола (45a) (210 мг, 746,94 мкмоль) и ВРД (569,03 мг, 2,24 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли Pd (PPh_3) $_2\text{Cl}_2$ (52,43 мг, 74,69 мкмоль) и КОАс (733,06 мг, 7,47 ммоль) при 20°C в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 90°C в течение 4 часов. Анализы ТСХ и ЖХМС показывали полное израсходование 45a и наличие целевого пика на спектре МС. Фильтровали суспензию через подложку с Целитом и промывали осадок на подложке этилацетатом (10 мл*3). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме. Разбавляли остаток H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл*2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл*3), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат) с получением 45b. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_3$) требуется m/z 329,2, в эксперименте ЖХМС получено m/z 329,1; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,05-1,11 (m, 2H), 1,17-1,22 (m, 13H), 1,23-1,26 (m, 2H), 1,35-1,40 (m, 14H), 1,48-1,52 (m, 4H), 4,19 (s, 3H), 4,76-4,94 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H).

[139] Синтез 2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ола (45c). В смесь 2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (45b) (205 мг, 624,59 мкмоль) в H_2O (1,5 мл) и CH_3CN (3 мл) добавляли карбонат аммония (49,38 мг, 624,59 мкмоль, 51,43 мкл) и H_2O_2 (141,62 мг, 1,25 ммоль, 120,01 мкл, чистота 30%) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 45b и наличие целевого пика на спектре МС. Выливали остаток в раствор NaHSO_3 (30 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (15 мл*3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл*2), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 45c. Использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$) требуется m/z 219,1, в эксперименте ЖХМС получено m/z 219,0; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,63 (dd, $J=8,6, 2,32$ Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,11-1,17 (m, 3H), 0,98-1,04 (m, 2H).

[140] Синтез 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазола (45d). В раствор 2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ола (45c) (170 мг, 778,92 мкмоль) и 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензола (179,92 мг, 856,81 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли K_2CO_3 (161,48 мг, 1,17 ммоль) при

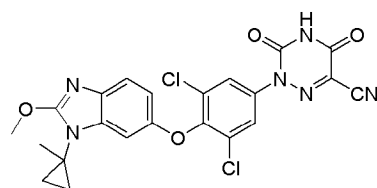
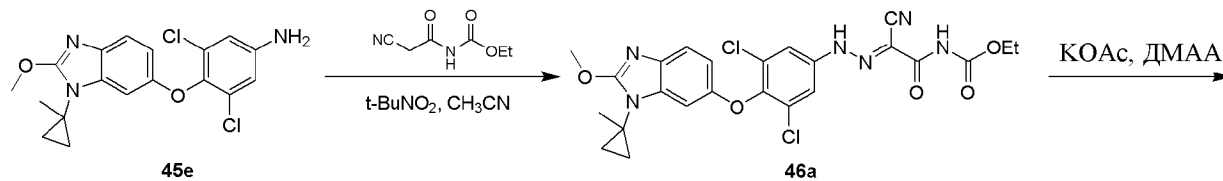
20°C в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализы ТСХ и ЖХМС показывали полное израсходование 45с и наличие целевого пика на спектре МС. Экстрагировали смесь этилацетатом (30 мл*2) и H₂O (10 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл*3), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат) с получением 45d. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₈H₁₅Cl₂N₃O₄) требуется *m/z* 408,0, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 408,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44-8,46 (m, 1H), 7,33 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,99 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,62 (dd, *J*=8,6, 2,6 Гц, 1H), 4,15-4,18 (m, 2H), 2,98-3,00 (m, 1H), 2,85-2,87 (m, 1H), 1,44-1,47 (m, 2H), 1,19-1,21 (m, 3H).

[141] Синтез 3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (45e). В раствор 6-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазола (45d) (170 мг, 416,43 мкмоль) в EtOH (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Fe (116,29 мг, 2,08 ммоль) и NH₄Cl (111,37 мг, 2,08 ммоль) при 25°C. Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 45d и наличие целевого пика на спектре МС. Фильтровали суспензию через подложку с Целитом и промывали осадок на подложке EtOH (10 мл*3). Экстрагировали объединенные фильтраты этилацетатом (30 мл*2) и H₂O (10 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл*3), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 45e. Использовали твердое вещество непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₈H₁₇Cl₂N₃O₂) требуется *m/z* 378,1, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 378,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,26-7,30 (m, 1H), 6,74-6,81 (m, 2H), 4,06-4,17 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,05-1,13 (m, 2H), 0,93-1,00 (m, 2H).

[142] Синтез N-(3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (пример 11). В раствор 3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (45e) (40 мг, 105,75 мкмоль) и 5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлорида (47,11 мг, 317,25 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли ТЭА (32,10 мг, 317,25 мкмоль, 44,16 мкл) при 25°C. Затем перемешивали смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 45e и наличие целевого пика на спектре МС. Гасили реакцию MeOH (5 мл*3) и перемешивали при 25°C в течение 5 минут. Затем концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ ((МК) колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МК)-ACN]). Разбавляли полученный раствор NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл *2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (5 мл*3), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения согласно примеру 11. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₂₁H₁₇Cl₂N₅O₅) требуется *m/z* 490,1, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 489,9;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,45-10,55 (m, 1H), 8,11-8,23 (m, 2H), 7,23-7,34 (m, 1H), 6,82-6,96 (m, 1H), 6,45-6,55 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), 0,94-1,09 (m, 4H).

Пример 12. 2-(3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил



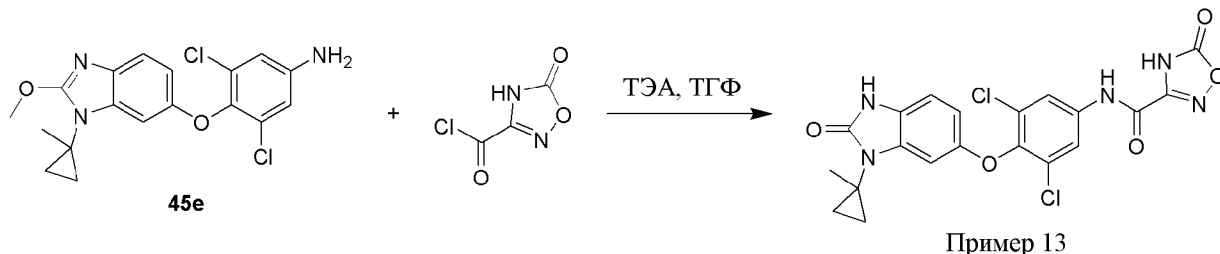
Пример 12

[143] Синтез (Е)-этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)гидразоно)ацетил)карбамата (46а). В смесь 3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (45е) (10 мг, 26,44 мкмоль) и этил-N-(2-цианоацетил)карбамата (12,38 мг, 79,31 мкмоль) в CH_3CN (1 мл) добавляли $t\text{-BuONO}$ (8,18 мг, 79,31 мкмоль, 9,43 мкл) при 0°C . Затем перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 45е и наличие целевого пика на спектре МС. Гасили реакцию MeOH (15 мл) и концентрировали в вакууме с получением 46а. Использовали твердое вещество непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5$) требуется m/z 545,1, в эксперименте ЖХМС получено m/z 545,1.

[144] Синтез 2-(3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (пример 12). В раствор (Е)-этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)гидразоно)ацетил)карбамата (46а) (14 мг, 25,67 мкмоль) в ДМАА (2 мл) добавляли KOAc (5,04 мг, 51,34 мкмоль). Перемешивали смесь при 115°C в течение 3 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 46а и наличие целевого пика на спектре МС. Разбавляли смесь MeOH (15 мл) и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ ((МК) колонка: Xtimate C18 100*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МК)-ACN]). Разбавляли полученный раствор NaHCO_3 (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл*2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (5 мл*3), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном

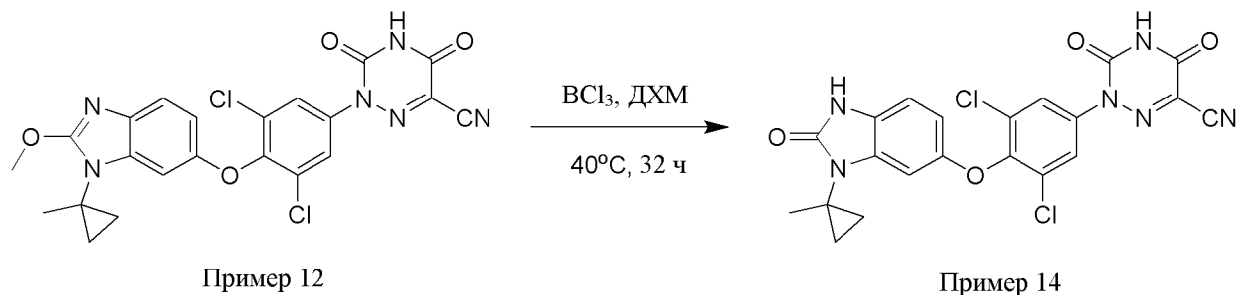
давлении с получением соединения согласно примеру 12. Масса согласно МС, при расчете для $[M+1]^+$ ($C_{22}H_{16}Cl_2N_6O_4$) требуется m/z 499,1, в эксперименте ЖХМС получено m/z 498,9; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,80-7,86 (m, 2H), 7,30 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 6,46-6,53 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,03-1,08 (m, 2H), 0,98-1,02 (m, 2H).

Пример 13. *N*-(3,5-дихлор-4-((3-(1-метилциклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[145] Синтез *N*-(3,5-дихлор-4-((3-(1-метилциклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (пример 13). В раствор 3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (45e) (30 мг, 79,31 мкмоль) и 5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлорида (35,33 мг, 237,94 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляли ТЭА (24,08 мг, 237,94 мкмоль, 33,12 мкл) при 25°C. Затем перемешивали смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 45e и наличие целевого пика на спектре МС. Гасили реакцию MeOH (15 мл) и перемешивали при 25°C в течение 5 минут. Затем концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ ((МК) колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МК)-ACN]) с получением соединения согласно примеру 13. Масса согласно МС, при расчете для $[M+1]^+$ ($C_{20}H_{15}Cl_2N_5O_5$) требуется m/z 476,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 475,9; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,24-11,34 (m, 1H), 10,59-10,68 (m, 1H), 8,05 (s, 2H), 6,78-6,85 (m, 2H), 6,27 (dd, $J=8,50, 2,51$ Гц, 1H), 1,35 (s, 3H), 0,88-0,98 (m, 4H).

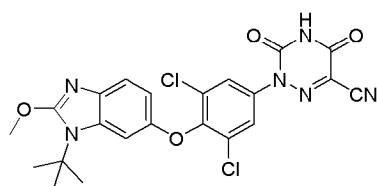
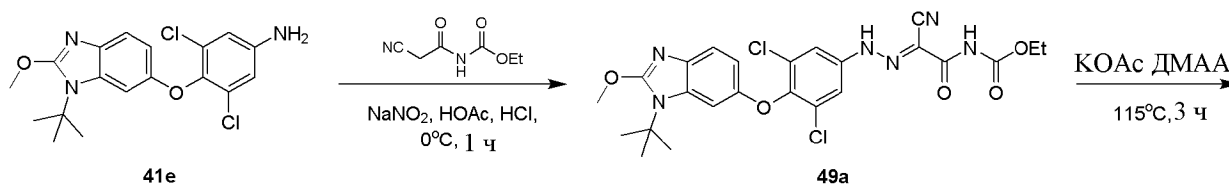
Пример 14. *2*-(3,5-дихлор-4-((3-(1-метилциклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил



[146] Синтез *2*-(3,5-дихлор-4-((3-(1-метилциклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (пример 14). В раствор 2-(3,5-дихлор-4-((2-метокси-1-(1-

метилциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (пример 12) (28 мг, 56,08 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли $\text{VCl}_3/\text{ДХМ}$ (1 М, 112,16 мкл, 112,16 мкмоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 32 часов. Анализы ЖХМС и ВЭЖХ показывали израсходование соединения согласно примеру 12 и наличие целевого пика на спектре МС. Гасили реакцию MeOH (5 мл*3), а затем концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МК)-ACN]) с получением соединения согласно примеру 14. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$) требуется m/z 485,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 485,0; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,65-10,69 (m, 1H), 7,79-7,83 (m, 2H), 6,82-6,89 (m, 2H), 6,23-6,29 (m, 1H), 1,34-1,39 (m, 3H), 0,95-1,01 (m, 2H), 0,89-0,95 (m, 2H).

Пример 15. 2-(4-((1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил



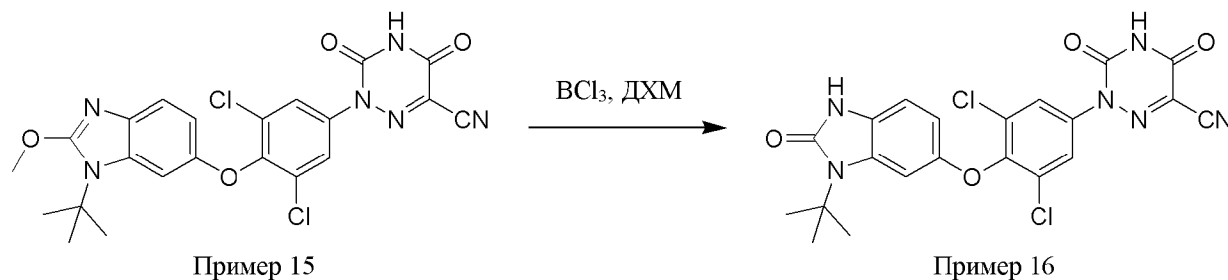
Пример 15

[147] Синтез (E)-этил-(2-(2-(4-((1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)гидразоно)-2-цианоацетил)карбамата (49a). В раствор 4-((1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-3,5-дихлоранилина (41e) (50 мг, 131,49 мкмоль) в HOAc (3 мл) и H_2O (1,5 мл) добавляли этил-(2-цианоацетил)карбамат (102,65 мг, 657,43 мкмоль). Затем в смесь по каплям добавляли HCl (1 М, 32,87 мкл) при 2-4°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 10 минут. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор NaNO_2 (11,79 мг, 170,93 мкмоль) в H_2O (1,5 мл) при 0°C. Твердое вещество в смеси расходовалось полностью. Затем перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 41e. Добавляли реакционную смесь в воду (5 мл) и фильтровали. Разбавляли осадок на фильтре MeOH (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 49a. Использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5$) требуется m/z 547,1, в эксперименте ЖХМС получено m/z 547,1.

[148] Синтез 2-(4-((1-(трет-бутил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)-3,5-

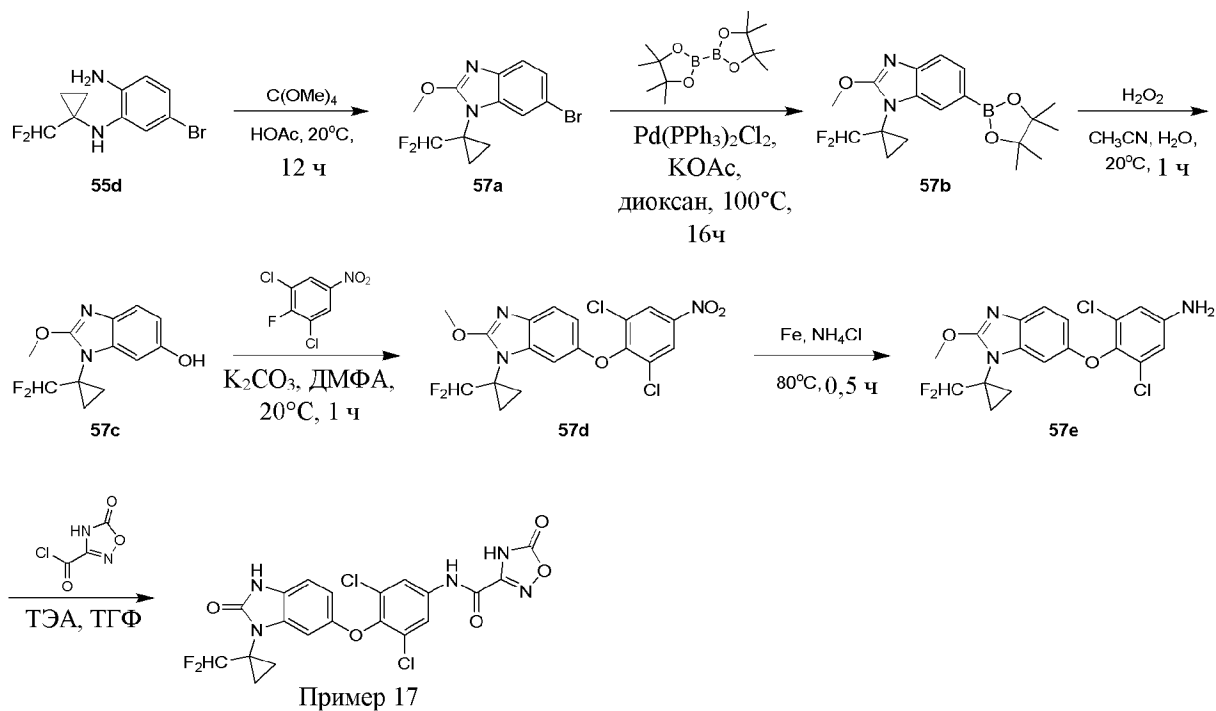
дихлорфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (пример 15). В раствор (Е)-этил-(2-(2-(4-((1-(трет-бутил)-2-метокси-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)гидразоно)-2-цианоацетил)карбамата (49а) (50 мг, 91,34 мкмоль) в ДМАА (5 мл) добавляли КОАс (17,93 мг, 182,69 мкмоль). Перемешивали смесь при 115°C в течение 3 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 49а. Разбавляли реакционную смесь водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл*3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 100*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МК)-АСN]) с получением соединения согласно примеру 15. Масса согласно МС, при расчете для [M+H]⁺ (C₂₂H₁₈Cl₂N₆O₄) требуется *m/z* 501,1, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 501,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,81 (s, 2H), 7,30 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,23 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,48 (dd, *J*=2,4, 8,6 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,33 (s, 72H), 1,66-1,70 (m, 9H).

Пример 16. 2-(4-((3-(трет-бутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил



[149] Синтез 2-(4-((3-(трет-бутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (пример 16). В смесь 2-(4-((1-(трет-бутил)-2-метокси-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (пример 15) (10 мг, 19,95 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли BCl₃ (4,67 мг, 39,89 мкмоль, 5,19 мкл), затем 3 раза дегазировали и продували N₂, после чего перемешивали смесь при 40°C в течение 24 часов в атмосфере N₂. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия и наличие целевого пика на спектре МС. Гасили реакцию, добавляя MeOH (2 мл) при 20°C, а затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АСN]) с получением соединения согласно примеру 16. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₂₁H₁₆Cl₂N₆O₄) требуется *m/z* 487,1, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 487,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,77 (s, 2H), 7,12 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6,91 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,44 (dd, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 1,73-1,77 (m, 9H).

Пример 17. N-(3,5-дихлор-4-((3-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[150] Синтез 6-бром-1-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (57a). В раствор 5-бром-N1-(1-(дифторметил)циклопропил)бензол-1,2-диамина (55d) (122 мг, 440,26 мкмоль) в AcOH (3 мл) добавляли тетраметоксиметан (239,77 мг, 1,76 ммоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализы ТСХ и ЖХМС показывали полное израсходование 55d и наличие целевого пика на спектре МС. Концентрировали реакцию при пониженном давлении для удаления AcOH. Разбавляли остаток насыщенным NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл*2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат) с получением 57a. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₂H₁₁BrF₂N₂O) требуется m/z 317,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 317,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,02-5,71 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 1,63-1,55 (m, 3H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,32 (ушир.s, 2H).

[151] Синтез 1-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (57b). 3 раза дегазировали и продували N₂ смесь 6-бром-1-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (57a) (103 мг, 324,79 мкмоль), ВРД (247,43 мг, 974,37 мкмоль), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (22,80 мг, 32,48 мкмоль) и AcOK (159,37 мг, 1,62 ммоль) в диоксане (3 мл), а затем перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 57a и наличие целевого пика на спектре МС. Фильтровали суспензию через подложку с Целитом и промывали осадок на подложке EtOAc (5 мл*3). Разбавляли объединенные фильтраты солевым раствором (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл*2). Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный

эфир:этилацетат) с получением 57b. Масса согласно МС, при расчете для $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{23}BF_2N_2O_3$) требуется m/z 365,2, в эксперименте ЖХМС получено m/z 365,2; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1H), 7,69 (dd, $J=0,8, 8,0$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,09-5,80 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,37 (s, 12H), 1,35 (ушир.s, 2H).

[152] Синтез 1-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ола (57c). В раствор 1-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (57b) (99,5 мг, 273,21 мкмоль) в ACN (2 мл) добавляли раствор NH_4HCO_3 (21,60 мг, 273,21 мкмоль, 22,50 мкл) в H_2O (1 мл) при 20°C. Затем в реакционную смесь по каплям добавляли H_2O_2 (61,94 мг, 546,41 мкмоль, 52,50 мкл, чистота 30%) при 20°C. Перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ показывал полное израсходование 57b и образование одного нового пятна. Выливали смесь в насыщенный раствор $NaHSO_3$ (3 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (10 мл*2). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 57c. Использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки.

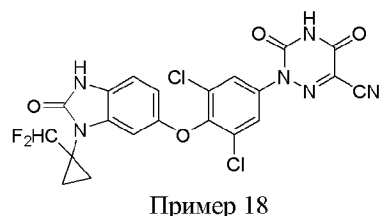
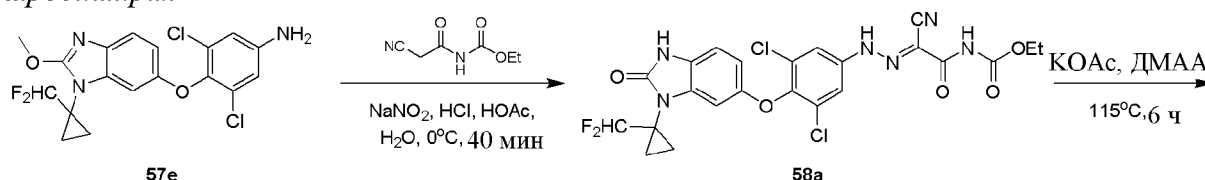
[153] Синтез 6-(2,6-дихлор-4-нитрофеноксид)-1-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (57d). В раствор 1-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ола (57c) (68,00 мг, 267,48 мкмоль) и 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензола (58,97 мг, 280,85 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли K_2CO_3 (55,45 мг, 401,21 мкмоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ показывал полное израсходование 57c и образование целевого пятна. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (10 мл*2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (этилацетат:петролейный эфир) с получением 57d. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 2H), 7,40 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=2,4, 8,6$ Гц, 1H), 6,02-5,71 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 2H).

[154] Синтез 3,5-дихлор-4-((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (57e). 3 раза дегазировали и продували N_2 смесь 6-(2,6-дихлор-4-нитрофеноксид)-1-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазола (57d) (55 мг, 123,81 мкмоль), Fe (34,57 мг, 619,07 мкмоль), NH_4Cl (33,11 мг, 619,07 мкмоль) в H_2O (1 мл) и MeOH (5 мл), а затем перемешивали смесь при 80°C в течение 0,5 часа в атмосфере N_2 . Анализ ТСХ показывал полное израсходование 57d и образование одного нового пятна. Фильтровали суспензию через подложку с Целитом и промывали осадок на подложке MeOH (5 мл*2). Концентрировали объединенные фильтраты досуха, а затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (10 мл*2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат) с получением 57e.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 6,76-6,70 (m, 2H), 6,62 (dd, $J=2,4, 8,6$ Гц, 1H), 6,05-6,02 (m, 1H), 5,91-5,88 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,29 (ушир. s, 2H).

[155] Синтез N-(3,5-дихлор-4-((3-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (пример 17). В раствор 5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлорида (10,76 мг, 72,42 мкмоль) (1,5 М в ТГФ, предположительный выход предыдущей стадии 100%) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли раствор ТЭА (24,43 мг, 241,41 мкмоль, 33,60 мкл) и 3,5-дихлор-4-((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (57e) (20 мг, 48,28 мкмоль) в ТГФ (10 мл) при 20°C в течение 10 минут. После завершения добавления перемешивали смесь при указанной температуре в течение 30 минут. Анализы ТСХ и ЖХМС показывали полное израсходование 57e и наличие целевого пика на спектре МС. Разбавляли смесь H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл*2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Проверяли остаток путем ВЭЖХ, а затем очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МК)-ACN]) с получением соединения согласно примеру 17. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$) требуется m/z 512,3, в эксперименте ЖХМС получено m/z 512,0; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,96 (s, 2H), 6,96 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,54-6,49 (m, 1H), 6,03-5,72 (m, 1H), 1,45 (ушир. s, 2H), 1,30 (ушир. s, 2H).

Пример 18. 2-(3,5-дихлор-4-((3-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил

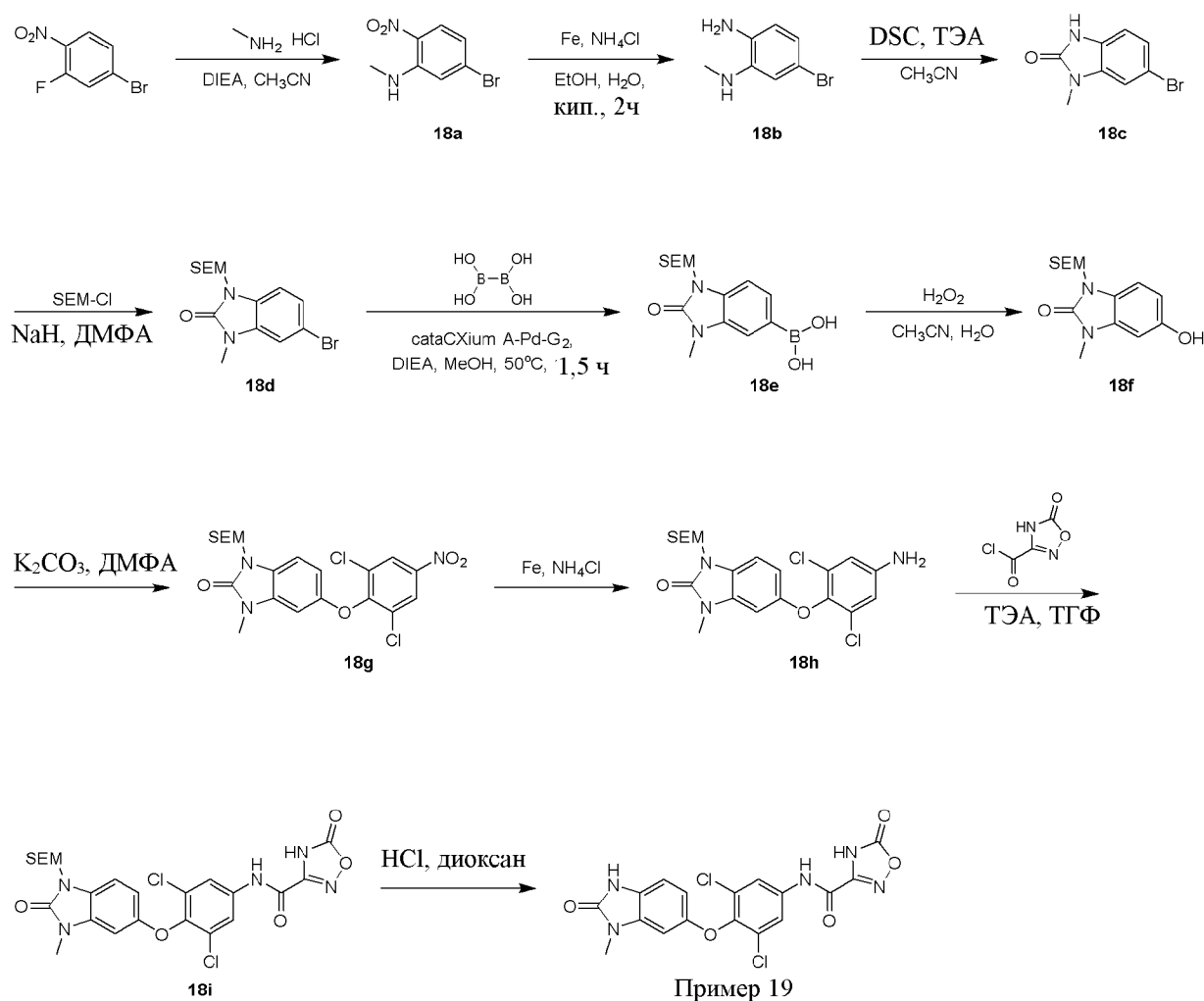


[156] Синтез (E)-этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)гидразоно)-ацетил)карбамата (58a). В раствор 3,5-дихлор-4-((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)анилина (57e) (10 мг, 24,14 мкмоль) и этил-(2-цианоацетил)карбамата (18,85 мг, 120,71 мкмоль) в AcOH (2 мл) по каплям добавляли HCl (1 М, 6,04 мкл) при 0°C. После завершения добавления перемешивали смесь при указанной

температуре в течение 10 минут, а затем по каплям добавляли NaNO_2 (2,17 мг, 31,38 мкмоль) в H_2O (1 мл) при 0°C . Перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 57e и наличие целевого пика на спектре МС. Разбавляли реакционную смесь насыщенным NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл*2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 58a. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5$) требуется m/z 567,1, в эксперименте ЖХМС получено m/z 567,0. Использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки.

[157] Синтез 2-(3,5-дихлор-4-((3-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (пример 18). 3 раза дегазировали и продували N_2 смесь (E)-этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)гидразоно)ацетил)карбамата (58a) (21,47 мг, 37,84 мкмоль) и AcOK (7,43 мг, 75,69 мкмоль) в ДМАА (1 мл), а затем перемешивали смесь при 115°C в течение 6 часов в атмосфере N_2 . Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 58a и наличие целевого продукта. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл*3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МК)-ACN]) с получением соединения согласно примеру 18. Масса согласно МС, при расчете для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4$) требуется m/z 521,0, в эксперименте ЖХМС получено m/z 521,0; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,78 (s, 2H), 6,95 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,50 (dd, $J=2,6, 8,6$ Гц, 1H), 6,00-5,72 (m, 1H), 4,85 (s, 86H), 3,34-3,28 (m, 27H), 1,44 (ушир.s, 2H), 1,28 (ушир.s, 2H).

Пример 19. N-(3,5-дихлор-4-((3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[158] Синтез 5-бром-N-метил-2-нитроанилина (18a). В раствор 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (2 г, 9,09 ммоль) и метиламина (2,47 г, 36,53 ммоль, HCl) в CH₃CN (50 мл) добавляли DIEA (5,87 г, 45,46 ммоль, 7,92 мл). Затем перемешивали смесь при 60°C в течение 12 часов. Анализ ТСХ показывал завершение взаимодействия. Концентрировали смесь в вакууме. Экстрагировали остаток EtOAc (50 мл+20 мл) и H₂O (20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 18a.

[159] Синтез 5-бром-N1-метилбензол-1,2-диамина (18b). В раствор 5-бром-N-метил-2-нитроанилина (18a) (1,8 г, 7,79 ммоль) в EtOH (30 мл) и H₂O (10 мл) добавляли NH₄Cl (2,08 г, 38,95 ммоль) и железный порошок (2,18 г, 38,95 ммоль). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия и наличие целевого пика на спектре МС. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат в вакууме с получением 18b. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₇H₉BrN₂) требуется *m/z* 201,0, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 201,0.

[160] Синтез 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (18c). В раствор 5-бром-N1-метилбензол-1,2-диамина (18b) (1,2 г, 5,97 ммоль) в CH₃CN (30 мл) добавляли TBA (1,81 г, 17,90 ммоль, 2,49 мл) и DSC (1,68 г, 6,57 ммоль). Затем перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ТСХ показывал завершение взаимодействия.

Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток H₂O (15 мл) и EtOAc (15 мл). Фильтровали смесь и собирали твердое вещество. Экстрагировали твердое вещество EtOAc (5 мл*5) и сушили в вакууме с получением 18с.

[161] Синтез 5-бром-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (18d). В смесь 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (18с) (1,1 г, 4,84 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли NaN (213,14 мг, 5,33 ммоль, чистота 60%) при 20°C. Затем перемешивали смесь при 20°C в течение 10 минут. Затем в смесь по каплям добавляли SEM-Cl (888,46 мг, 5,33 ммоль). Затем перемешивали смесь при 20°C в течение 10 минут. Анализ ТСХ показывал израсходование исходного вещества и образование одного нового пятна. Добавляли смесь в H₂O (45 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл*2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл*2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат) с получением 18d. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm 7,27 (s, 1H), 7,23 (dd, *J*=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 0,95-0,97 (m, 1H), 0,88-0,94 (m, 2H), -0,05-0,00 (m, 8H).

[162] Синтез (3-метил-2-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)бороновой кислоты (18е). В смесь 5-бром-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (18d) (200 мг, 559,73 мкмоль) и гипоборной кислоты (150,54 мг, 1,68 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли DIEA (217,02 мг, 1,68 ммоль, 292,48 мкл) и cataCXium A-Pd-G2 (3,74 мг, 5,60 мкмоль) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 50°C в течение 1,5 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 18d и наличие целевого пика на спектре МС. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка 18е. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₄H₂₃BN₂O₄Si) требуется *m/z* 323,2, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 323,1

[163] Синтез 5-гидрокси-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (18f). В смесь (3-метил-2-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)бороновой кислоты (18е) (130 мг, 403,43 мкмоль) в CH₃CN (2 мл) добавляли NH₄HCO₃ (31,89 мг, 403,43 мкмоль, 33,22 мкл) в H₂O (1 мл) и H₂O₂ (91,48 мг, 806,85 мкмоль, 77,53 мкл, чистота 30%) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Выливали реакцию смесь в NaHSO₃ (10 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (30 мл*2). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (20 мл*2), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 18f. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₄H₂₂N₂O₃Si) требуется *m/z* 295,1, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 295,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,68-6,50 (m, 2H), 5,31-5,27 (m, 2H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 3H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,02-0,82 (m, 3H), -0,02 - -0,05 (m, 9H).

[164] Синтез 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-3-метил-1-((2-

(триметилсилил)этокси)-метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она (18g). В смесь 5-гидрокси-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она (18f) (130 мг, 441,55 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли K_2CO_3 (91,54 мг, 662,32 мкмоль) и 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензол (101,99 мг, 485,70 мкмоль) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 18f и наличие целевого пика на спектре МС. Анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества и образование множества новых пятен. Выливали остаток в воду (5 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (15 мл*3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл*2), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат) с получением 18g. Масса согласно МС, при расчете для $[M+1]^+$ ($C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_5Si$) требуется m/z 484,1, в эксперименте ЖХМС получено m/z 484,1; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,04 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,67-6,58 (m, 1H), 6,48-6,39 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,57 (s, 2H), 1,02-0,82 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

[165] Синтез 5-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она (18h). В смесь 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она (18g) (100 мг, 206,44 мкмоль) в EtOH (4 мл) добавляли Fe (57,64 мг, 1,03 ммоль) и NH_4Cl (55,21 мг, 1,03 ммоль) в H_2O (1 мл) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и наличие одного основного пика МС с желаемой массой. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Разбавляли остаток этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (20 мл*2). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (15 мл*2), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 18h. Масса согласно МС, при расчете для $[M+1]^+$ ($C_{20}H_{25}Cl_2N_3O_3Si$) требуется m/z 454,1, в эксперименте ЖХМС получено m/z 454,1; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,04-6,98 (m, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,60-6,58 (m, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,71-3,50 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,02-0,82 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

[166] Синтез N-(3,5-дихлор-4-((3-метил-2-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (18i). В смесь 5-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она (18h) (20 мг, 44,01 мкмоль) в ТГФ (1,5 мл) добавляли ТЭА (13,36 мг, 132,04 мкмоль, 18,38 мкл) и 5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлорид (6,54 мг, 44,01 мкмоль) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 20°C в течение 20 минут. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 18h и наличие одного основного пика МС с желаемой массой. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18

100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-MeCN]) с получением 18i. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₂₃H₂₅Cl₂N₅O₆Si) требуется *m/z* 566,1, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 566,2; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,00-7,92 (m, 2H), 7,19-7,08 (m, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 6,57-6,50 (m, 1H), 5,33-5,28 (m, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,39-3,38 (m, 3H), 0,96-0,82 (m, 2H), -0,01 - -0,07 (m, 9H).

[167] Синтез N-(3,5-дихлор-4-((3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (пример 19). В смесь N-(3,5-дихлор-4-((3-метил-2-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (18i) (8,5 мг, 15,01 мкмоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли HCl (2 мл) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 65°C в течение 6 часов. Анализ ЖХМС показывал израсходование 18i. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge VEN C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-MeCN]) с получением соединения согласно примеру 19. Масса согласно МС, при расчете для [M+1]⁺ (C₁₇H₁₁Cl₂N₅O₅) требуется *m/z* 436,0, в эксперименте ЖХМС получено *m/z* 435,9; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,02-7,94 (m, 2H), 6,98 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,70 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,51 (dd, *J*=2,4, 8,6 Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,35 (s, 3H).

[168] Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, синтезируют с применением общих схем синтеза или с применением экспериментальных процедур, таких как описано выше, и стадии, включенные в способы синтеза, заведомо известны специалистам в данной области техники, при этом заместители, описанные в формулах, раскрытых в настоящем документе, можно варьировать, выбирая подходящие исходные вещества и реагенты, применяемые на представленных стадиях.

Биологический пример: биологический скрининг

Пример В1: исследование резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET) для скрининга агонистов рецепторов тиреоидных гормонов

[169] Для скрининга соединений-агонистов использовали набор для исследования коактиватора альфа-рецептора тиреоидного гормона LanthaScreen™ TR-FRET (ThermoFisher) и набор для исследования коактиватора бета-рецептора тиреоидного гормона LanthaScreen™ TR-FRET (ThermoFisher). Разбавляли соединения в ДМСО при помощи инструмента для работы с жидкостями ECHO Liquid Handler (Labcyte Inc.) в 384-луночных планшетах, проводя 10 3-кратных разбавлений в двух повторностях (конечная максимальная концентрация 5 мкМ). В каждую лунку добавляли буфер С (ThermoFisher), после чего добавляли 4х смесь коактиватора флуоресцеин-SCR2-2 (конечная концентрация 200 нМ), меченного тербием антитела к GST (конечная концентрация 2 нМ) и TR альфа-LBD (конечная концентрация 0,4 нМ) или TR бета-LBD (конечная концентрация 1,0 нМ). После 2-часовой инкубации при комнатной температуре без доступа света измеряли сигнал TR-FRET на планшет-ридере EnVision (PerkinElmer) при длине волны возбуждения 340 нм

и двух анализируемых длинах волн испускания 495 и 520 нм, время задержки 100 микросекунд и время интегрирования 200 микросекунд. Использовали отношение сигналов испускания при 520 и 495 нм для вычисления EC_{50} при помощи GraphPad Prism (GraphPad Software). Во время каждого цикла скрининга соединений в качестве эталонного соединения использовали Т3 (натриевая соль L-3,3',5-трийодтиронина, >95%) (Calbiochem). Измеренное значение EC_{50} Т3 отличалось от справочного значения, приведенного производителем исследовательского набора (ThermoFisher Scientific), не более чем в 3 раза. Z'-факторы, измеренные во время каждого цикла скрининга при использовании Т3 в качестве контроля максимального эффекта в процентах (HPE) и 0,5% ДМСО в качестве контроля нулевого эффекта в процентах (ZPE), составляли от 0,5 до 0,8. Значения селективности соединений в отношении THR-бета получали на основе данных, нормированных по селективности Т3. Данные, полученные в исследовании TR-FRET для определенных соединений, описанных в настоящем документе, перечислены в таблице 2.

Таблица 2

Пример	EC_{50} THR β - FRET [нМ]	EC_{50} THR α - FRET [нМ]	Селективность в отношении THR β
19	73,6	244,6	14,1

Пример В2: исследование гетеродимеров THR/RXR для скрининга агонистов рецепторов тиреоидных гормонов

[170] Получали исследуемые соединения в виде 10 мМ маточных растворов в ДМСО. Переносили маточный раствор (45 мкл) в 384-луночный планшет для исследования и проводили 10 3-кратных разбавлений, перенося 15 мкл раствора соединения в 30 мкл ДМСО при помощи инструмента для работы с жидкостями TECAN (EVO200). Переносили растворы соединений (200 нл, последовательные разбавления) и положительного контроля трийодтиронина (Т3) (100 нл) в планшет для исследования при помощи ECHO550. Затем смешивали Н6-THR- α (150,64 мкМ, 10 мкл) или Н6-THR- β (32,57 мкМ, 10 мкл) в буфере для связывания (50 мМ HEPES, pH 7,0, 1 мМ DTT, 0,05% NP40, 0,2 мг/мл БСА) с ретиноидным X-рецептором альфа (RxR α) (146,76 мкМ, 10 мкл) в буфере для связывания и переносили в 384-луночный планшет для исследования, содержащий раствор Т3 или соединения. После инкубации при 37°C в течение 30 минут в 384-луночный планшет для исследования добавляли пептид биотин-GRIP1 (3262,1 мкМ, 10 мкл) в буфере для связывания и 5% ДМСО и инкубировали при 37°C в течение 30 минут. Затем в 384-луночный планшет для исследования добавляли раствор (10 мкл), содержащий конъюгированное с европием антитело к гекса(His) (0,625 мкМ) и конъюгированный с APC стрептавидин (1,18 мкМ) в буфере (50 мМ Tris, pH 7,4, 100 мМ NaCl и 0,2 мг/мл БСА), и инкубировали при 25°C в течение 60 минут. Анализировали планшет для исследования при помощи Envision (PerkinElmer) с использованием Т3 в качестве положительного контроля активности как для THR- β /RXR- α , так и для THR- α /RXR- α . Использовали ДМСО в качестве отрицательного контроля. Нормировали значение активности соединения в исследованиях THR- β /RXR- α и THR- α /RXR- α по активности Т3 в каждом цикле

исследования. Вычисляли селективность в отношении THR- β как отношение нормированной активности соединения в отношении THR- β /RXR- α к нормированной активности соединения в отношении THR- α /RXR- α . Данные, полученные в исследовании гетеродимеров RXR для определенных соединений, описанных в настоящем документе, перечислены в таблице 3.

Таблица 3

Пример	EC ₅₀ THR β - гет. [мкМ]	EC ₅₀ THR α - гет. [мкМ]	Селективность в отношении THR β
1	0,75	4,6	5,1
2	0,09	1,9	16,9
3	0,20	2,2	9,7
4	0,21	2,4	9,9
5	0,04	0,3	5,8
6	0,13	2,5	16,9
7	0,20	4,5	21,2
8	0,33	3,2	7,2
9	0,15	3,0	16,5
10	0,29	3,3	7,7
11	0,06	1,4	17,7
12	0,04	0,7	18,7
13	0,21	3,0	11,0
14	0,06	0,9	12,0
15	0,03	0,4	10,3
16	0,10	1,2	9,8
17	0,20	2,4	10,1
18	0,06	0,6	8,2
19	0,46	3,3	5,3
20	0,32	0,76	2,4
21	0,08	0,23	2,9
22	0,07	0,27	3,9
23	0,07	0,31	4,4
24	0,48	3,23	6,7
25	0,02	0,11	5,5
26	1,26	2,5	2,0
27	0,66	0,72	1,1

Пример В3: исследование фармакокинетики

[171] Вводили соединения согласно примерам 12 и 14 *путем* 30-минутной внутривенной (ВВ) инфузии в дозе примерно 1 мг/кг и перорально в дозе примерно 3 мг/кг самцам крыс линии Спрег-Доули (SD). Определяли концентрацию соединений согласно примерам 12 и 14 в плазме крыс способом ЖХ-МС/МС.

[172] После введения 1,09 мг/кг дозы соединения согласно примеру 12 *путем* ВВ инфузии самцам крыс SD (n=3) для соединения согласно примеру 12 был показан плазматический клиренс (CL) $4,51 \pm 0,883$ мл/мин/кг (среднее \pm СКО) и период

полувыведения $2,67 \pm 0,53$ часа. Объем распределения (Vd_{ss}) составлял $0,638 \pm 0,218$ л/кг, и площадь под кривой ППК_{0-беск} составляла $3780,0 \pm 704,0$ нг•ч/мл.

[173] После перорального введения 3,0 мг/кг дозы соединения согласно примеру 12 самцам крыс SD значения ППК_{0-посл} и ППК_{0-беск} составляли оба $10800,0 \pm 5630,0$ нг•ч/мл. C_{max} соединения согласно примеру 12 достигала $2020,0 \pm 793,0$ нг/мл через $3,33 \pm 1,15$ часа после введения дозы. Оценочная средняя пероральная биодоступность соединения согласно примеру 12 составляла 95,2% у данного вида.

[174] После введения 1,09 мг/кг дозы соединения согласно примеру 14 путем ВВ инфузии самцам крыс SD (n=3) для соединения согласно примеру 14 был показан плазматический клиренс (CL) $30,3 \pm 1,07$ мл/мин/кг (среднее \pm СКО) и период полувыведения $1,51 \pm 0,54$ часа. Объем распределения (Vd_{ss}) составлял $1,28 \pm 0,387$ л/кг, и площадь под кривой ППК_{0-беск} составляла $550,0 \pm 19,6$ нг•ч/мл.

[175] После перорального введения 3,18 мг/кг дозы соединения согласно примеру 14 самцам крыс SD значения ППК_{0-посл} и ППК_{0-беск} составляли $178,0 \pm 25,5$ и $190,0 \pm 28,7$ нг•ч/мл, соответственно. C_{max} соединения согласно примеру 14 достигала $31,0 \pm 5,92$ нг/мл через $4,0 \pm 2,0$ часа после введения дозы. Оценочная средняя пероральная биодоступность соединения согласно примеру 14 составляла 11,5% у данного вида.

ПРИМЕР В4: РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ТКАНЯХ

[176] Вводили соединения согласно примерам 12 и 14 путем 30-минутной внутривенной (ВВ) инфузии через канюлю в дозе примерно 2 мг/кг в яремную вену самцам крыс линии Спрег-Дули (SD). Умерщвляли всех животных путем ингаляции CO₂ через 2 часа после введения дозы. Определяли концентрацию соединений согласно примерам 12 и 14 в плазме и тканях печени, сердца и почек крыс способом ЖХ-МС/МС.

[177] При введении 2,0 мг/кг дозы соединения согласно примеру 12 путем ВВ инфузии самцам крыс SD (n=3) соединение согласно примеру 12 распределялось по всем тканям (печень, сердце и почки) через 2 часа после введения дозы. Среди тканей максимальную концентрацию наблюдали в печени ($3040,0 \pm 350,0$ нг/г, среднее \pm СКО), затем следовали сердце ($995,0 \pm 1430,0$ нг/г) и почки ($558,0 \pm 103,0$ нг/г). Концентрация в плазме через 2 часа после введения дозы составляла $569,0 \pm 145,0$ нг/мл. Отношение ткань/плазма для пар печень/плазма, сердце/плазма и почки/плазма составляло $5,62 \pm 1,09$, $1,65 \pm 2,33$ и $1,01 \pm 0,212$, соответственно.

[178] При введении 2,16 мг/кг дозы соединения согласно примеру 14 путем ВВ инфузии самцам крыс SD (n=3) соединение согласно примеру 14 распределялось по тканям печени и почек через 2 часа после введения дозы, но было ниже предела обнаружения в ткани сердца для данной временной точки. Среди тканей максимальную концентрацию наблюдали в печени ($413,0 \pm 303,0$ нг/г), за которой следовали почки ($94,0 \pm 23,5$ нг/г). Концентрация в плазме через 2 часа после введения дозы составляла $15,5 \pm 3,7$ нг/мл. Отношение ткань/плазма для пар печень/плазма и почки/плазма составляло $29,0 \pm 24,9$ и $6,25 \pm 2,13$, соответственно.

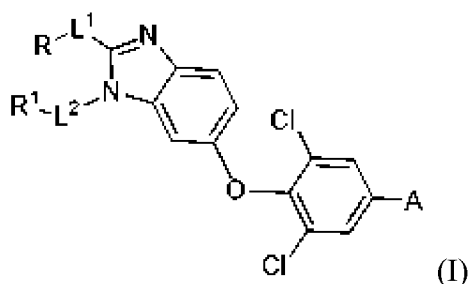
[179] Содержание всех публикаций, включая патенты, патентные заявки и научные

статьи, упомянутых в настоящем описании, включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылок для всех задач в той же степени, как и в случае если бы было конкретно и отдельно указано, что содержание каждой отдельной публикации, включая патент, патентную заявку или научную статью, включено посредством ссылки.

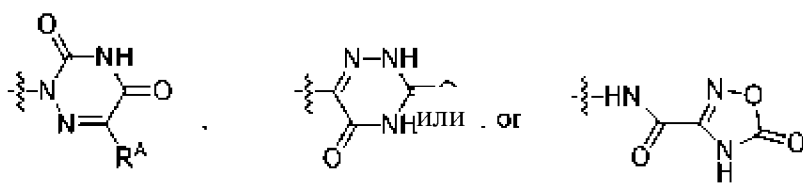
[180] Несмотря на то, что приведенное выше изобретение было описано достаточно подробно в качестве иллюстрации и примера для ясности понимания, специалистам в данной области техники будет очевидно, что на основе приведенных выше идей могут быть реализованы определенные незначительные изменения и модификации. Таким образом, описание и примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, где:



A представляет собой

при этом R^A представляет собой H или -CN;

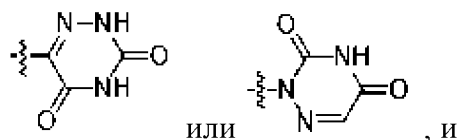
L¹ представляет собой связь, -NR', -O-, -S- или -S(O)₂-, при этом R' представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

L² представляет собой связь или -S(O)₂-;

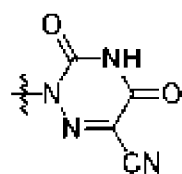
R¹ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил или C₃-C₆ циклоалкил, при этом каждый C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил и C₃-C₆ циклоалкил независимо замещен 1-5 группами R²;

R представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил или C₃-C₆ циклоалкил, при этом каждый C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил и C₃-C₆ циклоалкил независимо замещен 1-5 группами R²; и

каждый R² независимо представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкил-OH, -NH₂, -CN или гидроксил, при условии, что если L¹ представляет собой связь, и R представляет собой H, то A представляет собой



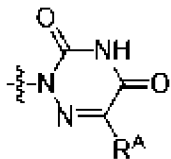
если L¹ представляет собой -O-, R представляет собой H, и A представляет собой



, то R¹ представляет собой C₂-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил или C₃-C₆ циклоалкил, при этом каждый C₂-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил и C₃-C₆

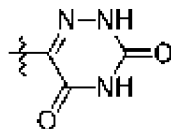
циклоалкил независимо необязательно замещен 1-5 группами R².

2. Соединение по п. 1 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль любой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что



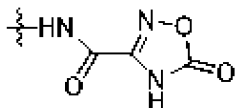
A представляет собой

3. Соединение по п. 1 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль любой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что



A представляет собой

4. Соединение по п. 1 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль любой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что



A представляет собой

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что L¹ представляет собой связь.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что L¹ представляет собой -NR¹-.

7. Соединение по любому из пп. 1-4 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что L¹ представляет собой -O-.

8. Соединение по любому из пп. 1-4 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что L¹ представляет собой -S-.

9. Соединение по любому из пп. 1-4 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что L¹ представляет собой -S(O)₂-.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что L² представляет собой связь.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что L² представляет собой -S(O)₂-.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем,

что R представляет собой H.

13. Соединение по любому из пп. 1-11 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что R представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 1-3 группами R².

14. Соединение по любому из пп. 1-11 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что R представляет собой метил или этил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами R².

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H.


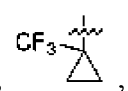

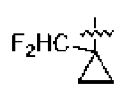
16. Соединение по любому из пп. 1-14 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, который необязательно замещен 1-5 группами R².

17. Соединение по любому из пп. 1-14 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что R¹ представляет собой метил, этил, изопропил или трет-бутил.

18. Соединение по любому из пп. 1-14 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный 1-5 группами R².

19. Соединение по любому из пп. 1-14 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что R¹ представляет собой циклопропил или циклобутил, каждый из которых необязательно замещен 1 группой R².

20. Соединение по любому из пп. 1-14 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль каждой из приведенных выше форм, отличающееся тем,

что R¹ представляет собой  ,  ,  или  .

21. Соединение по п. 1 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль любой из приведенных выше форм, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из соединений, приведенных в таблице 1.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из пп. 1-21 или его таутомер или стереоизомер, или фармацевтически приемлемую соль каждой из приведенных выше форм, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

23. Способ лечения нарушения, которое облегчается при активации бета-рецептора тиреодного гормона, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-21 или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли каждой из приведенных выше форм, или фармацевтической композиции согласно п. 22, пациенту, нуждающемуся в этом.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанное нарушение представляет собой неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), метаболический синдром, дислипидемию, гипертриглицеридемию или гиперхолестеринемию.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанное нарушение представляет собой НАСГ.

По доверенности