

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047363

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.07.10

(21) Номер заявки

202192827

(22) Дата подачи заявки

2020.05.07

(51) Int. Cl. A61P 5/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ THR-β И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/845,252; 62/944,052; 63/005,661

(32) 2019.05.08; 2019.12.05; 2020.04.06

(33) US

(43) 2022.04.25

(86) PCT/US2020/031904

(87) WO 2020/227549 2020.11.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

АЛИГОС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.

(US)

(72) Изобретатель:

Вандик Коэн, Рабоассан Пьерр Жан-

Мари Бернар, Макгоуэн Дэвид (BE),

Деваль Жером (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2007009913

WO-A1-2009037172

WO-A1-2014043706

MARTHA J. KELLY ET AL.:

"Discovery of 2-[3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-

oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3,5-

dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile

(MGL-3196), a Highly Selective Thyroid Hormone

Receptor & Agonist in Clinical Trials for

the Treatment of Dyslipidemia", JOURNAL OF

MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 10, 8 April

2014 (2014-04-08), pages 3912-3923, XP055436939,

US, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm4019299,

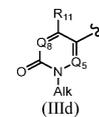
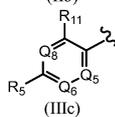
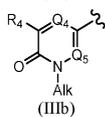
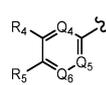
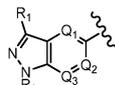
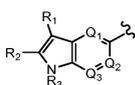
page 3917; compounds 53-58

WO-A1-2020073974

(57) Изобретение относится к области фармацевтических соединений и препаратов и к способу их применения для лечения заболеваний. В частности, изобретение относится к области модуляторов THR-β и их применению. Предложены соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, амид или сложный эфир, где i) TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), (IIIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId); ii) CE представляет собой фрагмент формулы (IV); iii) HD представляет собой фрагмент формулы (V) или (VI); где заместители определены в формуле изобретения Раскрыты также фармацевтические композиции, содержащие указанные выше соединения, и способы лечения заболевания путем введения пациенту или контакта с одним или более из указанных выше соединений.



(VI)

B1

047363

047363

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США с серийным № 63/005661, поданной 6 апреля 2020 г., предварительной заявке на патент США с серийным № 62/944052, поданной 5 декабря 2019 г., и по предварительной заявке на патент США с серийным № 62/845252, поданной 8 мая 2019 г., полное раскрытие каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к области фармацевтических соединений и препаратов и способу их применения для лечения заболеваний. В частности, настоящее изобретение относится к области модуляторов THR-β и их применению.

Уровень техники

Параллельно с глобальным ростом ожирения неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) становится ведущей причиной хронических заболеваний печени и трансплантации печени во всем мире [1, 2]. Считается, что NAFLD поражает 30% взрослого населения и 70-80% людей, страдающих ожирением и диабетом. NAFLD определяется как избыточное накопление жира в печени более 5%, вызванное причинами, не связанными с употреблением алкоголя. NAFLD прогрессирует до воспаления печени (неалкогольный стеатогепатит, NASH) и фиброза у различного количества людей, что в конечном итоге приводит к печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме (HCC) у восприимчивых людей [3].

Только в Соединенных Штатах NASH является третьим наиболее частым показанием к трансплантации печени и находится на пути к тому, чтобы стать наиболее распространенным [4]. Наиболее важной медицинской потребностью у пациентов с NAFLD и NASH является эффективное лечение для остановки прогрессирования и, возможно, обратного фиброза, который является основным предиктором развития заболевания печени [5, 6]. Тироидный гормон (ТН) необходим для нормального развития, роста и метаболизма всех позвоночных. Его эффекты опосредуются главным образом трийодтиронином (Т3), который действует как лиганд для рецепторов ТН (TR или THR) β1, β2 и α1 [7]. В отсутствие лиганда TR сначала связывается как гетеродимер или гомодимер с элементами ответа ТН (TRE), расположенными в промоторных областях генов-мишеней, где он взаимодействует с корепрессорами. После связывания лиганда гомодимеры TR диссоциируют в пользу образования гетеродимера с рецептором ретиноида-Х (RXR), что приводит к высвобождению корепрессоров и привлечению коактиваторов. Данный новый комплекс привлекает большое количество белков, которые задействуют РНК-полимеразу II в транскрипции генов-мишеней.

Два разных генетических локуса, обозначенные THRA и THRB, отвечают за кодирование множества взаимосвязанных изоформ TR, которые имеют различные тканевые распределения и биологические функции. Две основные изоформы с самым широким уровнем тканевой экспрессии представляют собой TRα1 и TRβ1 [8]. В то время как TRα1 сначала экспрессируется во время внутриутробного развития и широко экспрессируется во взрослых тканях, TRβ1 появляется позже в развитии и проявляет наибольшую экспрессию в печени, почках и легких взрослых [9]. TRα1 является ключевым регулятором сердечного выброса, тогда как TRβ1 помогает контролировать метаболизм в печени. Важно отметить, что природный тироидный гормон Т3 активирует как TRα1, так и TRβ1 без какой-либо значительной селективности.

Дизайн тиромиметических низкомолекулярных агентов привел к идентификации агонистов TR (или THR) с различными уровнями селективности TRβ, несмотря на высокое структурное сходство между лиганд-связывающими доменами для TRβ и TRα. Селективность TRβ, достигаемая некоторыми из данных соединений, привела к улучшенному терапевтическому индексу снижения липидов по сравнению с сердечными эффектами, такими как частота сердечных сокращений, сердечная гипертрофия и сократимость [10-12].

Еще одна стратегия, позволяющая избежать активации TRα в сердечной ткани, заключается в разработке пролекарств фосфонатсодержащих агонистов TR, которые специфически превращаются в активный агонист в печени, но остаются стабильными как неактивное пролекарство в крови и внепеченочных тканях, включая сердце [13]. Агонисты TRα и TRβ также используются при показаниях, отличных от заболеваний, связанных с печенью, как известно в данной области.

Сущность изобретения

В данном документе раскрыты соединения формулы (I')



или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, амид или сложный эфир, где:

i) TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId);

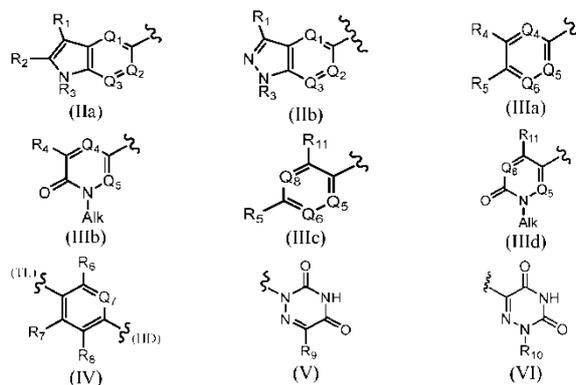
ii) L_a независимо представляет собой связь; -(C(R_a)₂)_n-; кислород; серу; -NR_a-;

iii) CE представляет собой фрагмент формулы (IV);

iv) HD представляет собой фрагмент формулы (V) или (VI);

где заместители являются такими, как определено в данном документе.

Раскрыты также фармацевтические композиции, содержащие указанные выше соединения, и способы лечения заболевания путем введения пациенту или контакта с одним или более из указанных выше соединений.



Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 изображена химическая структура соединения 67, подтвержденная рентгеновской кристаллографией.

На фиг. 2 изображена химическая структура соединения 67-A, подтвержденная рентгеновской кристаллографией.

Подробное описание вариантов осуществления

В данном документе раскрыты новые соединения, которые являются эффективными модуляторами активности THR- β , которые можно использовать для лечения различных расстройств, связанных с THR- β . Соединения и способы их применения подробно обсуждаются ниже. Определенные из описанных в данном документе соединений являются агонистами, в то время как другие являются антагонистами рецепторов TR α и/или TR β и используются для лечения заболеваний, связанных с печенью, и других показаний, известных в данной области, которые опосредуются рецепторами TR α и/или TR β .

Определения

Ниже описаны разнообразные варианты осуществления. Следует отметить, что конкретные варианты осуществления не предназначены для исчерпывающего описания или ограничения более широких аспектов, обсуждаемых в данном документе. Один аспект, описанный в связи с конкретным вариантом осуществления, не обязательно ограничен данным вариантом осуществления и может быть применен на практике с любым другим вариантом осуществления(ями).

В контексте данного документа "около" будет понятно специалистам в данной области техники и будет варьироваться в некоторой степени в зависимости от контекста, в котором оно используется. Если есть варианты применения термина, которые не ясны специалистам в данной области техники, учитывая контекст, в котором он используется, "около" будет означать до плюс-минус 10% от конкретного термина.

Использование терминов в единственном числе и подобных ссылок в контексте описания элементов (особенно в контексте следующей формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как единственное, так и множественное число, если только иное указано в данном документе или явно противоречит контексту. Перечисление диапазонов значений в данном документе просто предназначено для использования в качестве сокращенного метода индивидуальной ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в этот диапазон, если иное не указано в данном документе, и каждое отдельное значение включено в спецификацию, как если бы оно было отдельно изложено в данном документе. Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если иное не указано в данном документе или иное явно не противоречит контексту. Применение любых и всех примеров или иллюстративного языка (например, "такой как"), представленных в данном документе, предназначено просто для лучшего освещения вариантов осуществления и не налагает ограничения на объем формулы изобретения, если не указано иное. Никакие формулировки в спецификации не должны толковаться как указывающие на какие-либо не заявленные элементы как существенные.

В определении химических заместителей каждый из R_x и R_y независимо представляет собой водород, алкил, карбоциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо, арил или гетероарил, все из которых, кроме водорода, необязательно замещены. Если не указано иное, сокращения "TR" и "THR" относятся к рецепторам тироидных гормонов.

В контексте данного документа "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая не вызывает значительного раздражения у пациента, которому ее вводят, и не отменяет биологической активности и свойств соединения. Фармацевтические соли можно получить реакцией соединения, описанного в данном документе, с кислотой или основанием. Соли, образованные основанием, включают, без ограничения, соль аммония (NH₄⁺); щелочные металлы, такие как, без ограничения, соли натрия или калия; щелочноземельные элементы, такие как, без ограничения, соли кальция или магния; соли ор-

ганических оснований, такие как, без ограничения, дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин; и соли с аминогруппой аминокислот, такие как, без ограничения, аргинин и лизин. Подходящие соли на основе кислот включают, без ограничения, гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты, метансульфонаты, этансульфонаты, p-толуолсульфонаты и салицилаты.

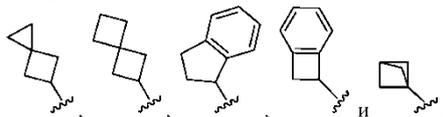
В контексте данного документа "фармацевтически приемлемый сложный эфир" относится к сложному эфиру соединения, которое не вызывает значительного раздражения у пациента, которому его вводят. Сложный эфир метаболизируется в организме с образованием исходного соединения, например заявленного соединения. Соответственно, сложный эфир не отменяет биологической активности и свойств соединения. Фармацевтические сложные эфиры могут быть получены реакцией соединения, описанного в данном документе, со спиртом. Метилловый, этиловый и изопропиловый эфиры являются одними из самых распространенных сложных эфиров, которые нужно получить. Другие подходящие сложные эфиры хорошо известны специалистам в данной области (см., например, Wuts, P.G.M., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5^e изд., John Wiley & Sons, Нью-Йорк, Нью-Йорк, 2014, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки).

Если описанные в данном документе соединения имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут существовать в виде рацемата или отдельных энантиомеров. Следует отметить, что все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего раскрытия. Таким образом, изображение хирального центра без обозначения R или S означает, что объем раскрытия включает R-изомер, S-изомер, рацемическую смесь изомеров или смеси, в которых один изомер присутствует в большем количестве, чем другие.

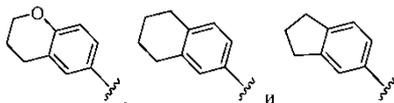
Если способы получения раскрытых в данном документе соединений приводят к образованию смесей стереоизомеров, такие изомеры могут быть разделены обычными методами, такими как препаративная хиральная хроматография. Соединения могут быть получены в рацемической форме или индивидуальные энантиомеры могут быть получены стереоселективным синтезом или разделением. Соединения могут быть разделены на составляющие их энантиомеры стандартными методами, такими как образование диастереомерных пар путем образования соли с оптически активной кислотой, такой как (-)-ди-п-толуоил-d-винная кислота и/или (+)-ди-п-толуоил-l-винной кислоты с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободного основания. Соединения также могут быть разделены путем образования диастереомерных сложных эфиров или амидов с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного вещества.

Если не указано иное, когда заместитель считается "необязательно замещенным", это означает, что заместитель представляет собой группу, которая может быть замещена одной или более группами, индивидуально и независимо выбранными, без ограничения, из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклической, гидроксидной, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонида, тиокарбонида, O-карбамоила, N-карбамоила, O-тиокарбамоила, N-тиокарбамоила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамида, N-сульфонамида, C-карбоксии, O-карбоксии, O-цианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, тригалогенметансульфоната и аминокислоты, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, и их защищенные производные. Защитные группы, которые могут образовывать защитные производные вышеуказанных заместителей, известны специалистам в данной области техники и могут быть найдены в ссылках, таких как Wuts, выше.

В контексте данного документа "карбоциклическое кольцо" означает кольцевую структуру, в которой все атомы в кольце являются атомами углерода. Если любой из атомов в кольце не является атомом углерода, тогда кольцо является "гетероциклическим кольцом". Примеры атомов, находящихся внутри кольца, включают серу, кислород и азот. Карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо может быть полициклическим, например, конденсированная кольцевая система, спироциклическая кольцевая система или мостиковая кольцевая система. Данные полициклические кольца включают, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептан), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан и т.п. Дополнительные неограничивающие примеры включают:



В контексте данного документа "арил" относится к карбоциклическому (полностью углеродному) кольцу, которое имеет полностью делокализованную систему пи-электронов. "Арильная" группа может состоять из двух или более конденсированных колец (колец, которые имеют два соседних атома углерода). Когда арил представляет собой конденсированную кольцевую систему, тогда кольцо, которое связано с остальной частью молекулы, имеет полностью делокализованную пи-электронную систему. Другое кольцо (а) в конденсированной кольцевой системе может иметь или не иметь полностью делокализованную пи-электронную систему. Примеры арильных групп включают, без ограничения, радикалы бензола, нафталина и азулена. Дополнительные неограничивающие примеры включают:



В контексте данного документа "гетероарил" относится к кольцу, которое имеет полностью делокализованную пи-электронную систему и содержит один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы в кольце. "Гетероарильная" группа может состоять из двух или более конденсированных колец (колец, которые имеют два соседних атома углерода). Когда гетероарил представляет собой конденсированную кольцевую систему, тогда кольцо, которое связано с остальной частью молекулы, имеет полностью делокализованную пи-электронную систему. Другое кольцо (а) в конденсированной кольцевой системе может иметь или не иметь полностью делокализованную пи-электронную систему. Примеры гетероарильных колец включают, без ограничения, фуран, тиофен, фталазинон, пиррол, оксазол, тиазол, имидазол, пиразол, изоксазол, изотиазол, триазол, тиadiaзол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин и триазин. Где бы ни использовался термин "гетеро", он предназначен для обозначения указанной группы, такой как алкил или арил, в которой по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из азота, кислорода и серы.

В контексте данного документа "алкил" относится к полностью насыщенному углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью (без двойных или тройных связей). Алкильная группа раскрытых в данном документе соединений может содержать от 1 до 20 атомов углерода. Алкильная группа в данном описании также может иметь средний размер, содержащий от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа в данном описании также может являться нижним алкилом, имеющим от 1 до 5 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, без ограничения, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, м-бутил, втор-бутил, трет-бутил, амил, трет-амил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил и додецил. Алкильная группа раскрытых в данном документе соединений может быть замещенной или незамещенной. При замещении группа (группы) заместителя может представлять собой одну или более групп, независимо выбранных из циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклила, гидрокси, защищенного гидрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонида, тиокарбонида, О-карбамоила, N-карбамоила, О-тиокарбамоила, N-тиокарбамоила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксы, защищенного С-карбоксы, О-карбоксы, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, тригалогенметансульфонила, $-NR_xR_y$ и защищенного амина. В контексте данного документа "алкенил" относится к алкильной группе, которая содержит в прямой или разветвленной углеводородной цепи одну или более двойных связей. Алкенильная группа в раскрытых в данном документе соединений может быть незамещенной или замещенной. При замещении заместитель (и) может быть выбран из тех же групп, которые описаны выше в отношении замещения алкильной группы или в отношении необязательного замещения.

В контексте данного документа "алкинил" относится к алкильной группе, которая содержит в прямой или разветвленной углеводородной цепи одну или более тройных связей. Алкинильная группа в раскрытых в данном документе соединений может быть незамещенной или замещенной. При замещении заместитель (и) может быть выбран из тех же групп, которые описаны выше в отношении замещения алкильной группы или в отношении необязательного замещения.

В контексте данного документа "ацил" относится к группе " $R_xC(=O)-$ ".

В контексте данного документа "циклоалкил" относится к полностью насыщенному (без двойных связей) углеводородному кольцу. Циклоалкильные группы раскрытых в данном документе соединений могут варьироваться от C_3 до C_8 . Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной. Если замещены, заместитель(и) может быть выбран из числа, указанного выше в отношении замещения алкильной группы. "Циклоалкильная" группа может состоять из двух или более конденсированных колец (колец, которые имеют два соседних атома углерода). Когда циклоалкил представляет собой конденсированную кольцевую систему, тогда кольцо, которое связано с остальной частью молекулы, представляет собой циклоалкил, как определено выше. Другое кольцо (а) в конденсированной кольцевой системе может являться циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом или гетероалициклом.

В контексте данного документа "циклоалкенил" относится к циклоалкильной группе, которая содержит одну или более двойных связей в кольце, хотя, если их больше одной, они не могут образовывать полностью делокализованную пи-электронную систему в кольце (в противном случае группа была бы "арил", как определено в данном документе). Циклоалкенильная группа раскрытых в данном документе соединений может быть незамещенной или замещенной. При замещении заместитель (и) может быть выбран из тех же групп, которые описаны выше в отношении замещения алкильной группы. "Циклоалкенильная" группа может состоять из двух или более конденсированных колец (колец, которые имеют два соседних атома углерода). Когда циклоалкенил представляет собой конденсированную кольцевую систему, тогда кольцо, которое связано с остальной частью молекулы, представляет собой циклоалкенил, как определено выше. Другое кольцо (а) в конденсированной кольцевой системе может являться циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом или гетероалициклом.

Термин "алкилен" относится к алкильной группе, как в данном документе определено, которая яв-

ляется бирадикалом и связана с двумя другими группами. Поэтому метилен ($-\text{CH}_2-$), этилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), пропилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), изопропилен (IUPAC: (метил)этилен) ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$) и изобутилен (IUPAC: 2-(метил)пропилен) ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$) представляют собой, без ограничения, примеры алкиленовой группы. Аналогично, термин "циклоалкилен" относится к циклоалкильной группе, как определено в данном документе, которая аналогичным образом связывается с двумя другими фрагментами. Если алкильная и циклоалкильная группы содержат ненасыщенные атомы углерода, используются термины "алкенилен" и "циклоалкенилен".

В контексте данного документа "гетероциклоалкил", "гетероалициклический" или "гетероалициклил" относится к кольцу, имеющему в кольцевой системе один или более гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Кольцо может также содержать одну или более двойных связей при условии, что они не образуют полностью делокализованную π -электронную систему в кольцах. Определенное в данном документе кольцо может быть стабильным 3-18-членным кольцом, которое состоит из атомов углерода и от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Гетероалициклические группы раскрытых в данном документе соединений могут быть незамещенными или замещенными. При замещении заместитель (заместители) может представлять собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксид, защищенного гидроксид, циано, нитро, алкила, алкокси, ацила, ацилокси, карбоксы, защищенного карбоксы, amino, защищенного amino, карбоксамида, защищенного карбоксамида, алкилсульфонамида и трифторметансульфонамида. "Гетероциклоалкильная" группа может состоять из двух или более конденсированных колец (колец, которые имеют два соседних атома углерода). Когда гетероциклоалкил представляет собой конденсированную кольцевую систему, тогда кольцо, которое связано с остальной частью молекулы, представляет собой гетероциклоалкил, как определено выше. Другое кольцо (а) в конденсированной кольцевой системе может являться циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетероарилом или гетероалициклом.

В контексте данного документа "аралкил" относится к алкилену, замещенному арильной группой.

В контексте данного документа "карбоциклический алкил" или "(карбоциклический)алкил" относится к алкилену, замещенному карбоциклической группой. В контексте данного документа "гетероциклический алкил" или (гетероциклический)алкил" относится к алкилену, замещенному гетероциклической группой. Аналогичным образом, "(гетероциклоалкил)алкил" относится к алкилену, замещенному гетероциклоалкильной группой.

В контексте данного документа "гетероарилалкил" или "(гетероарил)алкил" относится к алкилену, замещенному гетероарильной группой:

"О-карбоксы" группа относится к группе $\text{R}_x\text{C}(=\text{O})\text{O}-$,

"С-карбоксы" группа относится к группе $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$,

"ацетильная" группа относится к группе $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$,

"С-амидо" группа относится к группе $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$,

"N-амидо" группа относится к группе $\text{RC}(=\text{O})\text{NR}_x-$.

Термин "пергалогеналкил" относится к алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены атомами галогена.

Любую незамещенную или монозамещенную аминогруппу в соединении по данному изобретению можно превратить в амид, любую гидроксид-группу можно превратить в сложный эфир, а любую карбоксильную группу можно превратить либо в амид, либо в сложный эфир, используя методы, хорошо известные специалистам в данной области (см., например, Wuts, выше).

Понятно, что в любом соединении из раскрытых в данном документе соединений, имеющем один или более хиральных центров, если абсолютная стереохимия явно не указана, то каждый центр может независимо иметь R или S конфигурацию или их смесь. Кроме того, понятно, что в любом соединении из раскрытых в данном документе соединений, имеющих одну или более двойных связей, образующих геометрические изомеры, которые могут быть определены как E или Z, каждая двойная связь может независимо иметь E или Z конфигурацию или их смесь.

Понятно, что раскрытие соединения по данному изобретению по сути включает раскрытие его тау-

томера, если это применимо. Например, раскрытие  также включает раскрытие:  и наоборот, даже если раскрыта только одна из двух структур.

В контексте настоящего описания, когда соединение проиллюстрировано или названо, понятно, что также рассматриваются обогащенные изотопами аналоги соединения. Например, соединение может содержать дейтерий вместо водорода или углерод-13 вместо углерода с естественным изотопным распределением. Изотопное обогащение может происходить в одном месте соединения, т.е. только один водород заменен дейтерием, или более чем в одном месте. Настоящее раскрытие также включает соединения, в которых все аналогичные атомы заменены их менее распространенным изотопом, например пердейтеросоединение, в котором все атомы водорода заменены на дейтерий. Соединения, обогащенные изотопами, пригодны при получении спектров ЯМР или при использовании изотопного эффекта для управления кинетикой реакции, которой подвергается соединение. Термин "фармацевтическая композиция" от-

носятся к смесям одного или более соединений, раскрытых в данном документе, с другими химическими компонентами, такими как разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В данной области существует множество способов введения соединения, включая, помимо прочего, пероральное, инъекционное, аэрозольное, парентеральное и местное введение. Фармацевтические композиции также могут быть получены путем введения в реакцию соединений с неорганическими или органическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т.п.

Термин "носитель" определяет химическое соединение, которое облегчает включение соединения в клетки или ткани. Например, диметилсульфоксид (ДМСО) является широко используемым носителем, поскольку он способствует поглощению многих органических соединений клетками или тканями организма.

Термин "разбавитель" определяет химические соединения, разбавленные в воде, которые растворяют интересующее соединение, а также стабилизируют биологически активную форму соединения. Соли, растворенные в буферных растворах, используют в качестве разбавителей в данной области техники. Один из часто используемых буферных растворов представляет собой забуференный фосфатом физиологический раствор, поскольку он имитирует солевые условия крови человека. Поскольку буферные соли могут контролировать pH раствора при низких концентрациях, забуференный разбавитель редко изменяет биологическую активность соединения.

В определенных вариантах осуществления одно и то же вещество может действовать как носитель, разбавитель или эксципиент, или выполнять любую из двух ролей, или выполнять все три роли. Таким образом, одна добавка к фармацевтической композиции может выполнять несколько функций.

Термин "физиологически приемлемый" определяет носитель или разбавитель, который не отменяет биологической активности и свойств соединения.

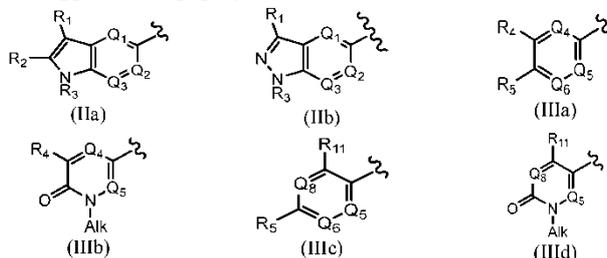
Соединения

В одном аспекте в данном документе раскрыты соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, амид или сложный эфир, где:

i) TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId):



где каждый из Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, Q₆ и Q₈ независимо представляет собой азот или -CR_b-, где каждый R_b независимо представляет собой водород, галоген или низший алкил;

R₁ представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную карбоциклическую алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарилалкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную С-карбоксо или О-карбоксогруппу, -CN, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре;

R₂ представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или CN;

R₃ представляет собой водород или низший алкил;

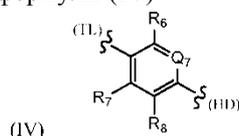
R₄ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную карбоциклическую алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарилалкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре; и

R_5 представляет собой гидроксильную, NH_2 , алкиламино, алканоиламино или алкилсульфониламино; или R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членную необязательно замещенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенную гетероарильную группу; или

R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спироциклического кольца или от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спирогетероциклического кольца; и

Alk представляет собой водород или необязательно замещенный алкил;

ii) SE представляет собой фрагмент формулы (IV)



где каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из галогена, $-\text{CN}$, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, необязательно замещенного низшего алкенила или циклопропила;

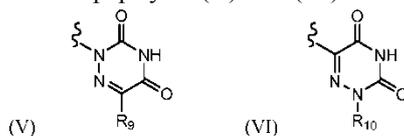
R_8 выбран из водорода, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, циано или галогена;

необязательно R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное карбоциклическое, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо;

Q_7 представляет собой азот или $-\text{CR}_c-$, где R_c представляет собой водород, галоген или низший алкил;

(TL) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с TL-L_a- ; и (HD) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $-\text{HD}$;

iii) HD представляет собой фрагмент формулы (V) или (VI):



где R_9 выбран из водорода, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{C}(\text{R}_d)_3$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{OR}_d$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{N}(\text{R}_d)_2$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{S}(=\text{O})_q\text{R}_d$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{CN}$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_d$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}_d$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{HeAg}$ или $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_d)_2$;

каждый R_d независимо представляет собой водород или необязательно замещенный низший алкил;

каждый q независимо выбран из 0, 1 или 2;

каждый n независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

HeAg представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

R_{10} представляет собой водород, $-\text{C}(\text{R}_e)_3$, где каждый R_e независимо представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный низший алкил;

R_{11} представляет собой арильную группу, необязательно замещенную низшим алкилом, галогеном, циклоалкилом; или бициклическую кольцевую систему, содержащую ароматические или насыщенные кольца; или бициклический гетероцикл, содержащий ароматические или насыщенные кольцевые системы;

iv) L_a независимо представляет собой связь; $-(\text{C}(\text{R}_a)_2)_n-$; кислород; серу; $-\text{NR}_a-$; где каждый R_a независимо представляет собой водород или низший алкил и n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу и необязательно замещенную С-карбоксы или О-карбоксылную группу. В некоторых из данных вариантов осуществления алкил выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил и трет-бутил. В определенных вариантах карбоциклическая группа представляет собой циклогексан или циклопентан. В различных вариантах осуществления арильная группа представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления С-карбоксыгруппа представляет собой фрагмент формулы $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}$ и фрагмент О-карбоксыгруппы формулы $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$, где R выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила и трет-бутила.

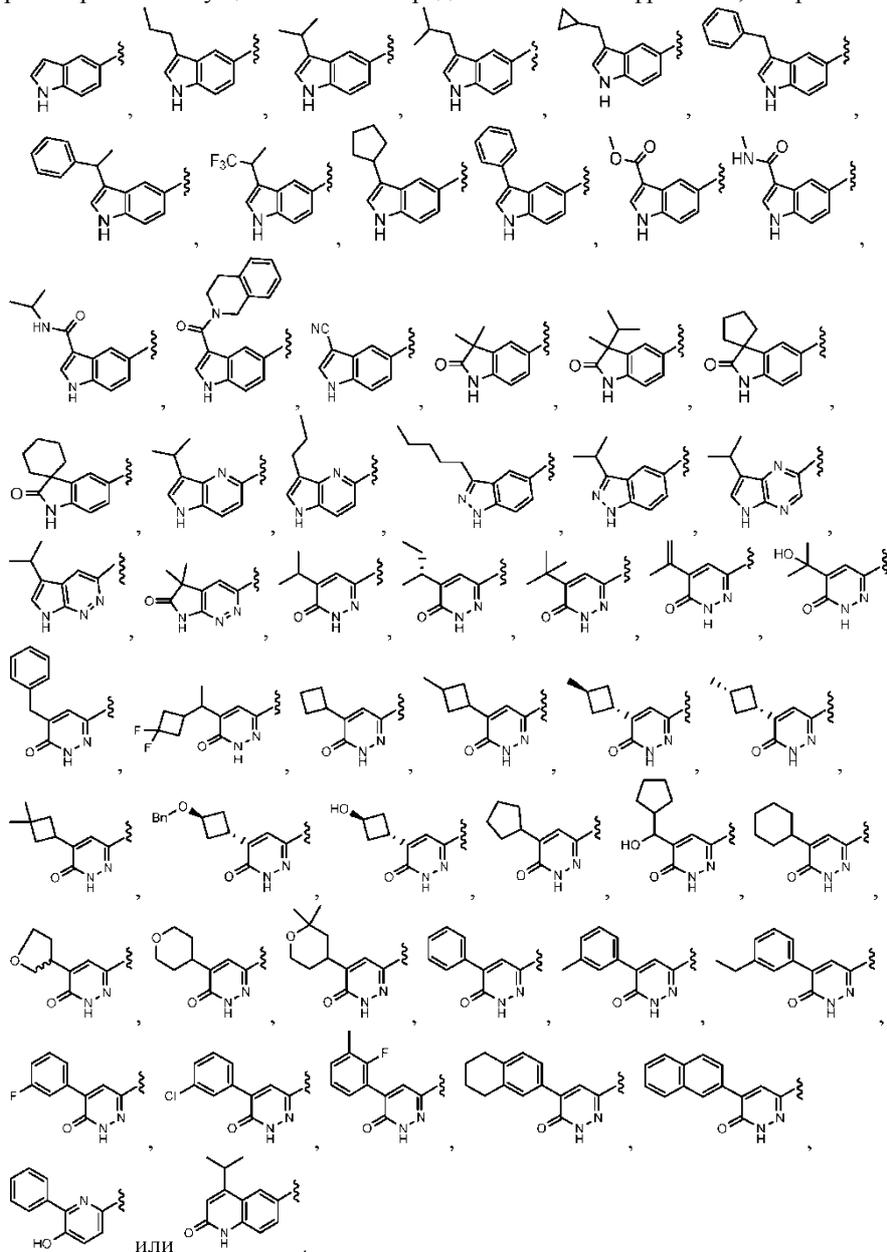
В некоторых вариантах осуществления, где R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила и трет-бутила.

В некоторых вариантах осуществления Q_1 , Q_2 , Q_3 и Q_4 представляют собой $-\text{CR}_b-$, где каждый R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила и трет-бутила.

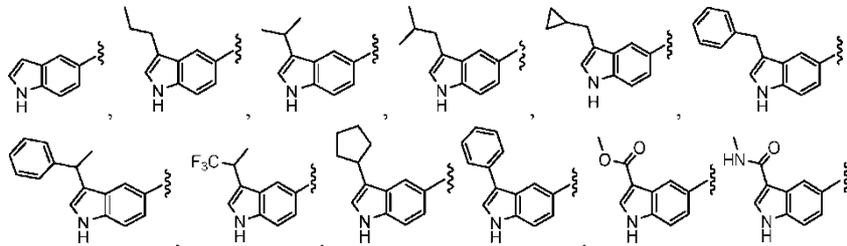
В некоторых вариантах осуществления, где R_4 выбран из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила и трет-бутила.

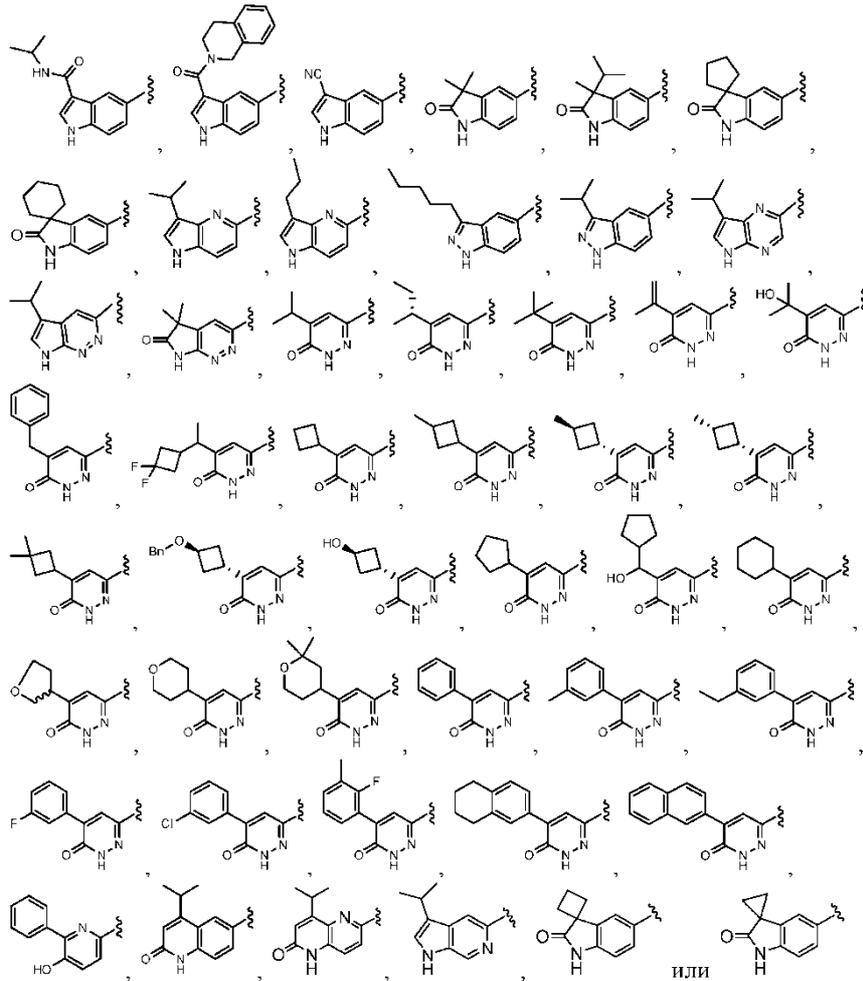
В некоторых вариантах осуществления R₅ представляет собой гидроксигруппу.

В некоторых вариантах осуществления TL представляет собой фрагмент, выбранный из:



В некоторых вариантах осуществления TL представляет собой фрагмент, выбранный из:



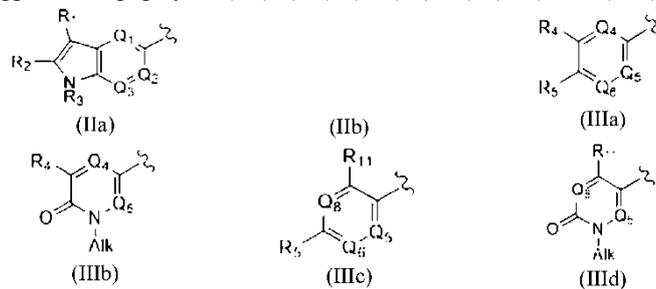


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждый из R_6 и R_7 независимо представляет собой хлор, бром и йод. В других вариантах осуществления изобретения каждый из R_6 и R_7 независимо представляет собой $-CN$, необязательно замещенный низший алкил или необязательно замещенный низший алкокси, где низший алкил и алкильная группа низшего алкокси независимо друг от друга выбраны из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, втор-бутила и трет-бутила. В некоторых вариантах осуществления каждый из R_6 и R_7 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления каждый из R_6 и R_7 независимо представляет собой хлор или метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R_8 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R_c представляет собой водород или метил.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты в данном документе соединения формулы (I), где TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId):



где каждый из Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Q_5 , Q_6 и Q_8 независимо представляет собой азот или $-CR_b-$, где каждый R_b независимо представляет собой водород, галоген или низший алкил;

R_1 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную карбоциклическую алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарилалкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную С-карбоксы или О-карбоксыгруппу, $-CN$,

необязательно замещенную карбамоильную группу или optionally замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы optionally представляет собой гетероатом в кольцевой структуре;

R_2 представляет собой галоген, optionally замещенный алкил, optionally замещенный циклоалкил или CN;

R_3 представляет собой водород R_4 представляет собой optionally замещенный алкил, optionally замещенную карбоциклическую группу, optionally замещенную арильную группу, optionally замещенную гетероциклическую группу, optionally замещенную гетероарильную группу, optionally замещенную карбоциклическую алкильную группу, optionally замещенную аралкильную группу, optionally замещенную гетероциклическую группу, optionally замещенную гетероарилалкильную группу, optionally замещенную аминогруппу, optionally замещенную сульфоамильную группу, optionally замещенную карбамоильную группу или optionally замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы optionally представляет собой гетероатом в кольцевой структуре; и

R_5 представляет собой гидроксильную группу, NH_2 , алкиламино, алканоиламино или алкилсульфонамино; или

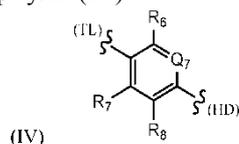
R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членную optionally замещенную карбоциклическую группу, optionally замещенную арильную группу, optionally замещенную гетероциклическую группу или optionally замещенную гетероарильную группу; или

R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют от 7 до 11-членного, optionally замещенного спироциклического кольца или от 7 до 11-членного, optionally замещенного спирогетероциклического кольца; или

когда Q_6 представляет собой азот и R_5 представляет собой гидроксильную группу, тогда таутомер фрагмента формулы (III); и

Alk представляет собой водород или optionally замещенный алкил;

SE представляет собой фрагмент формулы (IV)



где каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из галогена, -CN, optionally замещенного низшего алкила, optionally замещенного низшего алкокси, optionally замещенного низшего алкенила или циклопропила;

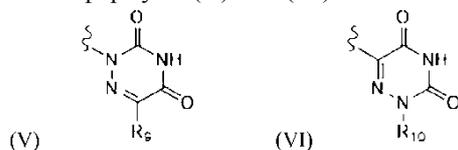
R_8 выбран из водорода, optionally замещенного низшего алкила, optionally замещенного низшего алкокси, циано или галогена;

Q_7 представляет собой азот или $-CR_c-$, где R_c представляет собой водород, галоген или низший алкил;

(TL) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $TL-L_a-$; и

(HD) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с -HD;

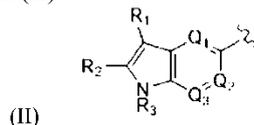
HD представляет собой фрагмент формулы (V) или (VI):



где R_9 представляет собой $-NH_2$ и R_{10} представляет собой $-CH_3$; и

L_a представляет собой кислород.

В других вариантах осуществления в настоящем документе раскрыты соединения формулы (I), где TL представляет собой фрагмент формулы (II)



где каждый из Q_1 , Q_2 , и Q_3 независимо представляет собой азот или $-CR_b-$, где каждый R_b независимо представляет собой водород, галоген или низший алкил;

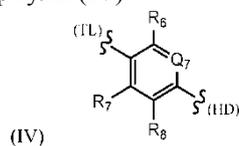
R_1 представляет собой optionally замещенный алкил, optionally замещенную карбоциклическую группу, optionally замещенную арильную группу, optionally замещенную гетероциклическую группу, optionally замещенную гетероарильную группу, optionally замещенную карбоциклическую алкильную группу, optionally замещенную аралкильную группу, optionally замещенную гетероциклическую группу, optionally замещенную гетероарилалкильную группу, необязательно

тельно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную С-карбоксии или О-карбоксиигруппу, -CN, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре;

R₂ представляет собой галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или CN;

R₃ представляет собой водород;

CE представляет собой фрагмент формулы (IV)



где каждый из R₆ и R₇ независимо выбран из галогена, -CN, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, необязательно замещенного низшего алкенила или циклопропила;

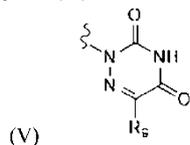
R₈ выбран из водорода, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, циано или галогена;

Q₇ представляет собой азот или -CR_c-, где R_c представляет собой водород, галоген или низший алкил;

(TL) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с TL-L_a-; и

(HD) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с -HD;

HD представляет собой фрагмент формулы (V)



где R₉ представляет собой водород, -CN или -C≡C-R_d, где R_d представляет собой водород или низший алкил; и

L_a представляет собой кислород.

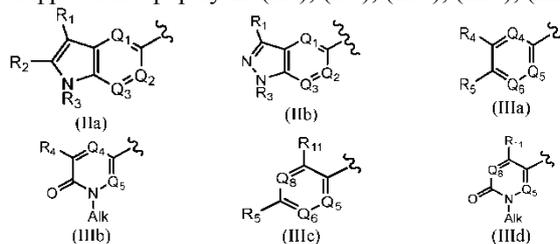
В некоторых вариантах осуществления L_a представляет собой комбинацию двух или более связей; -(C(R_a)₂)_n-; кислород; серу или -NR_a-.

В другом аспекте в данном документе раскрыты соединения формулы (I')



или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, амид или сложный эфир, где:

i) TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId):



где каждый из Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, Q₆ и Q₈, независимо представляет собой азот или -CR_b-, где каждый R_b независимо представляет собой водород, галоген или низший алкил;

R₁ представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную (карбоциклическую)алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную (гетероциклоалкил)алкильную группу, необязательно замещенную (гетероарил)алкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную С-карбоксии или О-карбоксии группу, -CN, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре;

R₂ представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или CN;

R₃ представляет собой водород или низший алкил;

R₄ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, не-

обязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную (карбоциклическую)алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную (гетероциклоалкил)алкильную группу, необязательно замещенную (гетероарил)алкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре; и

R_5 представляет собой гидрокси, NH_2 , алкиламино, алканоиламино или алкилсульфониламино; или

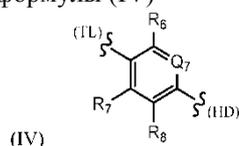
R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членную необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенную гетероарильную группу; или

R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спироциклического кольца или от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спирогетероциклического кольца;

Alk представляет собой водород или необязательно замещенный алкил; и

R_{11} представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним-пятью заместителями, независимо выбранными из низшего алкила, алкокси, галогеналкокси, галогена и циклоалкила; или гетероарильную группу, необязательно замещенную одним-пятью заместителями, независимо выбранными из низшего алкила, алкокси, галогеналкокси, галогена и циклоалкила; или бициклическую кольцевую систему; или бициклическую гетероциклическую кольцевую систему;

ii) SE представляет собой фрагмент формулы (IV)



где каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из галогена, $-CN$, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, необязательно замещенного низшего алкенила или циклопропила;

R_8 выбран из водорода, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, циано или галогена;

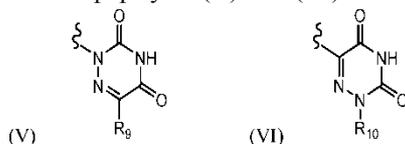
необязательно R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное неароматическое карбоциклическое, гетероциклоалкильное, арильное или гетероарильное кольцо

Q_7 представляет собой азот или $-CR_c-$, где R_c представляет собой водород, галоген или низший алкил;

(TL) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $TL-L_a-$; и

(HD) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $-HD$;

iii) HD представляет собой фрагмент формулы (V) или (VI):



где R_9 выбран из водорода, $-(C(R_d)_2)_n-C(R_d)_3$, $-(C(R_d)_2)_n-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$, $-(C(R_d)_2)_n-S(=O)_qR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-CN$, $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-HeAg$ или $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-N(R_d)_2$;

каждый R_d независимо представляет собой водород или необязательно замещенный низший алкил; каждый q независимо выбран из 0, 1 или 2;

каждый n независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

HeAg представляет собой 5- или 6-членный гетероарил; и

R_{10} представляет собой водород или $-C(R_c)_3$, где каждый R_c независимо представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный низший алкил; и

L_a независимо представляет собой связь; $-(C(R_a)_2)_z-$; кислород; серу; или $-NR_a-$; где каждый R_a независимо представляет собой водород или низший алкил; и

z равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

при условии, что:

(1) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_4 , Q_5 и Q_6 представляют собой $-CH-$ и R_4 представляет собой необязательно замещенную C_1-C_3 -алкильную группу, необязательно замещенную сульфоамильную группу или необязательно замещенную карбамоильную группу; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой H или $-CN$; и Q_7 представляют собой $-CH-$, то-

гда R_5 не может представлять собой гидроксигруппы;

(2) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), где Q_1 , Q_2 и Q_3 представляют собой -CH-, R_1 представляет собой -CH₃ и R_2 представляет собой водород; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой водород; Q_7 представляет собой -CH-; R_6 представляет собой галоген или метил и R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членное неароматическое карбоциклическое кольцо, тогда R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, не могут образовывать пятичленную гетероарильную группу;

(3) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_4 представляет собой азот, Q_5 и Q_6 представляют собой -CH-, и R_5 представляет собой -OH; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой -CN; Q_7 представляет собой -CH-; L_a представляет собой -CH₂-, тогда R_4 не может представлять собой циклогексил, циклогептил, изопропил или необязательно замещенный бензол;

(4) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой -CH- и Q_5 представляет собой азот; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой водород, -CN или -CO₂H; Q_7 представляет собой -CH-; и R_6 и R_7 независимо представляют собой галоген или метил, или R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членное неароматическое карбоциклическое кольцо, тогда R_4 не может представлять собой изопропил или 2-гидрокси-1-метилэтил;

(5) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой -CR_c- и Q_5 представляет собой азот; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляют собой -CN; Q_7 представляет собой -CH-; и L_a представляет собой -O-, тогда

(a) ни один из R_6 , R_7 и R_8 не может представлять собой дейтерий;

(b) Q_4 не может представлять собой -CD-, где D представляет собой дейтерий; и

(c) R_4 не может представлять собой 3- или 5-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или более атомами галогена; неароматический (карбоциклический) алкил, необязательно замещенный метилом или гидроксигруппой; (1H-пирозол-4-ил)метил; (3-метилизоксазол-5-ил)метил; фенил; бензил, необязательно замещенный метилом, галогеном, гидроксигруппой или метокси; фенэтил, необязательно замещенный галогеном; C₁-C₄-алкил, необязательно замещенный от одного до шести заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы и дейтерия; (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил; или 3- или 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный бензилом;

(6) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где (i) Q_4 и Q_5 представляют собой азот, (ii) Q_4 и Q_5 представляют собой -CR_b- или (iii) Q_4 представляет собой азот и Q_5 представляет собой -CR_c-; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляют собой -CN; и Q_7 представляют собой -CH-; тогда R_4 не может представлять собой -CH(CH₃)₂ или -CH(CD₃)₂;

(7) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_4 представляет собой -CH-, Q_5 и Q_6 представляют собой азот и R_4 представляет собой изопропил; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой -CN; и Q_7 представляет собой -CH-; тогда R_5 не может представлять собой -NH₂ или -NHCH₃;

(8) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой -CH- и Q_5 представляет собой азот; L_a представляет собой -O-; Q_7 представляет собой -CH-; и HD представляет собой фрагмент формулы (V), тогда R_9 не может представлять собой метил;

(9) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой -CH-, Q_5 представляет собой азот и R_4 представляет собой изопропил; L_a представляет собой -O-; Q_7 представляет собой -CH- и HD представляет собой фрагмент формулы (V), тогда R_9 не может представлять собой изопропил;

(10) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), где Q_1 , Q_2 и Q_3 представляют собой -CH-; L_a представляет собой -O-; Q_7 представляет собой -CH-; R_6 и R_7 независимо представляют собой хлор или трифторметил и HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляют собой -CN или метил, тогда R_1 не может представлять собой изопропил, 4-тетрагидропиранил или -C(O)NH₂;

(11) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), где Q_1 и Q_2 представляют собой -CH- и Q_3 представляет собой азот; L_a представляет собой -O-; Q_7 представляет собой -CH-; R_6 и R_7 представляют собой хлор и HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляют собой -CN, тогда R_1 не может представлять собой изопропил;

(12) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_1 , Q_2 , и Q_3 представляют собой -CH-; L_a представляет собой -O-; Q_7 представляет собой -CH-; R_6 и R_7 представляют собой хлор; и HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляют собой -CN, тогда R_1 не может представлять собой изопропил;

(13) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой -CH- и Q_5 представляет собой азот; L_a представляет собой -O-; Q_7 представляет собой -CH-; R_6 и R_7 представляют собой хлор; и HD представляет собой фрагмент формулы (VI), где R_{10} представляет собой H, Me, Et, изопропил, -CH₂CF₃ или -CH₂CHF₂, тогда R_4 не может представлять собой C₂-C₅-алкил или C₁-C₃-гидроксиалкил;

(14) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой -CH- и

Q₅ представляет собой азот; L_a представляет собой -O-; Q₇ представляет собой -CH-; R₆ и R₇ представляют собой хлор; и HD представляет собой фрагмент формулы (VI), где R₁₀ представляет собой H или Me, тогда R₄ не может представлять собой циклопропил; и

(15) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q₄ представляет собой -CH- и Q₅ представляет собой азот; L_a представляет собой -CH₂-; Q₇ представляет собой -CH-; R₆ и R₇ оба представляют собой хлор или метил; и HD представляет собой фрагмент формулы (VI), где R₁₀ представляет собой H или Me, тогда R₄ не может представлять собой изопропил.

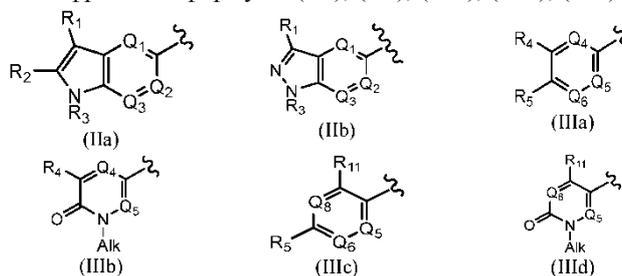
В некоторых вариантах осуществления когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q₄ представляет собой -CH-, и Q₅ представляет собой азот; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R₉ представляет собой -CH₂CN или -C≡CH; Q₇ представляет собой -CH- и R₆ и R₇ представляют собой хлор, тогда R₄ не может представлять собой изопропил.

В другом аспекте в данном документе раскрыты соединения формулы (I')



или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, амид или сложный эфир, где:

i) TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId):



где каждый из Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, Q₆ и Q₈, независимо представляет собой азот или -CR_b-, где каждый R_b независимо представляет собой водород, галоген или низший алкил;

R₁ представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную (карбоциклическую)алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную (гетероциклоалкил)алкильную группу, необязательно замещенную (гетероарил)алкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную С-карбокси или О-карбокси группу, -CN, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре;

R₂ представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или CN;

R₃ представляет собой водород или низший алкил;

R₄ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную (карбоциклическую)алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную (гетероциклоалкил)алкильную группу, необязательно замещенную (гетероарил)алкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре; и

R₅ представляет собой гидрокси, NH₂, алкиламино, алканоиламино или алкилсульфониламино; или

R₄ и R₅, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членную необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенную гетероарильную группу; или

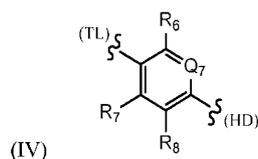
R₄ и R₅, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спироциклического кольца или от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спирогетероциклического кольца;

Alk представляет собой водород или необязательно замещенный алкил; и

R₁₁ представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одним-пятью заместителями, независимо выбранными из низшего алкила, алкокси, галогеналкокси, галогена и циклоалкила; или гетероарильную группу, необязательно замещенную одним-пятью заместителями, независимо выбранными из низшего алкила, алкокси, галогеналкокси, галогена и циклоалкила; или бициклическую кольцевую

систему; или бициклическую гетероциклическую кольцевую систему;

ii) SE представляет собой фрагмент формулы (IV)



где каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из галогена, $-CN$, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, необязательно замещенного низшего алкенила или циклопропила;

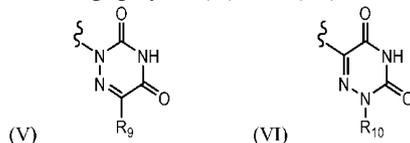
R_8 выбран из водорода, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, циано или галогена;

необязательно R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное неароматическое карбоциклическое, гетероциклоалкильное, арильное или гетероарильное кольцо Q_7 представляет собой азот или $-CR_c-$, где R_c представляет собой водород, галоген или низший алкил;

(TL) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $TL-L_a-$; и

(HD) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $-HD$;

iii) HD представляет собой фрагмент формулы (V) или (VI):



где R_9 выбран из водорода, $-(C(R_d)_2)_n-C(R_d)_3$, $-(C(R_d)_2)_n-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$, $-(C(R_d)_2)_n-S(=O)_qR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-CN$, $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-HeAg$ или $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-N(R_d)_2$;

каждый R_d независимо представляет собой водород или необязательно замещенный низший алкил;

каждый q независимо выбран из 0, 1 или 2;

каждый n независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$HeAg$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

R_{10} представляет собой водород или $-C(R_e)_3$, где каждый R_e независимо представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный низший алкил; и

(iv) L_a независимо представляет собой связь; $-(C(R_a)_2)_z-$; кислород; серу или $-NR_a-$;

где каждый R_a независимо представляет собой водород или низший алкил и z равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; при условии, что:

(1) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_4 , Q_5 и Q_6 представляют собой $-CH-$ и R_4 представляет собой необязательно замещенную C_1-C_3 -алкильную группу, необязательно замещенную сульфоильную группу или необязательно замещенную карбамоильную группу; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой H или $-CN$; и Q_7 представляет собой $-CH-$, тогда R_5 не может представлять собой гидрокси;

(2) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), где Q_1 , Q_2 и Q_3 представляют собой $-CH-$, R_1 представляют собой $-CH_3$ и R_2 представляет собой водород; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой водород; Q_7 представляет собой $-CH-$; R_6 представляет собой галоген или метил и R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членное неароматическое карбоциклическое кольцо, тогда R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, не могут образовывать пятичленную гетероарильную группу;

(3) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_4 представляет собой азот, Q_5 и Q_6 представляют собой $-CH-$ и R_5 представляет собой $-OH$; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой $-CN$; Q_7 представляет собой $-CH-$; L_a представляет собой $-CH_2-$, тогда R_4 не может представлять собой циклогексил, циклогептил, изопропил или необязательно замещенный бензол;

(4) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой $-CH-$ и Q_5 представляет собой азот; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой водород, $-CN$ или $-CO_2H$; Q_7 представляет собой $-CH-$ и R_6 и R_7 независимо представляют собой галоген или метил и R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членное неароматическое карбоциклическое кольцо, тогда R_4 не может представлять собой изопропил или 2-гидрокси-1-метилэтил;

(5) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой $-CR_c-$ и Q_5 представляет собой азот; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляют собой $-CN$; Q_7 представляет собой $-CH-$ и L_a представляет собой $-O-$, тогда:

(a) ни один из R_6 , R_7 и R_8 не может представлять собой дейтерий;

(b) Q_4 не может представлять собой -CD-, где D представляет собой дейтерий; и

(c) R_4 не может представлять собой трех- или пятичленное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или более атомами галогена; неароматический (карбоциклический) алкил, необязательно замещенный метилом или гидроксигруппой; (1H-пиразол-4-ил)метил; (3-метилизоксазол-5-ил)метил; фенил; бензил, необязательно замещенный метилом, галогеном, гидроксигруппой или метокси; фенэтил, необязательно замещенный галогеном; C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный от одного до шести заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы и дейтерия; (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил; или 3- или 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный бензилом;

(6) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где (i) Q_4 и Q_5 представляют собой азот, (ii) Q_4 и Q_5 представляют собой - CR_b - или (iii) Q_4 представляет собой азот и Q_5 представляет собой - CR_c -; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой -CN и Q_7 представляет собой -CH-; тогда R_4 не может представлять собой - $CH(CH_3)_2$ или - $CH(CD_3)_2$;

(7) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_4 представляет собой -CH-, Q_5 и Q_6 представляют собой азот и R_4 представляет собой изопропил; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой -CN; и Q_7 представляет собой -CH-; тогда R_5 не может представлять собой - NH_2 или - $NHCH_3$;

(8) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой -CH- и Q_5 представляет собой азот; L_a представляет собой -O-; Q_7 представляет собой -CH- и HD представляет собой фрагмент формулы (V), тогда R_9 не может представлять собой метил;

(9) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой -CH-, Q_5 представляет собой азот и R_4 представляет собой изопропил; L_a представляет собой -O-; Q_7 представляет собой -CH- и HD представляет собой фрагмент формулы (V), тогда R_9 не может представлять собой изопропил;

(10) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_1 , Q_2 , и Q_3 представляют собой -CH-; L_a представляет собой -O-; Q_7 представляет собой -CH-; R_6 и R_7 независимо представляют собой хлор или трифторметил и HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой -CN или метил, тогда R_1 не может представлять собой изопропил, 4-тетрагидропиранил или - $C(O)NH_2$;

(11) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_1 и Q_2 представляют собой -CH- и Q_3 представляет собой азот; L_a представляет собой -O-; Q_7 представляет собой -CH-; R_6 и R_7 представляют собой хлор и HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой -CN, тогда R_1 не может представлять собой изопропил;

(12) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_1 , Q_2 , и Q_3 представляют собой -CH-; L_a представляет собой -O-; Q_7 представляет собой -CH-; R_6 и R_7 представляют собой хлор и HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой -CN, тогда R_1 не может представлять собой изопропил;

(13) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой -CH- и Q_5 представляет собой азот; L_a представляет собой -O-; Q_7 представляет собой -CH-; R_6 и R_7 представляют собой хлор и HD представляет собой фрагмент формулы (VI), где R_{10} представляет собой H, Me, Et, изопропил, - CH_2CF_3 или - CH_2CHF_2 , тогда R_4 не может представлять собой C_2 - C_5 -алкил или C_1 - C_3 -гидроксиалкил;

(14) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой -CH- и Q_5 представляет собой азот; L_a представляет собой -O-; Q_7 представляет собой -CH-; R_6 и R_7 представляют собой хлор и HD представляет собой фрагмент формулы (VI), где R_{10} представляет собой H или Me, тогда R_4 не может представлять собой циклопропил;

(15) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой -CH- и Q_5 представляет собой азот; L_a представляет собой - CH_2 -; Q_7 представляет собой -CH-; R_6 и R_7 оба представляют собой хлор или метил и HD представляет собой фрагмент формулы (VI), где R_{10} представляет собой H или Me, тогда R_4 не может представлять собой изопропил; и

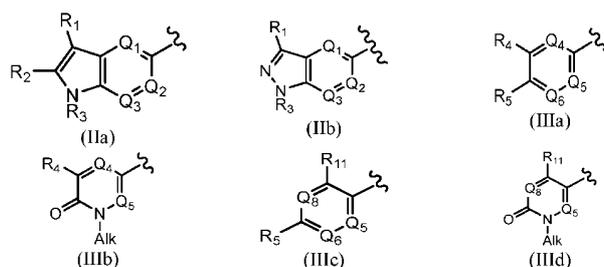
(16) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой -CH- и Q_5 представляет собой азот; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой - CH_2CN или - $C\equiv CH$; Q_7 представляет собой -CH- и R_6 и R_7 представляют собой хлор, тогда R_4 не может представлять собой изопропил.

В другом аспекте в данном документе раскрыты соединения формулы (I)



или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, амид или сложный эфир, где:

i) TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId):



где каждый из $Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6$ и Q_8 , независимо представляет собой азот или $-CR_b-$, где каждый R_b независимо представляет собой водород, галоген или низший алкил;

R_1 представляет собой водород, обязательно замещенный алкил, обязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, обязательно замещенную арильную группу, обязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную гетероарильную группу, обязательно замещенную (карбоциклическую)алкильную группу, обязательно замещенную аралкильную группу, обязательно замещенную (гетероциклоалкил)алкильную группу, обязательно замещенную (гетероарил)алкильную группу, обязательно замещенную аминогруппу, обязательно замещенную С-карбоксы или О-карбоксы группу, $-CN$, обязательно замещенную карбамоильную группу или обязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы обязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре;

R_2 представляет собой водород, галоген, обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный циклоалкил или CN ;

R_3 представляет собой водород или низший алкил;

R_4 представляет собой обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный алкенил, обязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, обязательно замещенную арильную группу, обязательно замещенную гетероциклическую группу, обязательно замещенную гетероарильную группу, обязательно замещенную (карбоциклическую)алкильную группу, обязательно замещенную аралкильную группу, обязательно замещенную (гетероциклоалкил)алкильную группу, обязательно замещенную (гетероарил)алкильную группу, обязательно замещенную аминогруппу, обязательно замещенную сульфамойльную группу, обязательно замещенную карбамоильную группу или обязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы обязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре; и

R_5 представляет собой гидроксильную, NH_2 , алкиламино, алканоиламино или алкилсульфониламино; или

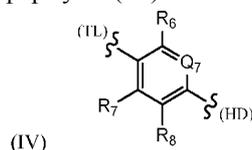
R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членную обязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, обязательно замещенную арильную группу, обязательно замещенную гетероциклическую группу или обязательно замещенную гетероарильную группу; или

R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют от 7 до 11-членного, обязательно замещенного спироциклического кольца или от 7 до 11-членного, обязательно замещенного спирогетероциклического кольца;

Alk представляет собой водород или обязательно замещенный алкил;

R_{11} представляет собой арильную группу, обязательно замещенную от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из низшего алкила, галогена и циклоалкила; или бициклическую кольцевую систему, содержащую ароматические или насыщенные кольца; или бициклический гетероцикл, содержащий ароматические или насыщенные кольцевые системы;

ii) SE представляет собой фрагмент формулы (IV)



где каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из галогена, $-CN$, обязательно замещенного низшего алкила, обязательно замещенного низшего алкокси, обязательно замещенного низшего алкенила или циклопропила;

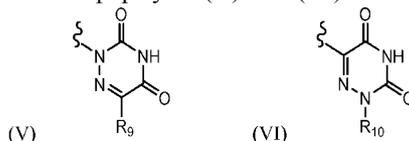
R_5 выбран из водорода, обязательно замещенного низшего алкила, обязательно замещенного низшего алкокси, циано или галогена;

необязательно R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное неароматическое карбоциклическое, гетероциклоалкильное, арильное или гетероарильное кольцо Q_7 представляет собой азот или $-CR_c-$, где R_c представляет собой водород, галоген или низший алкил;

(TL) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $TL-L_a-$; и

(HD) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $-HD$;

iii) HD представляет собой фрагмент формулы (V) или (VI):



где R_9 выбран из водорода, $-(C(R_d)_2)_n-C(R_d)_3$, $-(C(R_d)_2)_n-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$, $-(C(R_d)_2)_n-S(=O)_qR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-CN$, $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-HeAr$ или $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-N(R_d)_2$;

каждый R_d независимо представляет собой водород или необязательно замещенный низший алкил; каждый q независимо выбран из 0, 1 или 2;

каждый n независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$HeAr$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

R_{10} представляет собой водород или $-(C(R_e))_3$, где каждый R_e независимо представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный низший алкил; и

L_a независимо представляет собой связь; $-(C(R_a)_2)_z$; кислород; серу; или $-NR_a-$; где каждый R_a независимо представляет собой водород или низший алкил и z равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

при условии, что:

(1) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_4 , Q_5 и Q_6 представляют собой $-CH-$ и R_4 представляет собой необязательно замещенную C_1-C_3 -алкильную группу, необязательно замещенную сульфоильную группу или необязательно замещенную карбамоильную группу; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой H или $-CN$; и Q_7 представляют собой $-CH-$, тогда R_5 не может представлять собой гидроксид;

(2) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), где Q_1 , Q_2 и Q_3 представляют собой $-CH-$, R_1 представляет собой $-CH_3$ и R_2 представляет собой водород; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой водород; Q_7 представляет собой $-CH-$; R_6 представляет собой галоген или метил и R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членное неароматическое карбоциклическое кольцо, тогда R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, не могут образовывать пятичленную гетероарильную группу;

(3) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_4 представляет собой азот, Q_5 и Q_6 представляют собой $-CH-$ и R_5 представляет собой $-OH$; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой $-CN$; Q_7 представляет собой $-CH-$; L_a представляет собой $-CH_2-$, тогда R_4 не может представлять собой циклогексил, циклогептил, изопропил или необязательно замещенный бензол;

(4) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой $-CH-$ и Q_5 представляет собой азот; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой водород, $-CN$ или $-CO_2H$; Q_7 представляет собой $-CH-$ и R_6 и R_7 независимо представляют собой галоген или метил и R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членное неароматическое карбоциклическое кольцо, тогда R_4 не может представлять собой изопропил или 2-гидрокси-1-метилэтил;

(5) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой $-CR_c-$ и Q_5 представляет собой азот; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляют собой $-CN$; Q_7 представляет собой $-CH-$; и L_a представляет собой $-O-$, тогда:

(a) ни один из R_6 , R_7 и R_8 не может представлять собой дейтерий;

(b) Q_4 не может представлять собой $-CD-$, где D представляет собой дейтерий;

(c) R_4 не может представлять собой 3-5-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или более галогенами; C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный от одного до шести заместителями, выбранными из галогена, гидроксид и дейтерия; или 3- или 5-членный гетероциклоалкил;

(6) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где (i) Q_4 и Q_5 представляют собой азот, (ii) Q_4 и Q_5 представляют собой $-CR_b-$ или (iii) Q_4 представляет собой азот, и Q_5 представляют собой $-CR_c-$; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляют собой $-CN$; и Q_7 представляют собой $-CH-$; тогда R_4 не может представлять собой $-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CD_3)_2$; и

(7) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_4 представляет собой $-CH-$, Q_5 и Q_6 представляют собой азот, и R_4 представляет собой изопропил; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляют собой $-CN$; и Q_7 представляют собой $-CH-$; тогда R_5 не может представлять собой $-NH_2$ или $-NHCH_3$.

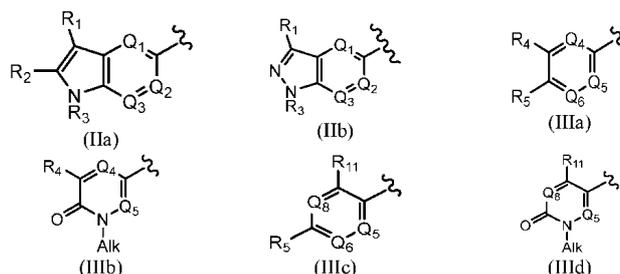
В некоторых вариантах осуществления когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой $-CH-$ и Q_5 представляет собой азот; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой $-CH_2CN$ или $-C\equiv CH$; Q_7 представляет собой $-CH-$ и R_6 и R_7 представляют собой хлор, тогда R_4 не может представлять собой изопропил.

В другом аспекте в данном документе раскрыты соединения формулы (I')



или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, амид или сложный эфир, где:

i) TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId):



где каждый из $Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6$ и Q_8 , независимо представляет собой азот или $-CR_b-$, где каждый R_b независимо представляет собой водород, галоген или низший алкил;

R_1 представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную (карбоциклическую)алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную (гетероциклоалкил)алкильную группу, необязательно замещенную (гетероарил)алкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную С-карбоксии или О-карбоксии группу, $-CN$, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре;

R_2 представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или CN ;

R_3 представляет собой водород или низший алкил;

R_4 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную (карбоциклическую)алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную (гетероциклоалкил)алкильную группу, необязательно замещенную (гетероарил)алкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре; и

R_5 представляет собой гидроксид, NH_2 , алкиламино, алканоиламино или алкилсульфониламино; или

R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членную необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенную гетероарильную группу; или

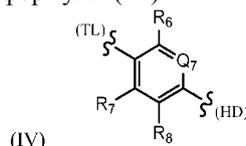
R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спироциклического кольца или от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спирогетероциклического кольца;

Alk представляет собой водород или необязательно замещенный алкил;

R_{11} представляет собой арильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из низшего алкила, галогена и циклоалкила; или

бициклическую кольцевую систему, содержащую ароматические или насыщенные кольца; или бициклический гетероцикл, содержащий ароматические или насыщенные кольцевые системы;

ii) SE представляет собой фрагмент формулы (IV)



где каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из галогена, $-CN$, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, необязательно замещенного низшего алкенила или циклопропила;

R_5 выбран из водорода, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, циано или галогена;

необязательно R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное неароматическое карбоциклическое, гетероциклоалкильное, арильное или гетероа-

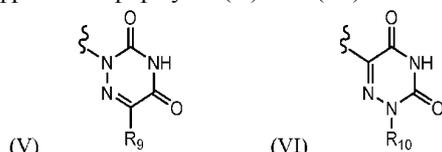
рильное кольцо;

Q_7 представляет собой азот или $-CR_c-$, где R_c представляет собой водород, галоген или низший алкил;

(TL) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $TL-L_a-$; и

(HD) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $-HD$;

iii) HD представляет собой фрагмент формулы (V) или (VI):



где R_9 Выбран ИЗ ВОДОРОДА, $-(C(R_d)_2)_n-C(R_d)_3$, $-(C(R_d)_2)_n-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$, $-(C(R_d)_2)_n-S(=O)_qR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-CN$, $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-HeAr$ или $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-N(R_d)_2$;

каждый R_d независимо представляет собой водород или необязательно замещенный низший алкил;

каждый q независимо выбран из 0, 1 или 2;

каждый n независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$HeAr$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил;

R_{10} представляет собой водород или $-C(R_c)_3$, где каждый R_c независимо представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный низший алкил; и

(iv) L_a независимо представляет собой связь; $-(C(R_a)_2)_z-$; кислород; серу или $-NR_a-$; где каждый R_a независимо представляет собой водород или низший алкил; и

z равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

при условии, что:

(1) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_4 , Q_5 и Q_6 представляют собой $-CH-$ и R_4 представляет собой необязательно замещенную C_1-C_3 -алкильную группу, необязательно замещенную сульфоильную группу или необязательно замещенную карбамоильную группу; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой H или $-CN$; и Q_7 представляют собой $-CH-$, тогда R_5 не может представлять собой гидроксильную группу;

(2) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_1 , Q_2 и Q_3 представляют собой $-CH-$, R_1 представляют собой $-CH_3$ и R_2 представляет собой водород; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой водород; Q_7 представляет собой $-CH-$; R_6 представляет собой галоген или метил; и R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членное неароматическое карбоциклическое кольцо, тогда R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, не могут образовывать пятичленную гетероарильную группу;

(3) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_4 представляет собой азот, Q_5 и Q_6 представляют собой $-CH-$ и R_5 представляет собой $-OH$; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой $-CN$; Q_7 представляет собой $-CH-$; L_a представляет собой $-CH_2-$, тогда R_4 не может представлять собой циклогексил, циклопентил, изопропил или необязательно замещенный бензол;

(4) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой $-CH-$ и Q_5 представляет собой азот; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляет собой водород, $-CN$, $-CH_2CN$, $-C\equiv CH$ или $-CO_2H$; Q_7 представляет собой $-CH-$ и R_6 и R_7 независимо представляют собой галоген или метил и R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членное неароматическое карбоциклическое кольцо, тогда R_4 не может представлять собой изопропил или 2-гидрокси-1-метилэтил;

(5) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где Q_4 представляет собой $-CR_c-$ и Q_5 представляет собой азот; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляют собой $-CN$; Q_7 представляет собой $-CH-$ и L_a представляет собой $-O-$, тогда:

(a) ни один из R_6 , R_7 и R_8 не может представлять собой дейтерий;

(b) Q_4 не может представлять собой $-CD-$, где D представляет собой дейтерий; и

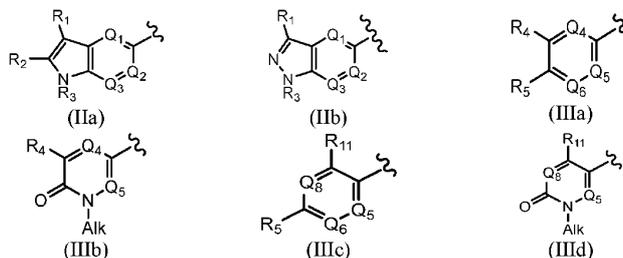
(c) R_4 не может представлять собой 3-5-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или более галогенами; C_1-C_4 -алкил, необязательно замещенный от одного до шести заместителями, выбранными из галогена, гидроксила и дейтерия; или 3- или 5-членный гетероциклоалкил;

(6) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb), где (i) Q_4 и Q_5 представляют собой азот, (ii) Q_4 и Q_5 представляют собой $-CR_b-$ или (iii) Q_4 представляет собой азот, и Q_5 представляют собой $-CR_c-$; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляют собой $-CN$; и Q_7 представляют собой $-CH-$; тогда R_4 не может представлять собой $-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)_2$; и

(7) когда TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa), где Q_4 представляет собой $-CH-$, Q_5 и Q_6 представляют собой азот и R_4 представляет собой изопропил; HD представляет собой фрагмент формулы (V), где R_9 представляют собой $-CN$; и Q_7 представляет собой $-CH-$; тогда R_5 не может пред-

ставлять собой $-\text{NH}_2$ или $-\text{NHCH}_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId);



где каждый из $Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6$ и Q_8 , независимо представляет собой азот или $-\text{CR}_b$, где каждый R_b независимо представляет собой водород, галоген или низший алкил;

R_1 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную (карбоциклическую)алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную (гетероциклоалкил)алкильную группу, необязательно замещенную (гетероарил)алкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную С-карбоксы или О-карбоксы группу, $-\text{CN}$, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре;

R_2 представляет собой галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или CN ;

R_3 представляет собой водород;

R_4 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную (карбоциклическую)алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную (гетероциклоалкил)алкильную группу, необязательно замещенную (гетероарил)алкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную сульфамойльную группу, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре; и

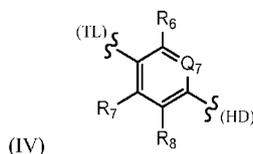
R_5 представляет собой гидроксид, NH_2 , алкиламино, алканойламино или алкилсульфониламино;

или R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членную необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу или необязательно замещенную гетероарильную группу; или

R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спироциклического кольца или от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спирогетероциклического кольца; и

Alk представляет собой водород или необязательно замещенный алкил;

SE представляет собой фрагмент формулы (IV)



где каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из галогена, $-\text{CN}$, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, необязательно замещенного низшего алкенила или циклопропила;

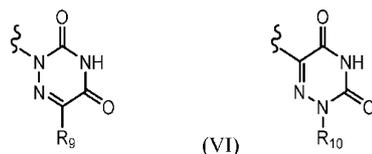
R_5 выбран из водорода, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, циано или галогена;

Q_7 представляет собой азот или $-\text{CR}_c$, где R_c представляет собой водород, галоген или низший алкил;

(TL) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с TL-L_a ; и

(HD) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $-\text{HD}$;

HD представляет собой фрагмент формулы (V) или (VI):

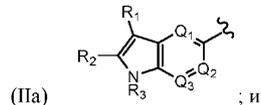


где R_9 выбран из $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$;
 R_{10} представляет собой $-\text{CH}_3$;

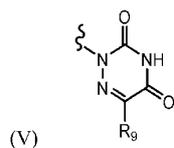
L_a представляет собой кислород или $-\text{CH}_2-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

TL представляет собой фрагмент формулы (IIa)

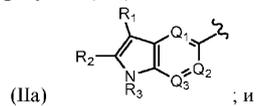


HD представляет собой фрагмент формулы (V)

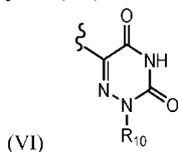


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

TL представляет собой фрагмент формулы (IIa)

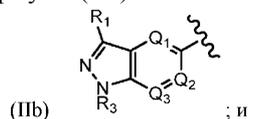


HD представляет собой фрагмент формулы (VI)

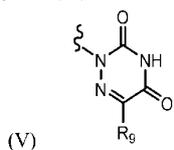


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

TL представляет собой фрагмент формулы (IIb)

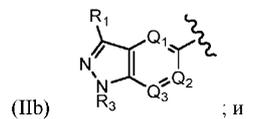


HD представляет собой фрагмент формулы (V)

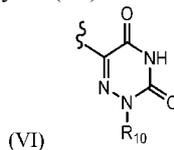


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

TL представляет собой фрагмент формулы (IIb)

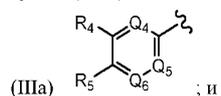


HD представляет собой фрагмент формулы (VI)

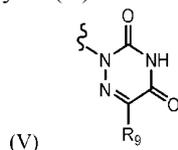


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa)

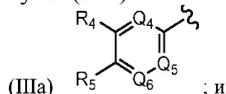


HD представляет собой фрагмент формулы (V)

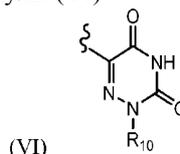


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

TL представляет собой фрагмент формулы (IIIa):

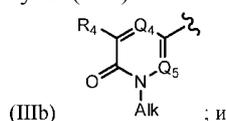


HD представляет собой фрагмент формулы (VI)

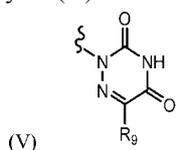


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb)



HD представляет собой фрагмент формулы (V)



где R_9 выбран из водорода, $-(C(R_d)_2)_n-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$, $-(C(R_d)_2)_n-S(=O)_qR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C\equiv C-R_d$, $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-OR_d$, $-(C(R_d)_2)_n-HeAg$ или $-(C(R_d)_2)_n-C(=O)-N(R_d)_2$;

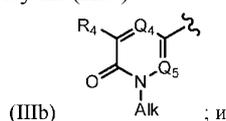
каждый R_d независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_5 -алкил;

каждый q независимо равно 0 или 2;

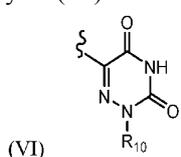
каждый n независимо равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb)

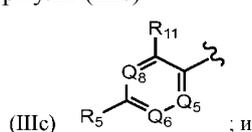


HD представляет собой фрагмент формулы (VI)

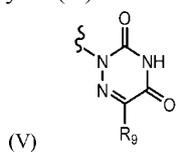


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

TL представляет собой фрагмент формулы (IIIc)

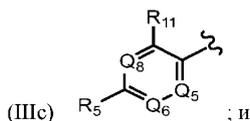


HD представляет собой фрагмент формулы (V)

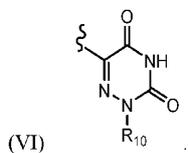


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

TL представляет собой фрагмент формулы (IIIc)

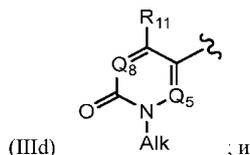


HD представляет собой фрагмент формулы (VI)

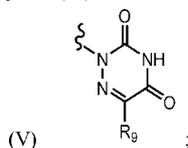


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

TL представляет собой фрагмент формулы (IIIд)

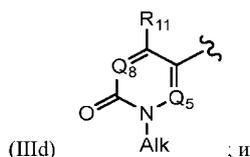


HD представляет собой фрагмент формулы (V)

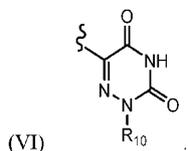


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

TL представляет собой фрагмент формулы (IIIд)

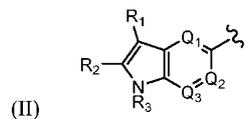


HD представляет собой фрагмент формулы (VI)



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

TL представляет собой фрагмент формулы (II)

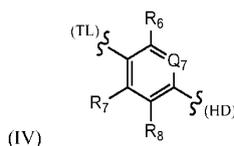


где каждый из Q_1 , Q_2 и Q_3 независимо представляет собой азот или $-CR_b-$, где каждый R_b независимо представляет собой водород, галоген или низший алкил;

R_1 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную (карбоциклическую)алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную (гетероциклоалкил)алкильную группу, необязательно замещенную (гетероарил)алкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную С-карбокси или О-карбокси группу, $-CN$, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре;

R_2 представляет собой галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или CN ;

R_3 представляет собой водород; SE представляет собой фрагмент формулы (IV)



где каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из галогена, $-CN$, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, необязательно замещенного низшего алкенила или циклопропила;

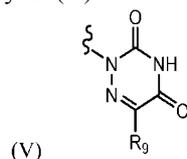
R_8 выбран из водорода, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, циано или галогена;

Q_7 представляет собой азот или $-CR_c-$, где R_c представляет собой водород, галоген или низший алкил;

(TL) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $TL-L_a-$; и

(HD) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $-HD$;

HD представляет собой фрагмент формулы (V)



где R_9 представляет собой водород, $-CN$, $-NH_2$, $-C(R_d)_2-S-R_d$, $-C(R_d)_2-S(=O)_2R_d$ или $-C\equiv C-R_d$, где каждый R_d независимо представляет собой водород или низший алкил; и

L_a представляет собой кислород или $-CH_2-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_1 , Q_2 , Q_3 и Q_4 представляют собой $-CR_b-$, где каждый R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_1 , Q_2 и Q_3 представляют собой $-CH-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_1 представляет собой $-CH-$ и Q_2 и Q_3 представляют собой азот. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_2 представляет собой $-CH-$ и Q_1 и Q_3 представляют собой азот. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_3 представляет собой $-CH-$ и Q_1 и Q_2 представляют собой азот.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_1 представляет собой азот и Q_2 и Q_3 представляют собой $-CH-$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_2 представляет собой азот и Q_1 и Q_3 представляют собой $-CH-$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_3 представляет собой азот и Q_1 и Q_2 представляют собой $-CH-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_4 , Q_5 и Q_6 представляют собой $-CR_b-$, где каждый R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_4 , Q_5 , и Q_6 представляют собой $-CH-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_4 представляют собой $-CH-$ и Q_5 и Q_6 представляют собой азот. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_5 представляют собой $-CH-$ и Q_4 и Q_6 представляют собой азот. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_6 представляют собой $-CH-$ и Q_4 и Q_5 представляют собой азот.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_4 представляет собой азот и Q_5 и Q_6 представляют собой $-CH-$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_5 представляет собой азот и Q_4 и Q_6 представляют собой $-CH-$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_6 представляет собой азот и Q_4 и Q_5 представляют собой $-CH-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_4 представляют собой $-CH-$ и Q_5 представляет собой азот.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_5 и Q_6 представляют собой азот.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_5 представляет собой азот и Q_8 представляют собой $-CH-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_5 , Q_6 и Q_8 представляют собой $-CR_b-$, где каждый R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_5 , Q_6 и Q_8 представляют собой $-CH-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_5 представляют собой $-CH-$ и Q_6 и Q_8 представляют собой азот. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_6 представляют собой $-CH-$, и Q_5 и Q_8 представляют собой азот. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q_8 представляют собой $-CH-$ и Q_5 и Q_6 представляют собой азот.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_1 представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу и необязательно замещенную С-карбоксылную группу. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') алкил выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') по меньшей мере один атом углерода перечисленных алкильных фрагментов является перфторированным. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') алкил замещен циклоалкилом или арилом. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') циклоалкил выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклопентила и циклогексана. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') арил представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') карбоциклическая группа представляет собой циклогексан или цикlopentan. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') арильная группа представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') С-карбоксогруппа представляет собой фрагмент формулы $-C(=O)-O-R$, где R выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_1 представляет собой водород, C_1-C_6 -алкил, неароматическую C_3-C_{12} -карбоциклическую группу, C_6-C_{10} -арильную группу, 3-6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, 5- или 10-членную гетероарильную группу, содержащую от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, (карбоциклическую)алкильную группу, аралкильную группу, (гетероциклоалкил)алкильную группу, (гетероарил)алкильную группу, аминогруппу, С-карбоксо или О-карбоксогруппу, -CN или карбамоильную группу; и R_1 необязательно замещен от одного до пяти R_k , независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксо, галогена, -CN, амино, оксо, О-карбоксо, С-карбоксо, С-амидо, N-амидо, C_1-C_6 -алкокси, C_6-C_{10} -арилкокси, C_3-C_9 -циклоалкила, 3-6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и C_6-C_{10} -арила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_1 представляет собой -CN.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_1 представляет собой C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный от одного до пяти R_k , независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксо, галогена, -CN, амино, О-карбоксо, С-карбоксо, С-амидо, N-амидо, C_1-C_6 -алкокси, C_6-C_{10} -арилкокси, C_3-C_9 -циклоалкила, 3-6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и C_6-C_{10} -арила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_1 представляет собой C_1-C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_1 представляет собой необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_1 представляет собой неароматическую C_3-C_{12} -карбоциклическую группу, необязательно замещенную от одного до пяти R_k , независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксо, оксо, галогена, амино, О-карбоксо, С-карбоксо, С-амидо, N-амидо, C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -галогеналкила, C_1-C_6 -алкокси, C_6-C_{10} -арилкокси, C_3-C_9 -циклоалкила, 3-6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и C_6-C_{10} -арила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_1 представляет собой необязательно замещенную арильную группу. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_1 представляет собой C_6-C_{10} -арильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти R_k , независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксо, галогена, -CN, О-карбоксо, С-карбоксо, С-амидо, N-амидо, амино, C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -галогеналкила, C_1-C_6 -алкокси, C_6-C_{10} -арилкокси, C_3-C_9 -циклоалкила, 3-6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и C_6-C_{10} -арила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_1 представляет собой необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_1 представляет собой 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, причем гетеро-

R₂ выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₂ представляет собой водород; галоген; C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксид, галогена и C₁-C₆-алкокси; C₃-C₉-циклоалкил, необязательно замещенный от одного до десяти заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксид, галогена и C₁-C₆-алкокси; или -CN.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₃ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₃ представляет собой низший алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₄ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную (карбоциклическую)алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу или необязательно замещенную (гетероциклоалкил)алкильную группу.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₄ представляет собой C₁-C₆-алкил; C₂-C₁₀ алкенил; неароматическое C₃-C₁₂-карбоциклическое кольцо; C₆-C₁₀-арильную группу; 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; (карбоциклическую)алкильную группу; аралкильную группу; или (гетероциклоалкил)алкильную группу; и R₄ необязательно замещен от одного до пяти R_g, независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксид, галогена, CN, C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси и C₆-C₁₀-арилкокси, или два R_g вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое или неароматическое 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₄ представляет собой C₁-C₆-алкил; C₂-C₁₀ алкенил; неароматическое C₃-C₁₂-карбоциклическое кольцо; C₆-C₁₀-арильную группу; 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; (карбоциклическую)алкильную группу; аралкильную группу; или (гетероциклоалкил)алкильную группу; и R₄ необязательно замещен от одного до пяти R_g, независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксид, галогена, C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, C₁-C₆-алкокси и C₆-C₁₀-арилкокси, или два R_g вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₄ представляет собой C₁-C₆-алкил; C₂-C₁₀-алкенил; неароматическое C₃-C₁₂-карбоциклическое кольцо; 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; (карбоциклическую)алкильную группу; аралкильную группу; или (гетероциклоалкил)алкильную группу; и R₄ необязательно замещен от одного до пяти R_g, независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксид, галогена, CN, C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси и C₆-C₁₀-арилкокси, или два R_g вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое или неароматическое 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₄ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₂-C₁₀ алкенил, неароматическое C₃-C₁₂-карбоциклическое кольцо, 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, (карбоциклическую)алкильную группу, аралкильную группу или (гетероциклоалкил)алкильную группу и R₄ необязательно замещен от одного до пяти R_g, независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксид, галогена, C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, C₁-C₆-алкокси и C₆-C₁₀-арилкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₄ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₂-C₁₀-алкенильную, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, тетрагидрофуранильную, тетрагидропиранильную, азетидинильную, пиридазин-3(2H)-оновую, фенильную, нафтильную, пиридинильную, циннолинильную, изохинолинильную, хинолинильную, пирозоло[1,5-a]пиридинильную, бензо[b]тиофенильную, (циклобутил)алкильную группу, (циклопентил)алкильную группу, бензильную группу, (тетрагидрофуранил)алкильную группу или (тетрагидропиранил)алкильную группу и R₄ необязательно замещен от одного до пяти R_g, независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксид, галогена, CN, C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси и C₆-C₁₀-арилкокси, или два R_g вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое или неароматическое 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₄ представляет собой C₁-C₆-алкил,

арильная группа, гетероциклоалкильная группа и гетероарильная группа необязательно замещены от одного до пяти заместителями, независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, -CN, амино, О-карбоксо, С-карбоксо, С-амидо, N-амидо, С₁-С₆-алкила, С₁-С₆-галогеналкила, С₁-С₆-алкокси, С₆-С₁₀-арилкокси, С₃-С₉-циклоалкила, 3-6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и С₆-С₁₀-арила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₄ и R₅, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спироциклического кольца или от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спирогетероциклического кольца. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₄ и R₅, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют семи-11-членное спироциклическое кольцо или семи-11-членное спирогетероциклическое кольцо; и спироциклическое кольцо и спирогетероциклическое кольцо необязательно замещены от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, -CN, амино, О-карбоксо, С-карбоксо, С-амидо, N-амидо, С₁-С₆-алкила, С₁-С₆-галогеналкила, С₁-С₆-алкокси, С₆-С₁₀-арилкокси, С₃-С₉-циклоалкила, 3-6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и С₆-С₁₀-арила.

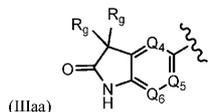
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₄ и R₅, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членную необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу или необязательно замещенную гетероарильную группу.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₄ и R₅, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членную неароматическую карбоциклическую группу; С₆-С₁₀-арильную группу; 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; или 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; и причем карбоциклическая группа, арильная группа, гетероциклоалкильное кольцо и гетероарильное кольцо необязательно замещены от одного до пяти R_g, независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, С₁-С₆-алкила, С₁-С₆-алкокси и оксо, и/или необязательно два R_g вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членную карбоциклическую группу.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₄ и R₅, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; и при этом гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено от одного до пяти R_g независимо выбрано из группы, состоящей из С₁-С₆-алкила и оксо, и/или необязательно два R_g вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членную неароматическую карбоциклическую группу.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₄ и R₅, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют пирролидин, необязательно замещенный от одного до пяти R_g независимо выбрано из группы, состоящей из С₁-С₆-алкила и оксо, и/или необязательно два R_g вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членную неароматическую карбоциклическую группу.

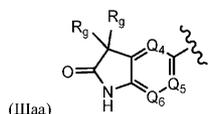
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') TL представляет собой фрагмент формулы (IIIaа)



где каждый R_g независимо представляет собой С₁-С₆-алкил; или два R_g вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют алкен, необязательно замещенный С₁-С₆-алкилом; или два R_g вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членную неароматическую карбоциклическую группу.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') два R_g вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу или циклогексильную группу.

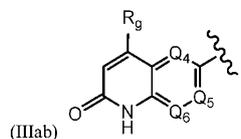
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') TL представляет собой фрагмент формулы (IIIaа)



где каждый R_g независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или два R_g вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членную неароматическую карбоциклическую группу.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') два R_g вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопентильную группу или циклогексильную группу.

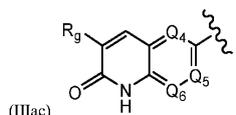
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') TL представляет собой фрагмент формулы (IIIab):



где R_g представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_g представляет собой изопропил.

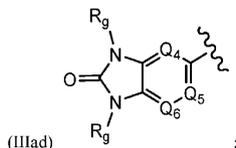
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') TL представляет собой фрагмент формулы (IIIac)



где R_g представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_g представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') TL представляет собой фрагмент формулы (IIIad)



где каждый R_g независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_4 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенную неароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную (карбоциклическую)алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную (гетероциклоалкил)алкильную группу, необязательно замещенную (гетероарил)алкильную группу или необязательно замещенную карбамоильную группу; и R_5 представляет собой гидрокси, NH_2 , алкиламино, алканоиламино или алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I'):

R_4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил; C_2 - C_{10} -алкенил; неароматическое C_3 - C_{12} -карбоциклическое кольцо, C_6 - C_{10} -арильную группу; 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; (карбоциклической)алкильной группы; аралкильной группы; (гетероциклоалкил)алкильной группы; (гетероарил)алкильной группы или $-C(O)NR_mR_n$;

R_m и R_n независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_2 - C_6 -алкокси, C_6 - C_{10} -арильную группу; 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; пятидесятичленного гетероарильного кольца, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; (карбоциклическая)алкильной группы; аралкильной группы; (гетероциклоалкил)алкильной группы; или (гетероарил)алкильной группы; или

R_m и R_n вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-18-членное гетероциклоалкильное кольцо; и

R_4 необязательно замещен от одного до пяти R_g , независимо выбранных из группы, состоящей из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_6 - C_{10} -арила, C_1 - C_6 -алкокси и C_6 - C_{10} -арилкокси;

R_5 представляет собой гидрокси, NH_2 , алкиламино, алканоиламино или алкилсульфониламино.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I'):

R_4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил; C_2 - C_{10} алкенил; неароматическое C_3 - C_{12} -карбоциклическое кольцо, C_6 - C_{10} -арильную группу; 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; (карбоциклической)алкильной группы; аралкильной группы; (гетероциклоалкил)алкильной группы; (гетероарил)алкильной группы или $-C(O)NR_mR_n$;

R_m и R_n независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_2 - C_6 алкокси, C_6 - C_{10} -арильную группу; 3-6-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; 5-10-членного гетероарильного кольца, содержащего от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; (карбоциклической)алкильной группы; аралкильной группы; (гетероциклоалкил)алкильной группы или (гетероарил)алкильной группы; или

R_m и R_n вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-18-членное гетероциклоалкильное кольцо; и

R_4 необязательно замещен от одного до пяти R_g , независимо выбранных из группы, состоящей из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_6 - C_{10} -арила, C_1 - C_6 -алкокси и C_6 - C_{10} -арилкокси;

R_5 представляет собой гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Alk представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Alk представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, -CN, amino, O-карбоксы, C-карбоксы, C-амидо, N-амидо, C_1 - C_6 -алкокси, C_6 - C_{10} -арилкокси, C_3 - C_9 -циклоалкила, 3-6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и C_6 - C_{10} -арила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Alk представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Alk представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, -CN, amino, O-карбоксы, C-карбоксы, C-амидо, N-амидо, C_1 - C_6 -алкокси, C_6 - C_{10} -арилкокси, C_3 - C_9 -циклоалкила, 3-6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и C_6 - C_{10} -арила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Alk представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена и C_1 - C_6 -алкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_{11} представляет собой арильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из низшего алкила, алкокси, галогеналкокси, галогена и C_3 - C_9 -циклоалкила; или гетероарильную группу, необязательно замещенную одним-пятью заместителями, независимо выбранными из низшего алкила, алкокси, галогеналкокси, галогена и циклоалкила; или бициклическую кольцевую систему, содержащую ароматические или насыщенные кольца; или бициклический гетероцикл, содержащий ароматические или насыщенные кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_{11} представляет собой арильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из низшего алкила, галогена и C_3 - C_9 -циклоалкила; или бициклическая кольцевая система, содержащая ароматические или насыщенные кольца; или бициклический гетероцикл, содержащий ароматические или насыщенные кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_{11} представляет собой C_6 - C_{10} -арильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из низшего алкила, алкокси, галогеналкокси, галогена и C_3 - C_9 -циклоалкила; или 5-10-членной гетероарильной группы, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, причем гетероарильная группа необязательно замещена от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из низшего алкила, алкокси, галогеналкокси, галогена и C_3 - C_9 -циклоалкила; или 7-12-членной бициклической кольцевой системы, содержащей ароматические или насыщенные кольца; или 7-12-членного бициклического гетероцикла, содержащего ароматические или насыщенные кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_{11} представляет собой C_6 - C_{10} -арильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из низшего алкила, алкокси, галогеналкокси, галогена и C_3 - C_9 -циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_{11} представляет собой C_6 - C_{10} -арильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из низшего алкила, галогена и C_3 - C_9 -циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_{11} представляет собой 5- или 10-членную гетероарильную группу, содержащую от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, причем гетероарильная группа необязательно замещена от одного до пяти заместителями, независимо вы-

бранными из низшего алкила, алкокси, галогеналкокси, галогена и C₃-C₉-циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₁₁ представляет собой 7-12-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую ароматические или насыщенные кольца. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₁₁ представляет собой 7-12-членный бициклический гетероцикл, содержащий ароматические или насыщенные кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₁₁ представляет собой бензил, необязательно замещенный от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из C₁-C₅-алкила, C₁-C₅-алкокси, C₁-C₅-галогеналкокси, галогена и C₃-C₉-циклоалкила; пиридина, необязательно замещенного C₁-C₅-алкилом; циннолина; изохинолина; хинолина; пиазоло[1,5-а]пиридина; имидазо[1,5-а]пиридина; бензо[б]тиофена; хромана; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; или нафталина. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₁₁ представляет собой бензил, необязательно замещенный от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из C₁-C₅-алкила, галогена и C₃-C₉-циклоалкила; 1,2,3,4-тетрагидронафталина или нафталина.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') каждый из R₆ и R₇ независимо представляет собой галоген или C₁-C₅-алкил, необязательно замещенный от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена и C₁-C₆-алкокси; и R₈ представляет собой водород; или R₆ представляет собой галоген или C₁-C₅-алкил, необязательно замещенный от одного до пяти заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена и C₁-C₆-алкокси; и R₇ и R₈ взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') каждый из R₆ и R₇ независимо представляет собой хлор, бром и йод. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') каждый из R₆ и R₇ независимо представляет собой -CN, необязательно замещенный низший алкил или необязательно замещенный низший алкокси, где низший алкил и алкильная группа низшего алкокси независимо друг от друга выбраны из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила и трет-бутила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₆ и R₇ являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') каждый из R₆ и R₇ независимо представляет собой хлор или метил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₆ представляет собой Cl, R₇ представляет собой Cl и R₈ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₆ представляет собой Cl, R₇ представляет собой Cl и R₈ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₆ представляет собой галоген, и R₇ и R₈, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-членное карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₈ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₈ представляет собой необязательно замещенный низший алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₈ представляет собой низший алкил, необязательно замещенный от одного до пяти заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид, галогена, амина, -CN, О-карбоксии, С-карбоксии, С-амидо, N-амидо, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₅-циклоалкила, 3-5-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы или азота. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₈ представляет собой необязательно замещенный низший алкокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₈ низший алкокси, необязательно замещенный от одного до пяти заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид, галогена, амина, -CN, О-карбоксии, С-карбоксии, С-амидо, N-амидо, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₅ циклоалкила, 3-5-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы или азота. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₈ представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₈ представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₇ и R₈ взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членный неароматический карбоциклический, 3-5-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀-арил или 5-10-членное гетероарильное кольцо.

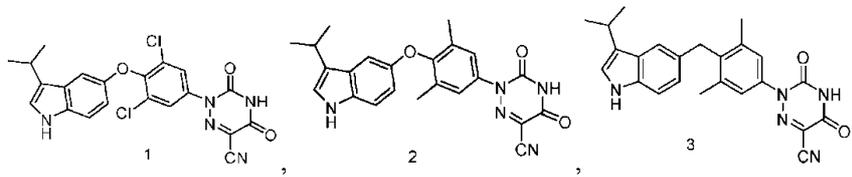
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q₇ представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q₇ представляет собой -CR_c-. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_c представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_c представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_c представляет собой низший алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R_c представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') Q₇ представляют собой -CH-.

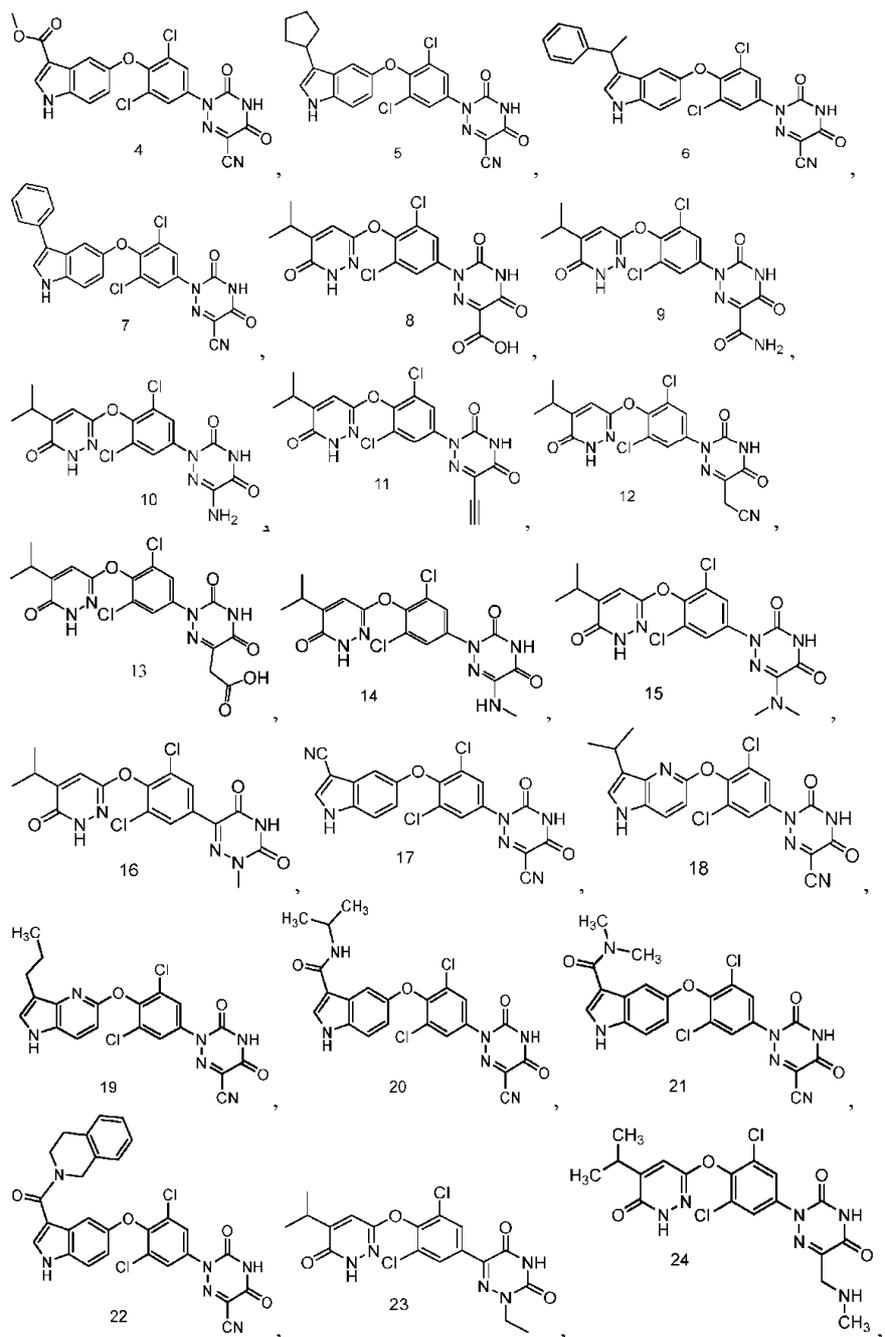
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₉ представляет собой водород, -(C(R_d)₂)_n-N(R_d)₂, -(C(R_d)₂)_n-CN или -(C(R_d)₂)_n-C≡C-R_d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₉ представляет собой водород, -(CH₂)_n-N(R_d)₂, -(CH₂)_n-CN или -(CH₂)_n-C≡C-R_d. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') R₉ выбран из водорода, -N(R_d)₂, -CN или -C≡C-R_d.

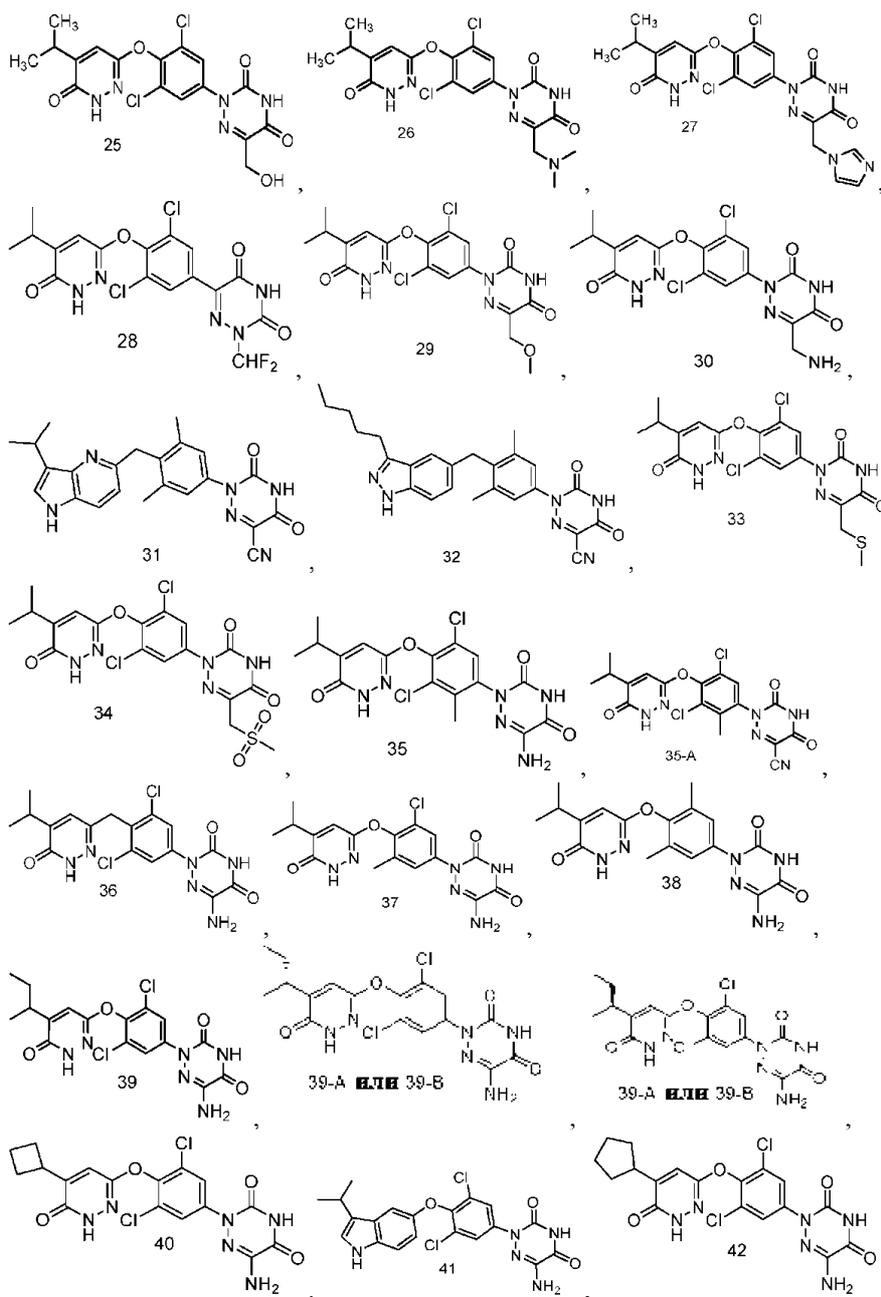
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') L_a представляет собой связь; $-(C(R_a)_2)_z-$; кислород; серу; или $-NR_a-$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') L_a представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') L_a представляет собой $-(C(R_a)_2)_z-$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') L_a представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') L_a представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') L_a представляет собой серу. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') L_a представляет собой $-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') каждый R_a представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') каждый R_a независимо представляет собой низший алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') каждый R_a независимо представляет собой водород или низший алкил.

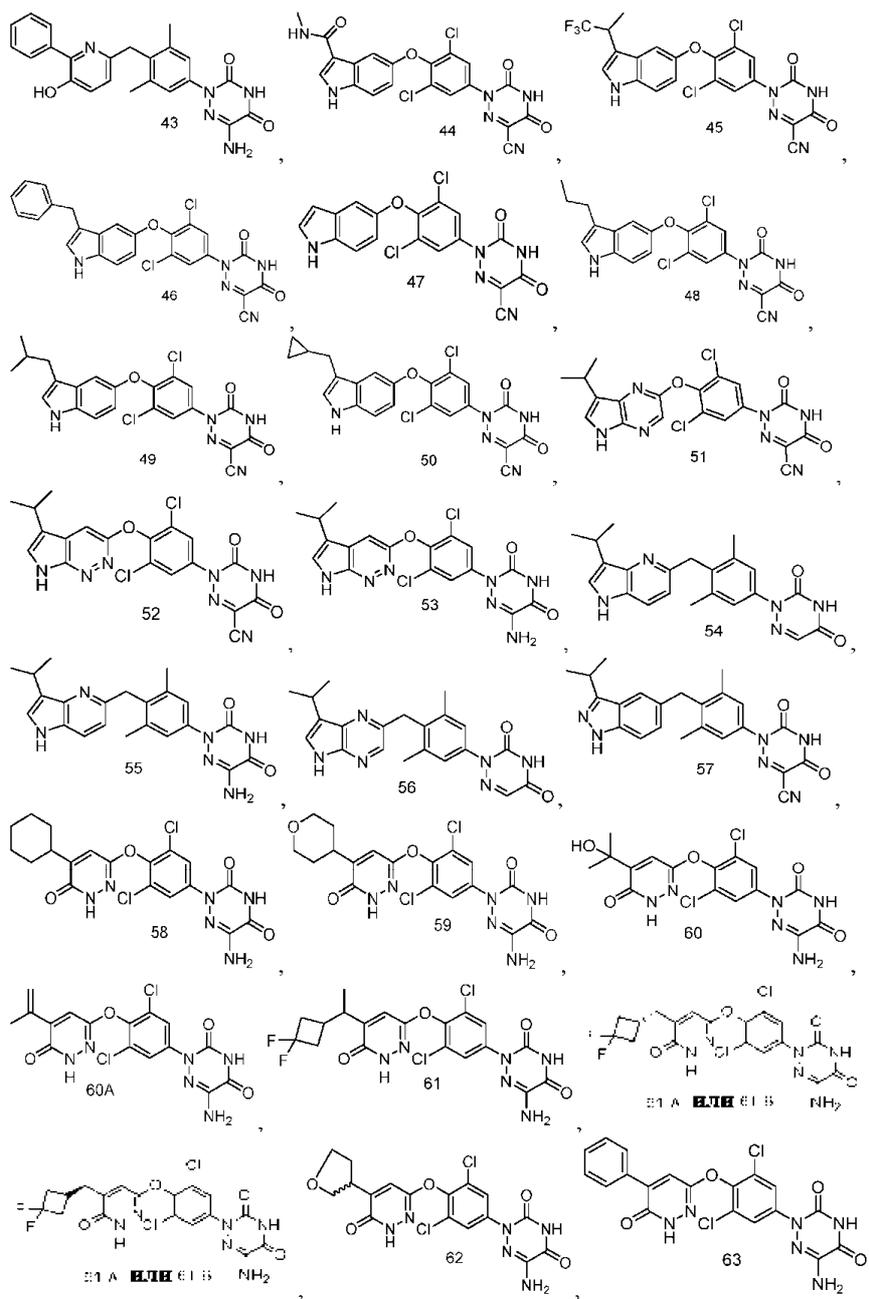
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') z равно 0. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') z равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') z равно 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') z равно 3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') z равно 4. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I') z равно 5.

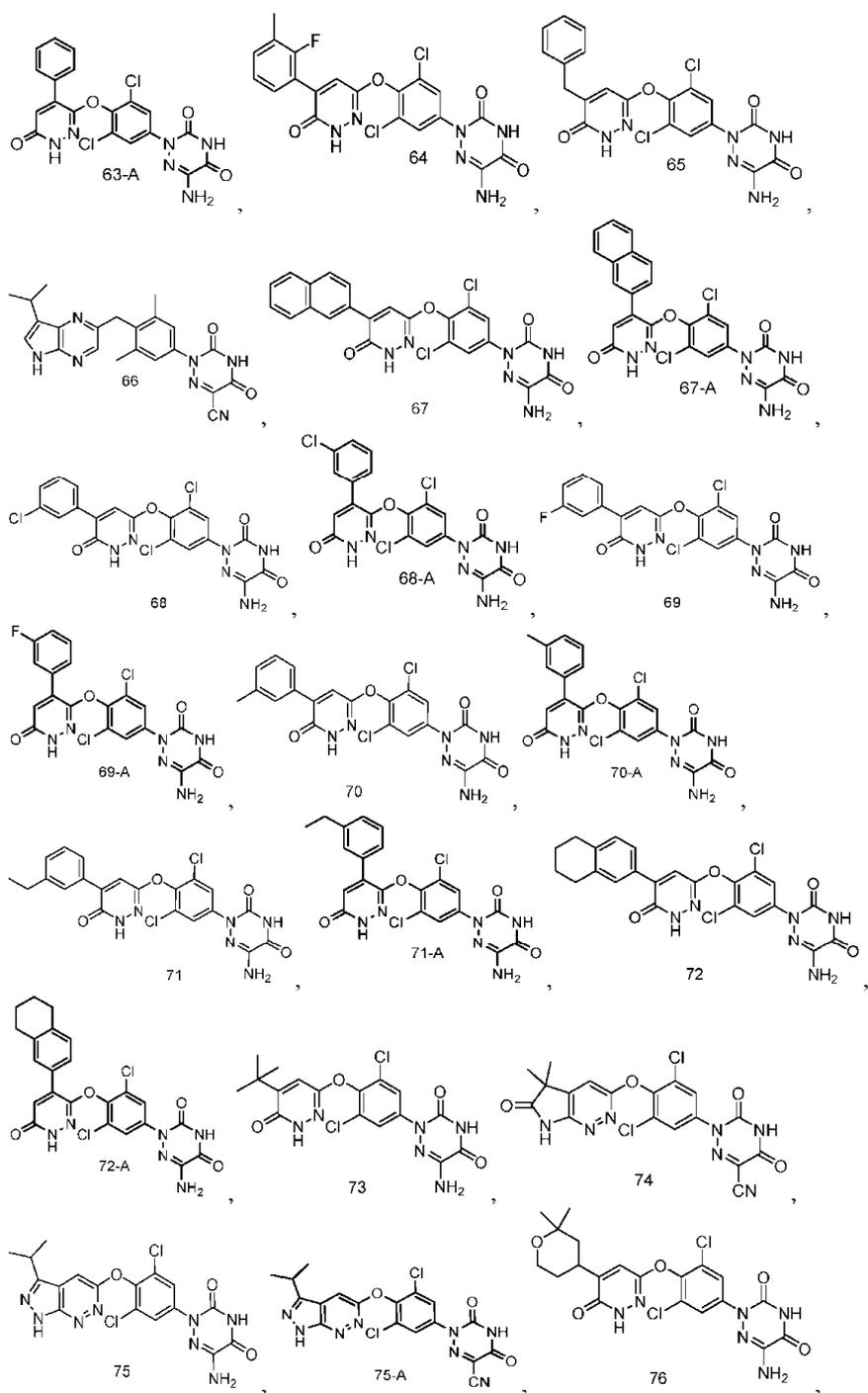
В другом аспекте, раскрытом в данном документе, представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

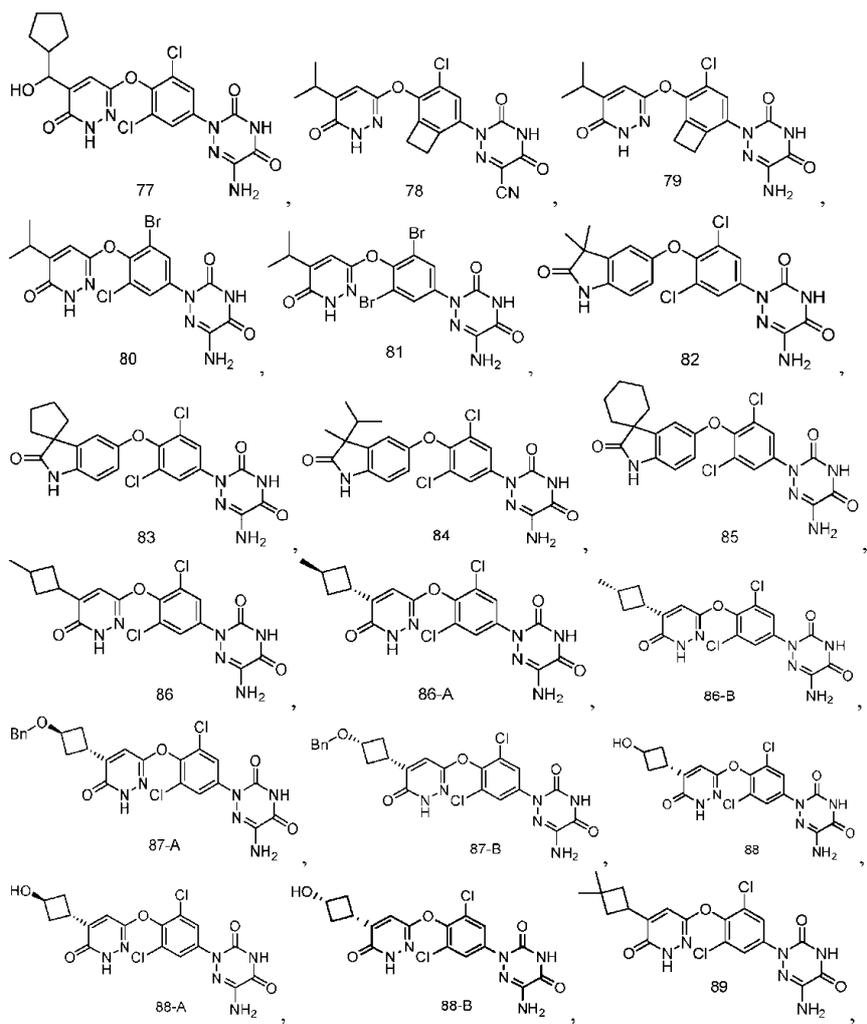


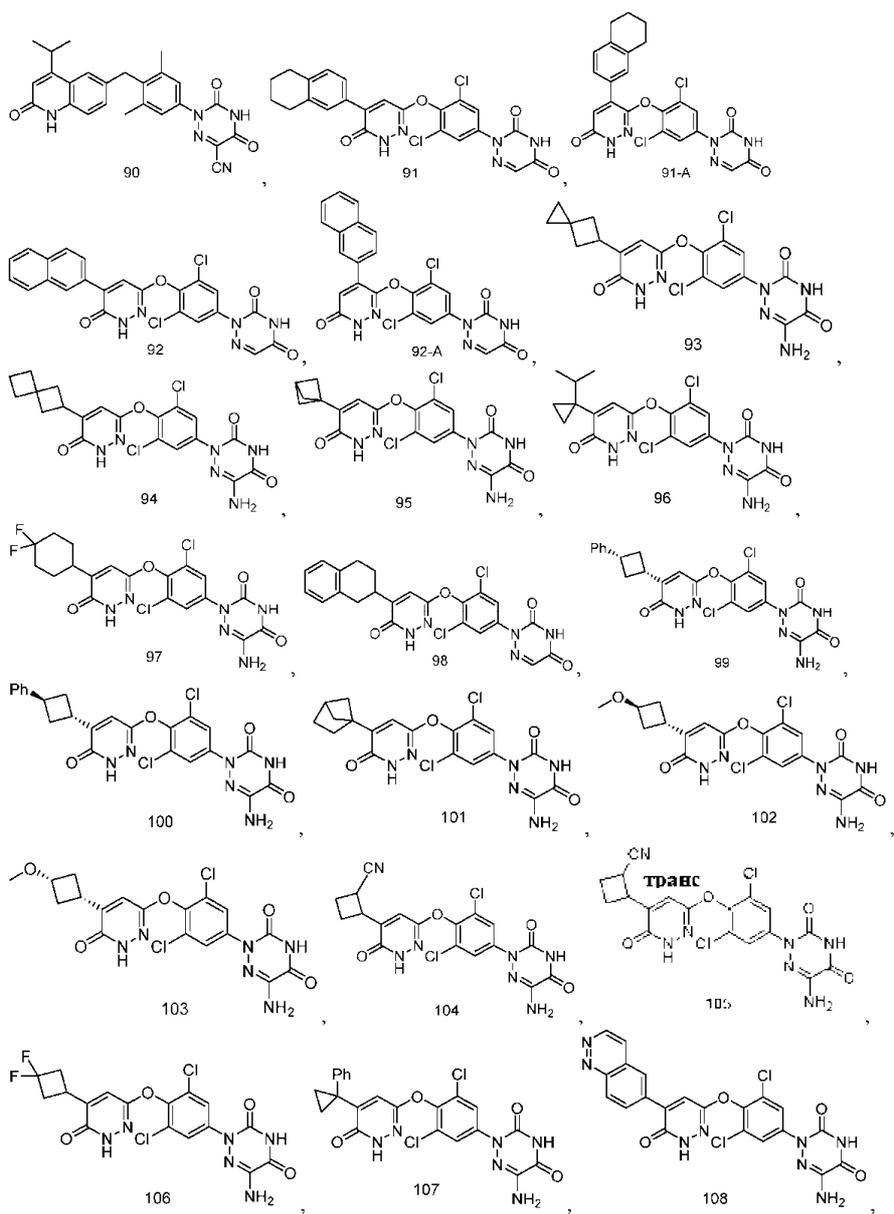


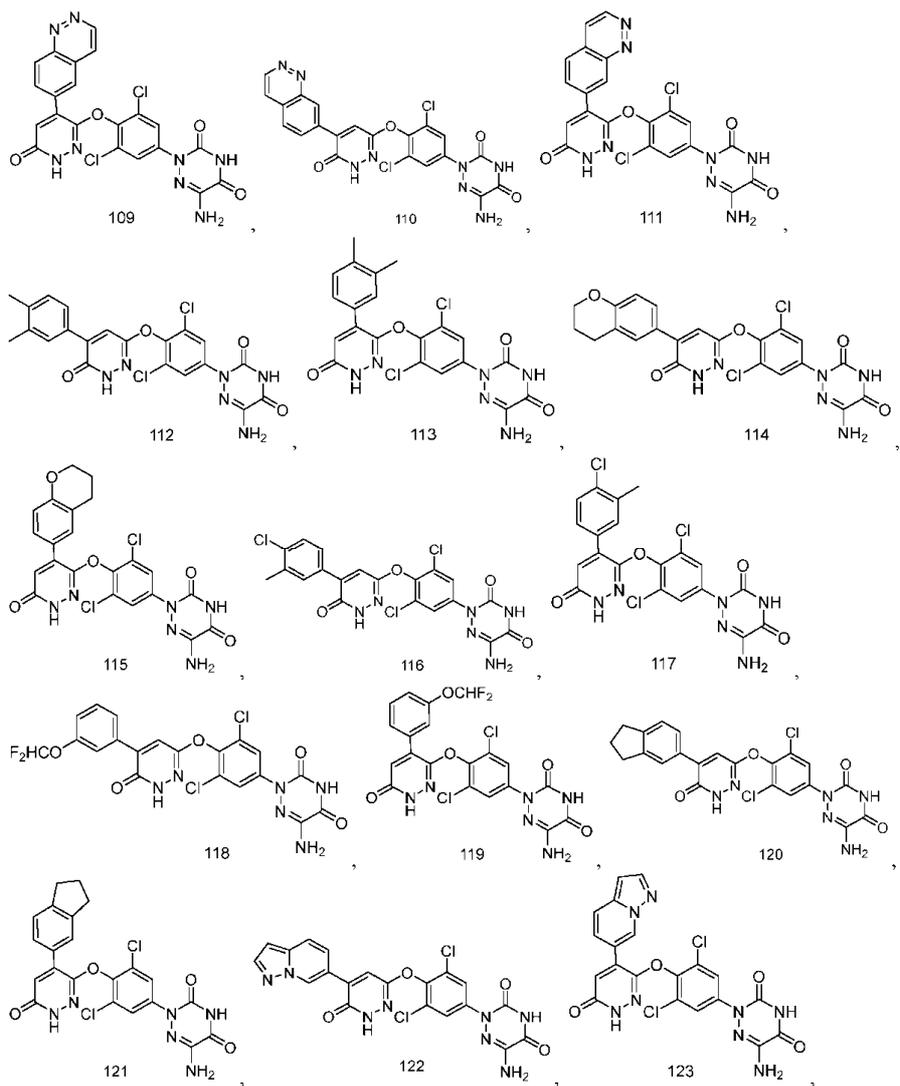


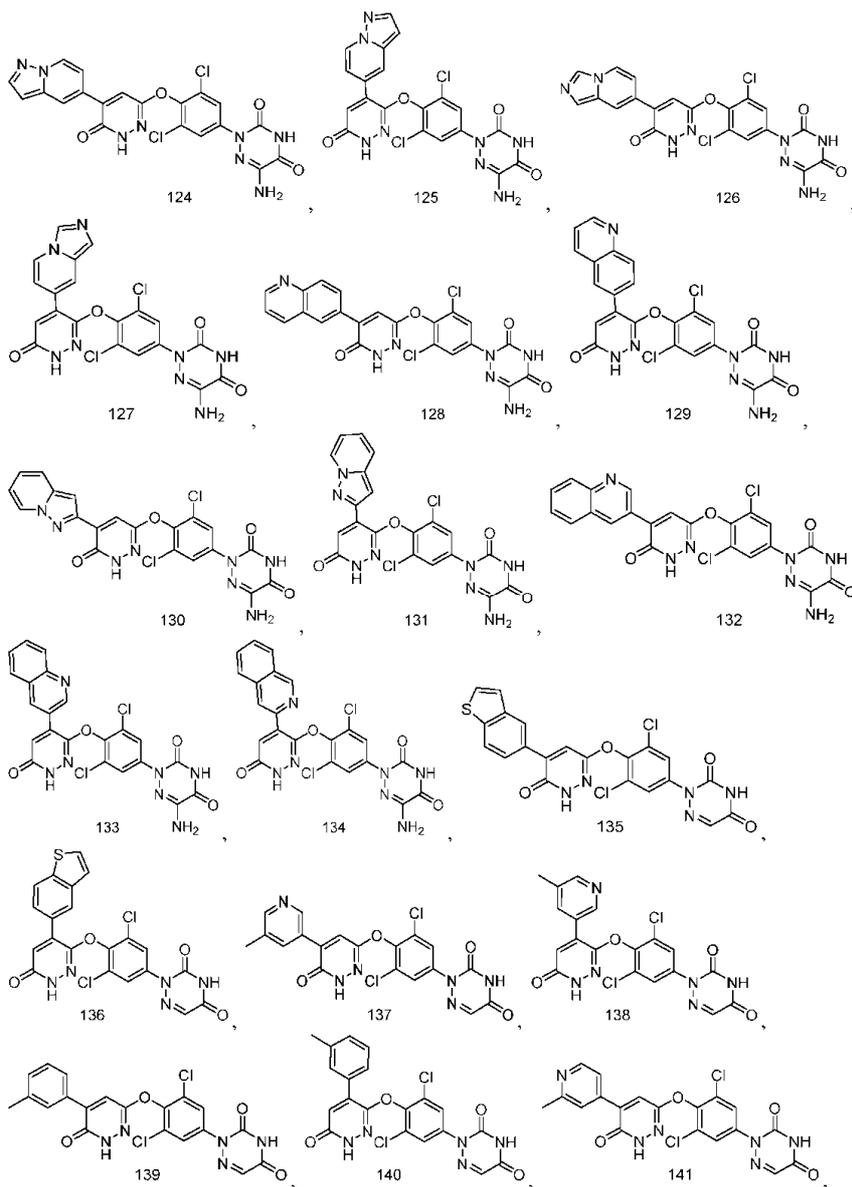


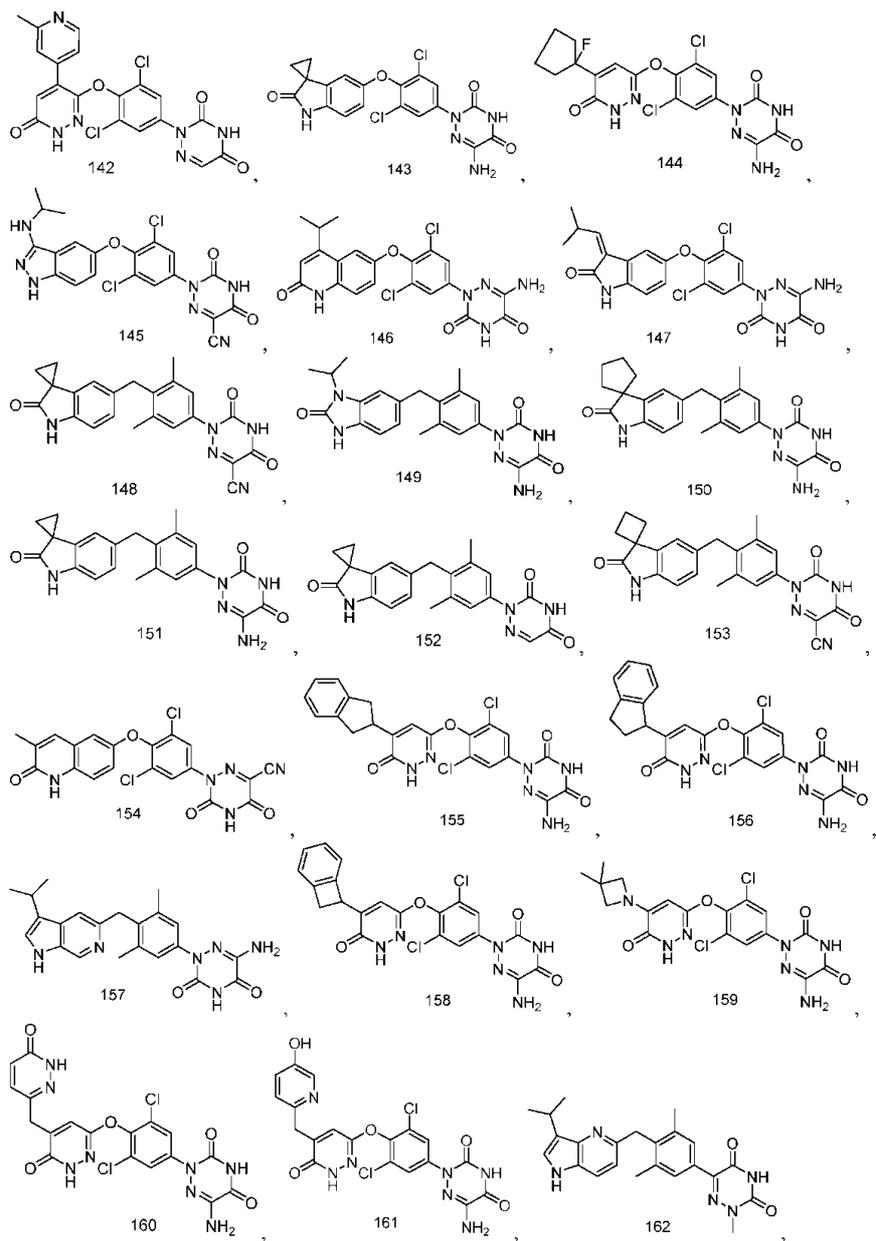


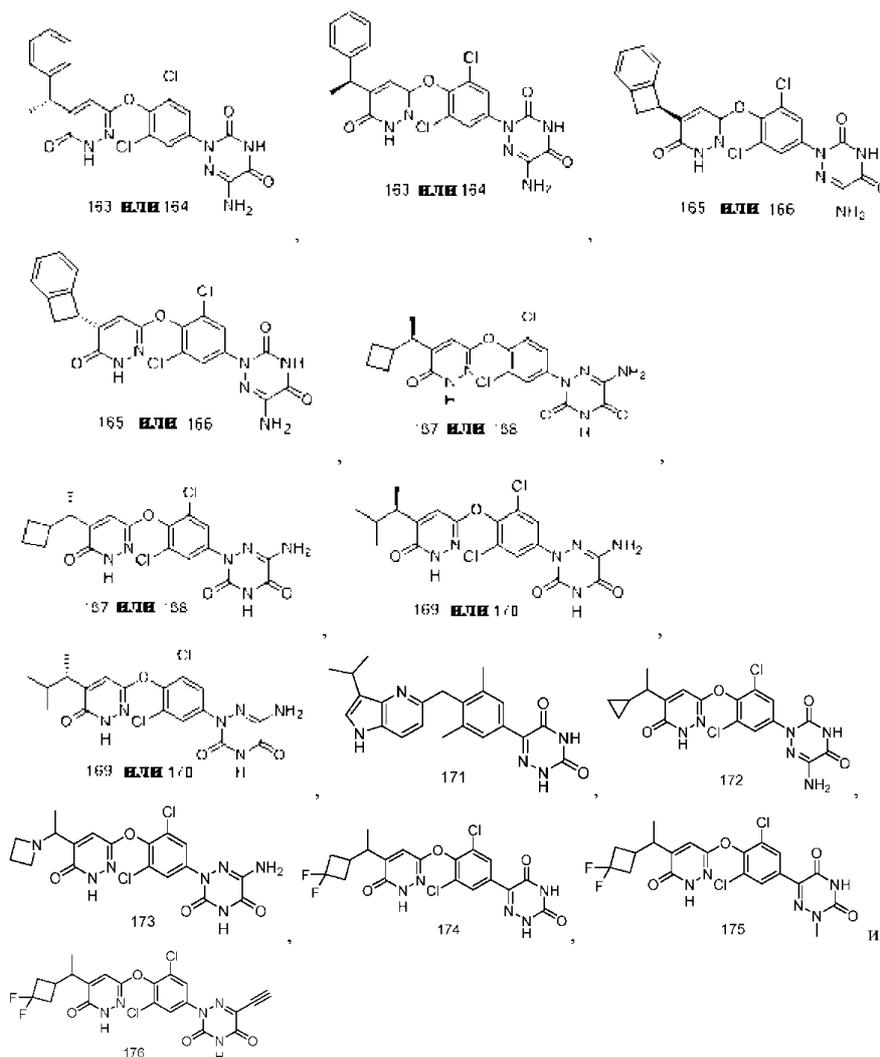










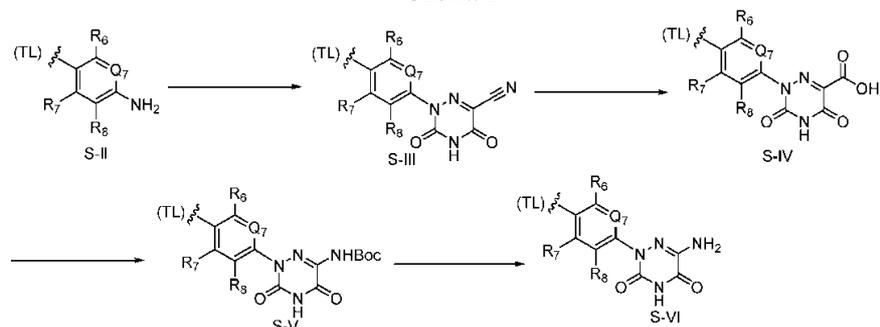


Синтез соединений

Раскрытые в настоящее время соединения синтезировали с использованием общих синтетических методик, представленных на Схемах 1-10 ниже. Выполнение каждого отдельного проиллюстрированного этапа находится в пределах компетенции обычного специалиста в данной области, который также знает, как модифицировать синтетические процедуры по нижеприведенным схемам для синтеза полного объема соединений, раскрытых в данном документе. Синтетическая процедура для индивидуальных соединений представлена в разделе "Примеры" ниже.

Как описано на схеме 1, ароматическое аминсоединение формулы S-II превращается в соединение азаурацила формулы S-III сначала путем образования соответствующей соли диазония, а затем реакции с N-(2-цианоацетил)карбамат и, наконец, циклизация, приводящая к образованию соединения формулы S-III. Затем нитрил формулы S-III гидролизуют до соединения карбоновой кислоты формулы S-IV. Затем соединение формулы S-IV подвергают введению в реакцию с дифенилфосфорилазидом (DPPA), что приводит к образованию соединения формулы S-V. Наконец, с соединения формулы S-V снимают защиту.

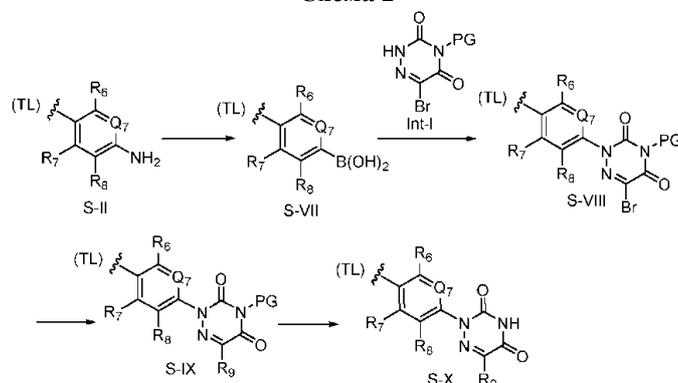
Схема 1



Как описано на Схеме 2, ароматическое аминсоединение формулы S-II можно превратить в соединение бороновой кислоты формулы S-VII сначала путем образования диазониевой соли, а затем реакции

с тетрагидрокси-дибораном. Затем соответствующую бороновую кислоту связывают с соответствующим образом защищенным (с защитной группой "PG") соединением бромазаурацила формулы Int-I. Полученное бромидное соединение формулы S-VIII затем дополнительно превращают либо реакцией замещения, либо превращениями, катализируемыми переходными металлами, как проиллюстрировано в разделе "Примеры" ниже. Удаление защитной группы "PG" приводит к соединению формулы S-X.

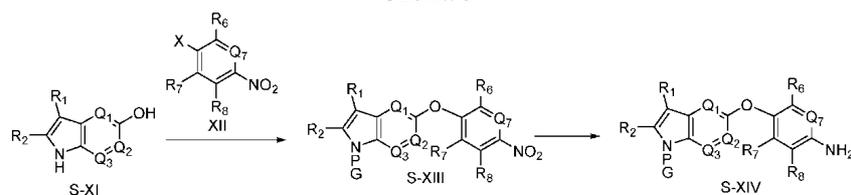
Схема 2



Синтез ароматического аминсоединения формулы S-XIV описан на Схеме 3.

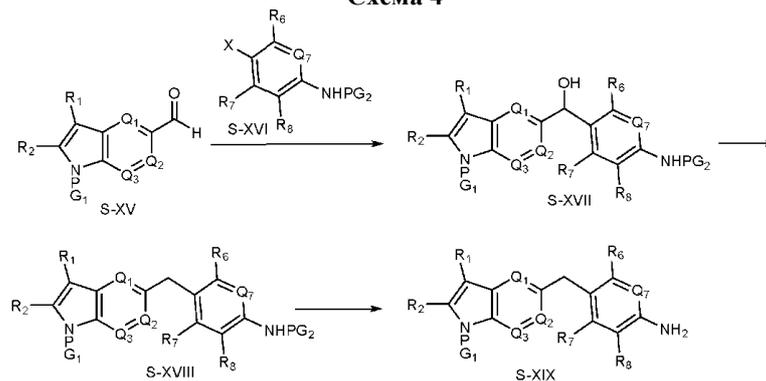
Соединение формулы S-XI подвергают взаимодействию с соединением формулы S-XII ("X" представляет собой галоген, подобный F или Cl) с последующей защитой с помощью защитной группы "PG", в результате чего получают соединение формулы S-XIII. Восстановление нитрофункциональной группы соединения формулы S-XIII приводит к образованию ароматического аминсоединения формулы S-XIV.

Схема 3



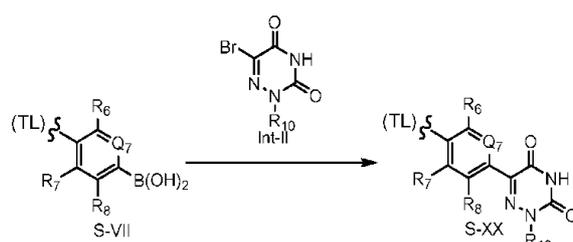
На Схеме 4 описан синтез соединения формулы S-XIX. За реакцией трансметаллирования соединения формулы S-XV ("X" в структуре представляет галоген, например Br или I) следует добавление к альдегиду общей формулы S-XV с получением соединения спирта формулы S-XVII, которое затем восстанавливают до соединения формулы S-XVIII. Снятие защиты PG2 соединения формулы S-XVIII приводит к образованию соединения формулы S-XIX.

Схема 4



Как описано на Схеме 5, соединение формулы S-XX получают путем кросс-сочетания соединения формулы S-VII с соединением бромида формулы Int-II.

Схема 5



На Схеме 6а изображен альтернативный синтез соединений общей формулы S-XIX. Соединение

формулы S-XXI (где структура представляет собой галоген, например Cl, Br или I) вводят в кросс-сочетание с соединением формулы S-XXII кросс-сочетанием типа Сузуки, что приводит к образованию соединения формулы S-XXIII. Защитная группа PG₃, например, бензильный фрагмент, затем можно удалить с получением соединения формулы S-XXIV. Образовавшуюся фенольную функциональную группу затем можно заменить трифлатной группой, что приведет к соединению общей формулы S-XXV. Затем группу -OTf можно заменить на фрагмент -NH₂ посредством реакции, катализируемой переходным металлом, такой как сочетание Бухвальда, например, с трет-бутилкарбаматом или бензофенонимином, с последующим снятием защиты с получением соединения общей формулы S-XIX. Метод, описанный на Схеме 6а, может также применяться, когда в качестве исходного материала используется галогенида индазола S-XXI. В качестве альтернативы галогенида индазола может подвергаться литиево-галогеновому обмену. Образующиеся ариллитиевые частицы могут вступать в реакцию с альдегидом типа S-XXVIII с образованием соединений формулы S-XXIX. Дальнейшая разработка структур формулы S-XXIX описана на Схеме 7.

Схема 6а

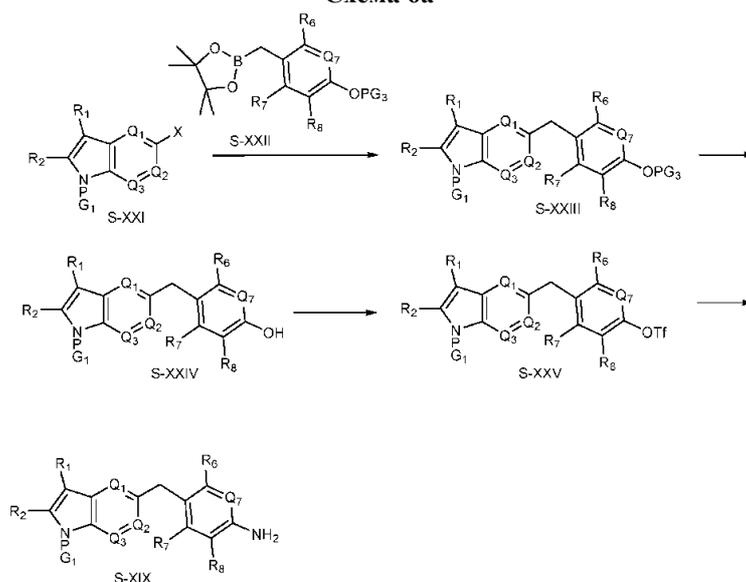
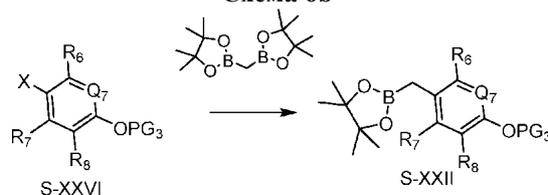


Схема 6b изображает синтез соединения формулы S-XXII из соединения формулы S-XXVI в реакции Сузуки с 4,4,5,5-тетраметил-2-[(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил]-1,3,2-диоксаборолана.

Схема 6b



На Схеме 7 описан синтез соединения формулы S-XXXI. За реакцией трансметаллирования соединения формулы S-XXVII ("X" в структуре представляет галоген, например Br или I) следует присоединение к альдегиду общей формулы S-XXVIII с получением спиртового соединения формулы S-XXIX, который затем восстанавливают до соединения формулы S-XXX. Снятие защиты PG₂ соединения формулы S-XXX приводит к образованию соединения формулы S-XXXI.

Схема 7

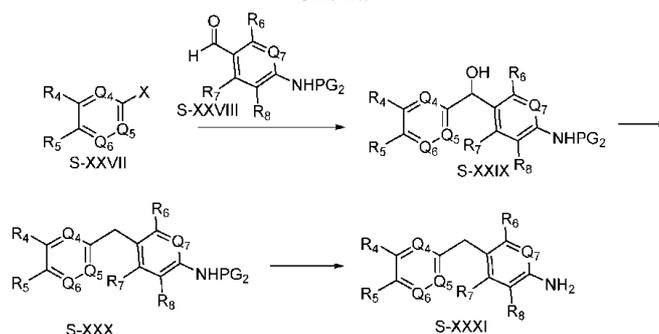
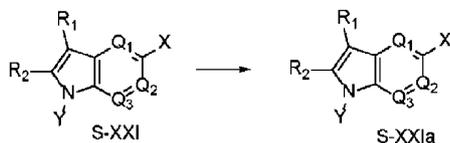


Схема 8 описывает общий синтез соединений формулы S-XXI и их продуктов.

Когда R₁, например, представляет собой водород и Y представляет собой водород, тогда R₁ может

быть преобразован в соответствующую ацильную группу через хлорангидрид и кислоту Льюиса (например, InBr_3) в неполярном апротонном растворителе (например, дихлорэтане). Новообразованная кетонная группа может быть частично восстановлена до спирта или полностью восстановлена до соответствующего алкана. Дальнейшие превращения кетонной группы очевидны для специалистов в данной области. Во втором примере, где R_1 представляет собой водород и Y представляет собой подходящую защитную группу (например, тозил), тогда R_1 может быть превращен в йодид с помощью йодирующего агента (например, NIS) с использованием доступных в литературе методик.

Схема 8



$\text{R}_1 =$ ацил, замещенный алкил, галоген

Схема 9 описывает общий синтез соединений формулы S-XXXIII. 4-Бром-6-хлорпиридазин-3-амин может быть превращен в соответствующий 4-арил-6-хлорпиридазин-3-амин (S-XXXII) с использованием, например, $\text{ArB}(\text{OH})_2$ (например, фенолбороновой кислоты) и палладиевый катализатор (например, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) в типичных условиях реакции Сузуки-Мияура. Последующее превращение аминогруппы в Cl в типичных условиях реакции Зандмейера (например, CuCl_2 , трет-Бу-ONO, ацетонитрил, нагревание) дает соединения типа S-XXXIII.

Схема 9

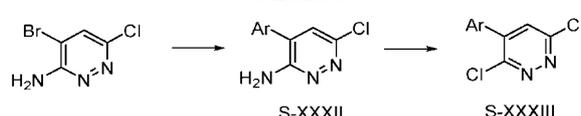
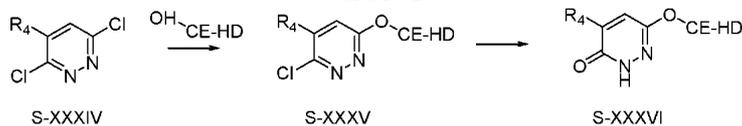
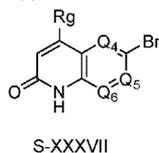


Схема 10 описывает общий синтез соединений формулы S-XXXVI. Соединения формулы S-XXXIV могут быть введены в кросс-сочетание с фенолом HO-CE-HD посредством реакции кросс-сочетания, опосредованной Cu (I), в ДМСО с основанием (например, K_2CO_3) при повышенной температуре с получением промежуточных соединений типа S-XXXV. Последующий гидролиз хлорпиридазина с уксусной кислотой и ацетатной солью (например, NaOAc) дает продукты формулы S-XXXVI, из которых можно выделить желаемый региоизомер. В контексте Схемы 10 группа HD может содержать общую защитную группу, которая может быть отщеплена на стадии промежуточных соединений S-XXXV или в конце синтеза с получением соединения формулы S-XXXVI.

Схема 10



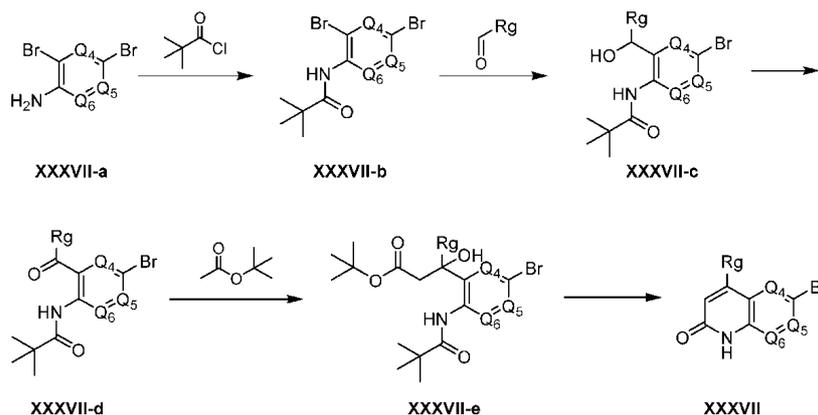
Синтез соединений формулы S-XXXVII можно проводить с использованием литературных методик. Например, сложный алкиниловый эфир может быть соединен с защищенным анилином с использованием катализатора Ru в условиях, описанных в Org. Lett. 2014, 16, 3568-3571 с получением 6-бромнолонов. Альтернативно, соединения формулы S-XXXVII могут быть получены другими способами, описанными в литературе, включая, но не ограничиваясь следующими примерами: (a) Kadnikov, D.V.; et al., J. Org. Chem. 2004, 69, 6772. (b) Manley, P.J.; et al., Org. Lett. 2004, 6, 2433. (c) Jia, C.; Piao, D.; et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 7516. (d) Inamoto, K.; et al., J. Org. Chem. 2010, 75, 3900. (e) Ferguson, I.; et al., Org. Lett. 2013, 15, 1998. (f) Fan, H.; Org. Lett. 2018, 20, 7929-7932.



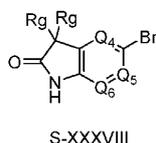
S-XXXVII

Альтернативно на Схеме 11 изображен синтез соединений формулы S-XXXVII, которые могут быть получены, исходя из дигалогенированного аминоарила (S-XXXVII-a). Затем амин защищают (например, триметилацетамид) с получением промежуточного амида (S-XXXVII-b). При сильно основных условиях (например, $n\text{-BuLi}$, ТГФ) S-XXXVII-b вступает в реакцию с альдегидом, содержащим желаемое замещение Rg, с получением спиртового продукта S-XXXVII-c, который окисляют (обычным окислителем; например, реагентом Десса-Мартина) на последующей стадии с получением кетона S-XXXVII-d. Кетон подвергают реакции альдольного типа с защищенным сложным эфиром (например, трет-бутил) с получением промежуточного соединения S-XXXVII-e. На конечной стадии может происходить внутримолекулярная циклизация с получением соединения формулы S-XXXVII.

Схема 11



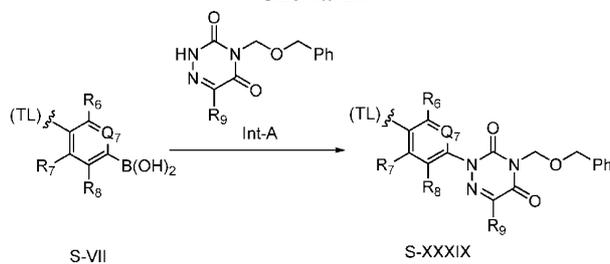
Включение соединений формулы S-XXXVII с образованием конечных продуктов может происходить с использованием аналогичных методов, как описано на Схемах 6а и 6б.



Существует несколько методов доступа к соединениям формулы XXXVIII, и они включают, но не ограничиваются ими, методы, найденные в следующих ссылках или упомянутые в них: (a) Hajra, S.; et al., *Org. Lett.* 2018, 20, 4540-4544. (b) Zaytsev, S. et al., *Journal of Organic Chemistry* (2018), 83(15), 8695-8709. (c) Wu, C.; et al., *Organic Letters* (2014), 16(7), 1960-1963. (d) Ye, N.; et al., *ACS Infect Dis.* 2016, 2(6), 382-392. Включение соединений формулы S-XXXVIII с образованием конечных продуктов может происходить с использованием аналогичных методов, как описано на Схемах 6а и 6б.

Как описано на Схеме 12, соединение формулы S-XXXIX получают путем кросс-сочетания соединения формулы S-VII с азаурациловым соединением формулы Int-A. Затем с бензилоксиметилацетата можно снять защиту с помощью различных методов, описанных в литературе.

Схема 12



Фармацевтические композиции

В другом аспекте в данном документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие, состоящие по существу из или состоящие из соединения, как описано в данном документе, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента.

В другом аспекте в данном документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе фармацевтические композиции, содержащие, состоящие по существу из или состоящие из соединения формулы (I), как описано в данном документе, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого разбавителя, эксципиента или носителя. В другом аспекте в данном документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие, состоящие по существу из или состоящие из соединения формулы (I'), как описано в данном документе, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента. Раскрытая в данном документе фармацевтическая композиция может включать фармацевтически приемлемый носитель, такой как разбавители, разрыхлители, подсластители, глиданты или ароматизаторы, и может быть приготовлена в виде пероральной лекарственной формы, такой как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, суспензии, эмульсии или сиропы; или парентеральная лекарственная форма, такая как жидкости для наружного применения, суспензии для наружного применения, эмульсии для наружного применения, гели (мази и т.п.), ингаляционные агенты, средства для распыления, инъекции и т.д. Указанные лекарственные формы могут быть составлены в различных формах, например в дозированной форме для однократного или многократного введения.

Раскрытая в данном документе фармацевтическая композиция может включать эксципиенты, такие

как лактоза, кукурузный крахмал и т.п., глиданты, такие как стеарат магния и т.д., эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, стабилизаторы и изотонические агенты и т.д. при желании подслащающий агент и/или может быть добавлен ароматизатор. Примеры эксципиентов включают, без ограничения, полиэтиленгликоль (PEG), гидрогенизированное касторовое масло (НСО), кремофоры, углеводы, крахмалы (например, кукурузный крахмал), неорганические соли, противомикробные агенты, антиоксиданты, связующие/наполнители, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества (например, стеарат кальция или магния), глиданты, такие как тальк, разрыхлители, разбавители, буферы, кислоты, основания, пленочные покрытия, их комбинации и т.п. Конкретные углеводные эксципиентов включают, например: моносахариды, такие как фруктоза, мальтоза, галактоза, глюкоза, D-манноза, сорбоза и т.п.; дисахариды, такие как лактоза, сахароза, трегалоза, целлобиоза и т.п.; полисахариды, такие как рафиноза, мелецитоза, мальтодекстрины, декстраны, крахмалы и т.п.; и альдиты, такие как маннит, ксилит, мальтит, лактит, ксилит, сорбит (глюцит), пиранозилсорбит, миоинозит и т.п. Неорганическая соль или буферы включают, но не ограничиваются ими, лимонную кислоту, хлорид натрия, хлорид калия, сульфат натрия, нитрат калия, одноосновный фосфат натрия, двухосновный фосфат натрия и их комбинации.

Подходящие антиоксиданты для использования в настоящем раскрытии включают, например, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокси-толуол, гипофосфористую кислоту, моноглицерин, пропилгаллат, бисульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, метабисульфит натрия и их комбинации. Дополнительные иллюстративные эксципиенты включают поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты, например "Твин 20" и "Твин 80", и плуроники, такие как F68 и F88 (оба доступны от BASF, Маунт Олив Тауншип, Нью-Джерси), сложные эфиры сорбитана, липиды (например, фосфолипиды, такие как лецитин и другие фосфатидилхолины (и фосфатидилэтаноламины), жирные кислоты и сложные эфиры жирных кислот, стероиды, такие как холестерин, и хелатирующие агенты, такие как ЭДТК, цинк и другие подходящие катионы.

Кроме того, раскрытая в данном документе композиция может необязательно включать одну или более кислот или оснований. Неограничивающие примеры кислот, которые можно использовать, включают кислоты, выбранные из группы, состоящей из соляной кислоты, уксусной кислоты, фосфорной кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты, муравьиной кислоты, трихлоруксусной кислоты, азотной кислоты, хлорной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты, фумаровой кислоты и их комбинации. Неограничивающие примеры подходящих оснований включают основания, выбранные из группы, состоящей из гидроксида натрия, ацетата натрия, гидроксида аммония, гидроксида калия, ацетата аммония, ацетата калия, фосфата натрия, фосфата калия, цитрата натрия, формиата натрия, сульфата натрия, сульфата калия, фумарат калия и их комбинации. Количество любого отдельного эксципиента в композиции будет варьироваться в зависимости от роли эксципиента, требований к дозировке компонентов активного агента и конкретных потребностей композиции. Однако обычно эксципиент будет присутствовать в композиции в количестве от около 1 до около 99% по массе, предпочтительно от около 5 до около 98% по массе, более предпочтительно от около 15 до около 95% по массе эксципиента. Как правило, количество эксципиента, присутствующего в композиции по настоящему раскрытию выбран из следующего: по меньшей мере около 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или даже 95% по массе.

Описанные в данном документе фармацевтические композиции могут вводить пациенту-человеку сами по себе или в фармацевтических композициях, где они смешаны с другими активными ингредиентами, как в комбинированной терапии, или подходящими носителями или эксципиентом(ами). Способы приготовления и введения соединений по настоящему изобретению можно найти в "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания, 18-е изд., 1990.

Подходящие пути введения могут, например, включать пероральное, трансдермальное, ректальное, трансмукозальное или введение через кишечник; парентеральную доставку, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, а также ингаляционные, интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутрибрюшинные, интраназальные или внутриглазные инъекции. Описанные в данном документе фармацевтические композиции могут быть изготовлены известным способом, например, с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или таблетирования. Данные фармацевтические композиции затем могут быть составлены обычным способом с использованием одного или более известных физиологически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые можно использовать в фармацевтике. Любые из хорошо известных методик, носители и эксципиенты могут быть использованы как подходящие и как это понимается в данной области; например в Remington's Pharmaceutical Sciences, выше. Фармацевтические композиции, подходящие для использования в раскрытых в данном документе составах, включают композиции, в которых активные ингредиенты содержатся в количестве, эффективном для достижения предполагаемой цели. Более конкретно, терапевтически эффективное количество означает количество соединения, эффективное для предотвращения, облегчения или облегчения симптомов заболевания или продления выживаемости субъекта, подвергаемого лечению. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество означает

количество соединения, эффективное для облегчения или облегчения симптомов заболевания или продления выживаемости субъекта, подвергаемого лечению.

Хотя точную дозировку можно определить для каждого лекарства, в большинстве случаев можно сделать некоторые обобщения относительно дозировки. Режим суточной дозировки для взрослого пациента-человека может составлять, например, пероральную дозу от 0,001 до 1000 мг каждого ингредиента, предпочтительно от 0,01 до 500 мг, например от 1 до 200 мг, или каждого активного ингредиента раскрытых в данном документе фармацевтических композиций или их фармацевтически приемлемой соли, рассчитанной в виде свободного основания или свободной кислоты, причем композицию вводят от 1 до 4 раз в день или в неделю. Альтернативно, раскрытые в данном документе композиции можно вводить путем непрерывного, такого как замедленное, отсроченное или пролонгированное высвобождение, предпочтительно в дозе каждого ингредиента до 500 мг в день. Таким образом, общая суточная доза при пероральном введении каждого ингредиента обычно находится в диапазоне от 0,1 до 2000 мг.

Способы лечения

В другом аспекте в настоящем документе раскрыты способы лечения расстройства, связанного с рецепторами тироидного гормона, у пациента, причем способ включает, по существу состоит из или состоит из этапов идентификации пациента, нуждающегося в лечении расстройства, связанного с рецепторами тироидного гормона, и введение пациенту или приведение пациента в контакт с описанным в данном документе соединением.

В другом аспекте в настоящем документе раскрыты способы лечения расстройства, связанного с рецептором тироидного гормона, у пациента, причем способ включает этапы выявления пациента, нуждающегося в лечении расстройства, связанного с рецептором тироидного гормона, и введения пациенту или приведение пациента в контакт с соединением формулы (I), как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения расстройства, связанного с рецепторами тироидного гормона, у пациента, состоящий по существу из или состоящий из этапов выявления пациента, нуждающегося в лечении расстройства, связанного с рецепторами тироидного гормона, и введения пациенту или приведения пациента в контакт с соединением формулы (I), как описано в данном документе.

В другом аспекте в настоящем документе раскрыты способы лечения расстройства, связанного с рецептором тироидного гормона у пациента, причем способ включает, состоит по существу из или состоит из этапов выявления пациента, нуждающегося в лечении расстройства, связанного с рецептором тироидного гормона, и введение пациенту или приведение пациента в контакт с соединением формулы (I'), как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления медицинский работник, такой как врач, фельдшер, практикующая медсестра и т.п., выявляет человека нуждающегося в лечении расстройства, связанного с рецепторами тироидного гормона, и/или кандидата на лечение описанным в данном документе соединением. Выявление может быть основано на результатах медицинских тестов, невосприимчивости к другим препаратам первой линии, специфической природе конкретного заболевания печени и т.п.

В некоторых вариантах осуществления расстройства, связанное с рецептором тироидного гормона, выбрано из неалкогольного стеатогепатита (NASH), ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, диабета, стеатоза печени, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, гипотиреоза и рака щитовидной железы.

В другом аспекте в данном документе раскрыты способы лечения расстройства или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, способ, включающий, по существу состоящий из или состоящий из введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, раскрытых в данном документе, при этом расстройство или заболевание выбрано из неалкогольного стеатогепатита (NASH), ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, диабета, стеатоза печени, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, гипотиреоза и рака щитовидной железы.

В другом аспекте в данном документе раскрыты способы лечения NASH у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает, по существу состоит из или состоит из введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, раскрытых в данном документе.

В другом аспекте в данном документе раскрыты способы лечения ожирения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает, по существу состоит из или состоит из введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, раскрытых в данном документе.

В другом аспекте в данном документе раскрыты способы лечения гиперлипидемии у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает, по существу состоит из или состоит из введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, раскрытых в данном документе.

В другом аспекте в данном документе раскрыты способы лечения гиперхолестеринемии у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает, по существу состоит из или состоит из введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, раскрытых в данном документе. В другом аспекте в данном документе раскрыты способы лечения диабета у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает, по существу состоит из или состоит из введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, раскрытых в данном документе.

В другом аспекте в данном документе раскрыты способы лечения стеатоза печени у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает, по существу состоит из или состоит из введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, раскрытых в данном документе.

В другом аспекте раскрытые в данном документе способы селективной модуляции активности рецептора тироидного гормона бета (THR-β) включают, состоят по существу из или состоят из приведения в контакт соединения, как описано в данном документе, с рецептором тироидного гормона. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт осуществляют *in vitro* или *ex vivo*, тогда как в других вариантах осуществления приведение в контакт осуществляют *in vivo*.

В другом аспекте раскрытые в данном документе способы селективной модуляции активности рецептора тироидного гормона бета (THR-β) включает приведение в контакт соединения формулы (I), как описано в данном документе, с рецептором тироидного гормона. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт осуществляют *in vitro* или *ex vivo*, тогда как в других вариантах осуществления приведение в контакт осуществляют *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления способ избирательной модуляции активности рецептора тироидного гормона бета (THR-β) по существу состоит из или состоит из приведения в контакт соединения формулы (I), как описано в данном документе, с рецептором тироидного гормона.

В другом аспекте раскрытые в данном документе способы селективной модуляции активности рецептора тироидного гормона бета (THR-β) включают, по существу состоят из или состоят из приведения в контакт соединения формулы (I'), как описано в данном документе, с рецептором тироидного гормона. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт осуществляют *in vitro* или *ex vivo*, тогда как в других вариантах осуществления приведение в контакт осуществляют *in vivo*.

В другом аспекте раскрытые в данном документе способы селективной модуляции активности рецептора тироидного гормона бета (THR-β) включают, состоят по существу из или состоят из приведения в контакт композиции, описанной в данном документе, с рецептором тироидного гормона. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт осуществляют *in vitro* или *ex vivo*, тогда как в других вариантах осуществления приведение в контакт осуществляют *in vivo*.

Примеры

Следующие ниже примеры аспектов настоящего изобретения не ограничивают его объем. Представлены условия получения нескольких раскрытых в данном документе соединений. Методики синтеза общих промежуточных продуктов представлены только один раз. Химические названия были созданы с использованием Marvin 17.28.0 или Chemdraw 18.1.

Таблица условных сокращений.

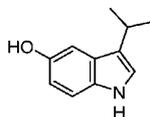
В настоящем раскрытии используются следующие сокращения:

Ac	Ацетат
ACN	Ацетонитрил
безводн.	Безводный
водн.	Водный
Bu	Бутил
CAN	Нитрат церия-аммония
конц.	Концентрированный
ДХМ	Дихлорметан
DIPEA	N,N-Диизопропилэтиламин
DMA	N,N-диметилацетамид
DMFA	N,N-Диметилформамид
DMCO	Диметилсульфоксид
DPPA	Дифенилфосфорилазид
dppf	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
EA=EtOAc	Этилацетат

ECF	Этилхлороформиат
Et	Этил
EtOH	Этанол
FA	Муравьиная кислота
г	Грамм(ы)
ч	Час(ы)
Me	Метил
MeOH	Метанол
мин	Минута (ы)
NIS	N-иодсукцинимид
PE	Петролейный эфир
комн. темп.	Комнатная температура
насыщ.	Насыщенный
Selectfluor™	1-Хлорметил-4-фтор-1,4-диазониябицикло[2,2,2]октана бис(тетрафторборат)
TBAF	Фторид тетра- <i>n</i> -бутиламония
TBSCl	<i>трет</i> -Бутилдиметилсилилхлорид
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран

Синтез строительных блоков.

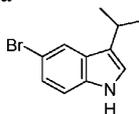
1. Синтез 3-изопропил-1H-индол-5-ола



К перемешиваемой смеси (4-метоксифенил)гидразина (10,00 г, 72,375 ммоль, 1,0 экв.) в 100 мл AcOH добавляли изовалеральдегид (6,23 г, 0,072 ммоль, 1 экв.) по каплям при 80°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученную смесь экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×100 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 3-изопропил-5-метокси-1H-индола (2,6 г, 19%) в виде коричневого твердого вещества.

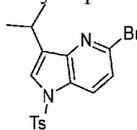
К раствору 3-изопропил-5-метокси-1H-индола (9,03 г, 47,713 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (100,00 мл) добавляли трибромид бора (35,88 г, 143,217 ммоль, 3 экв.) по каплям в течение 1 ч при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч при комн. темп. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O при 0°C. Полученную смесь экстрагировали EA. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 3-изопропил-1H-индол-5-ола (5,86 г, 56%) в виде черного масла.

2а. Синтез 5-бром-3-изопропил-1H-индола



К перемешиваемому раствору 4-бромфенил-гидразина (50,00 г, 267,32 ммоль, 1,00 экв.) в AcOH (500 мл) добавляли изовалеральдегид (23,03 г, 267,37 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при 80°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 120°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученную смесь экстрагировали EA (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 5-бром-3-изопропил-1H-индола (28 г, 44%) в виде коричневого твердого вещества.

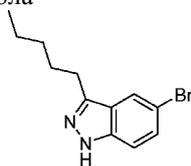
2b. Синтез 5-бром-3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[3,2-*b*]пиридина:



К перемешиваемому раствору 5-бром-3-изопропил-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридина (2,0 г, 8,36 ммоль, 1 экв.), DMAP (20,44 мг, 167,29 цмоль, 0,02 экв.) и DIPEA (2,38 г, 18,40 ммоль, 2,2 экв.) в ДХМ (60 мл) добавляли TosCl (1,91 г, 10,04 ммоль, 1,2 экв.) при 20°C. Затем полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 5/1, УФ) показала, что исходный материал полностью поглотился. Смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильт-

ровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Этилацетат в петролейном эфире = 0-10%) с получением 5-бром-3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)-пирроло[3,2-*b*]пиридина (2,6 г, 5,61 ммоль, выход 67,0%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

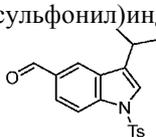
2с. Синтез 5-бром-3-пентил-1Н-индазола



К раствору 5-бром-2-фтор-бензальдегида (25 г, 123,15 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли бром(пентил)магний (1 М, 184,73 мл, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. водн. NH₄Cl (50 мл) при 0°C, а затем разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали ЕА (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Элюент 0-30% этилацетата/петролейного эфира) с получением 1-(5-бром-2-фтор-фенил)гексан-1-ола (9,5 г, 34,53 ммоль, выход 28%) в виде бесцветного масла.

К раствору 1-(5-бром-2-фтор-фенил)гексан-1-ола (9,5 г, 34,53 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли 4Å MS (10 г) и PDC (25,98 г, 69,05 ммоль, 2 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Элюент 0-30% этилацетата/петролейного эфира) с получением 1-(5-бром-2-фторфенил)гексан-1-она (8,2 г, 30,02 ммоль, выход 87%) в виде бледно-желтого твердого вещества. К раствору 1-(5-бром-2-фтор-фенил)гексан-1-она (5 г, 18,31 ммоль, 1 экв.) в NMP (2 мл) добавляли гидразин гидрат (2,16 г, 36,61 ммоль, 2,09 мл, чистота 85%, 2 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь добавляли к ледяной воде (50 мл) и экстрагировали ЕА (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Элюент 0-20% этилацетата/петролейного эфира) с получением 5-бром-3-пентил-1Н-индазола (2 г, 7,49 ммоль, выход 41%) в виде белого твердого вещества.

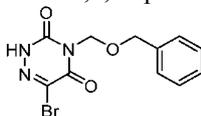
3. Синтез 3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-карбальдегида



К перемешиваемому раствору 5-бром-3-изопропил-1Н-индола (3,0 г, 12,6 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли Вc₄NH₄SO₄ (0,43 г, 1,27 ммоль, 0,10 экв.) порциями при 0°C. TsCl (2,90 г, 15,26 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученную смесь экстрагировали ЕА (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 5-бром-3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индола (4,0 г, 67%) в виде светло-желтого твердого вещества.

К перемешиваемому раствору 5-бром-3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индола (4 г, 10,2 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ добавляли *n*-BuLi (31,2 мл, 51,0 ммоль, 5,0 экв., 1,6 М в гексане) по каплям при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин при -78°C в атмосфере азота. ДМФА (3,70 г, 0,051 ммоль, 5,0 экв.) добавляли при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь погасили водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали ЕА (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-карбальдегида (1,1 г, 31%) в виде светло-желтого масла.

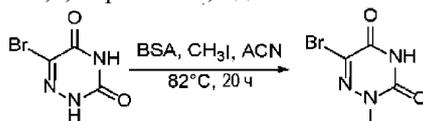
4. Синтез 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона



6-Бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазин-3,5-дион (10,00 г, 52,091 ммоль, 1,00 экв.) помещали в уксусный ангидрид (50 мл) с обратным холодильником (140°C) на 5 ч. После концентрирования реакционной среды досуха выделяют осадок, а затем перекристаллизовывают из эфира с получением желаемого продук-

та. Желаемый продукт выделяли в виде светло-желтого твердого вещества (11,6 г, чистота 95%, выход 90%). NaH (2,19 г, 54,755 ммоль, 1,10 экв., 60%) помещали в ДМФА (50 мл) в атмосфере азота. Раствор 2-ацетил-6-бром-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (11,60 г, 49,571 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (150 мл) выливали по каплям. Реакционную среду перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. а затем добавляли [(хлормети)метил]бензол (8,54 г, 54,53 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали, затем продолжали перемешивание в течение 18 ч при комн. темп. После концентрирования досуха полученный остаток обрабатывали H₂O (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (ЕА) (3×500 мл). После сушки над Na₂SO₄ органическую фазу упаривают, полученное прозрачное масло очищают и выделяют 15 г кристаллов. Кристаллы помещали в EtOH (400 мл) в присутствии TsOH (100,0 мг, 0,581 ммоль, 0,01 экв.). Данную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем концентрировали досуха. Остаток переносили в H₂O, а затем экстрагировали ЕА. После сушки и упаривания органических фаз желаемый продукт получали в виде желтого масла (9,5 г, желтое масло, чистота 90%, выход 61%).

5а. Синтез 6-бром-2-метил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона

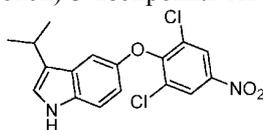


К перемешиваемому раствору 6-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазин-3,5-диона (200,0 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (5 мл) добавляли BSA (529,8 мг, 2,61 ммоль, 2,5 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 82°C в атмосфере аргона, а затем добавляли CH₃I (251,4 мг, 1,77 ммоль, 1,7 экв.) по каплям при 82°C, продолжали перемешивать 20 ч при 82°C. Смесь оставляли охлаждаться до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении, а затем растворяли в ДХМ, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 6-бром-2-метил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (870 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества.

5б. Синтез 6-бром-2-этил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона.

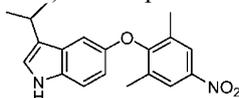
6-Бром-2-этил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион получали аналогично тому, как было описано для 6-бром-2-метил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона, используя 2,5 экв. йодэтана вместо 1,7 экв. CH₃I.

6. Синтез 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-3-изопропил-1Н-индола



К перемешиваемому раствору 3-изопропил-1Н-индол-5-ола (1,00 г, 5,71 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ добавляли трет-бутоксид калия (0,64 г, 5,70 ммоль, 1,0 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. После завершения реакции полученную смесь концентрировали под вакуумом и повторно растворяли в ДМФА. Вторая реакционная колба: К перемешиваемому раствору 1,2,3-трихлор-5-нитробензола (1,29 г, 5,70 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА добавляли содержимое первой реакционной колбы при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C, а затем нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-3-изопропил-1Н-индола (1,3 г, 55%) в виде желтого твердого вещества.

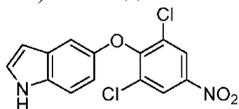
7. Синтез 5-(2,6-диметил-4-нитрофенокси)-3-изопропил-1Н-индола



К перемешиваемой смеси 3-изопропил-1Н-индол-5-ола (5,10 г, 29,10 ммоль, 1,0 экв.) в 50 мл ДМСО добавляли K₂CO₃ (4,42 г, 32,0 ммоль, 1,1 экв.) и 2-фтор-1,3-диметил-5-нитробензол (4,92 г, 29,1 ммоль, 1,0 экв.) порциями при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Полученную смесь экстрагировали ЕА (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

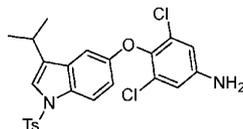
Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 5-(2,6-диметил-4-нитрофенокси)-3-изопропил-1Н-индола (6 г, 64%) в виде светло-желтого твердого вещества.

8. Синтез 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1Н-индола



К раствору 5-гидроксииндола (16,0 г, 120,2 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (320 мл) добавляли трет-бутоксид калия (13,48 г, 120,2 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Через 20 мин смесь концентрировали для удаления ацетонитрила и растворяли в N,N-диметилформамиде (320 мл). Затем 1,2,3-трихлор-5-нитробензол (27,21 г, 120,2 ммоль, 1,0 экв.) добавляли при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение ночи, а затем гасили водой (300 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×500 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с получением 28 г (выход 68%) 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индола в виде желтого твердого вещества.

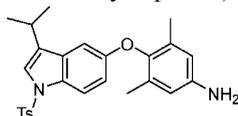
9. Синтез 5-дихлор-4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]анилина



К перемешиваемому раствору 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-3-изопропил-1H-индола (1,29 г, 3,532 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (50,00 мл) добавляли TsCl (0,81 г, 4,239 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (10 мл), KOH (50%) (21,4 мл), Bu₄NHSO₄ (0,12 г, 0,353 ммоль, 0,1 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при комн. темп. После завершения реакции полученную смесь экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индола (1,40 г, 75%) в виде желтого твердого вещества.

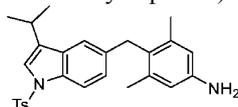
К перемешиваемому раствору 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индола (1,40 г, 2,73 ммоль, 1,0 экв.) и NH₄Cl (1,16 г, 21,62 ммоль, 8,0 экв.) в EtOH (50 мл) и H₂O (25 мл) добавляли порошок Fe (0,75 г, 13,514 ммоль, 5,00 экв.) порциями при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали EA. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали EA, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 3,5-дихлор-4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]анилина (1,11 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

10. Синтез 4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметиланилина



К перемешиваемой смеси 5-(2,6-диметил-4-нитрофенокси)-3-изопропил-1H-индола (5,00 г, 15,414 ммоль, 1,0 экв.) в 50 мл толуола добавляли TsCl (3,53 г, 0,018 ммоль, 1,2 экв.), Bu₄NHSO₄ (0,52 г, 0,002 ммоль, 0,1 экв.), KOH (50 мл) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и гасили водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем в гексане с получением 5-(2,6-диметил-4-нитрофенокси)-3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индола (5,8 г, 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. К перемешиваемой смеси 5-(2,6-диметил-4-нитрофенокси)-3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индола (5,80 г, 12,120 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (70 мл) порциями добавляли Pd/C (1,74 г). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали MeOH (1×500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметиланилина (3,2 г, 59%) в виде светло-желтого твердого вещества.

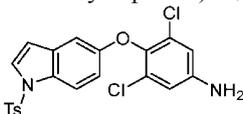
11. Синтез 4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]метил]-3,5-диметиланилина



К перемешиваемому раствору N-(4-бром-3,5-диметилфенил)-2,2,2-трифтор-ацетамида (260,16 мг, 0,879 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) в атмосфере азота добавляли MeLi-LiBr (1,7 мл, 1,76 ммоль, 2,0 экв., 1 М в эфире) при -78°C. Затем t-BuLi (1,6 мл, 2,64 ммоль, 3,00 экв., 1,6 М в гексане) добавляли по каплям при -78°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -78°C. 3-Изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-карбальдегид (300 мг, 0,879 ммоль, 1,0 экв.) добавляли при -78°C. Полученную смесь

перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакционный раствор гасили водой (10 мл) при комн. темп. Полученную смесь экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с получением 2,2,2-трифтор-N-(4-[гидрокси[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил)ацетамида (300 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. Раствор 2,2,2-трифтор-N-(4-[гидрокси[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил)ацетамида (300,0 мг, 0,537 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5 мл) перемешивали в атмосфере азота при 0°C. Затем раствор Et₃SiH (374,7 мг, 3,22 ммоль, 6,0 экв.) в ДХМ (15 мл) и TMSOTf (7,16 мг, 0,032 ммоль, 0,06 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и 1,5 ч при комн. темп. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт, содержащий 2,2,2-трифтор-N-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил)ацетамид выделяли в виде желтого твердого вещества (260 мг, чистота 85%, выход 76%). К раствору 2,2,2-трифтор-N-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил)ацетамида (260,0 мг, 0,479 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали в атмосфере азота при комн. темп. добавляли NaOH (76,66 мг, 1,917 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли в виде желтого твердого вещества, содержащего 4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]метил]-3,5-диметиланилин (230 мг, чистота 90%, выход 97%).

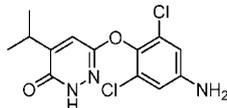
12. Синтез 3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]анилина



К раствору 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индола (28,0 г, 86,65 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (720 мл) добавляли гидросульфат тетрабутиламмония (2,94 г, 8,665 ммоль, 0,10 экв.) и гидроксид калия (120,00 г, 2138,8 ммоль, 25,0 экв.) в воде (120 мл) при 0°C. 4-Толуолсульфонилхлорид (19,82 г, 103,98 ммоль, 1,20 экв.) в толуоле (720 мл) добавляли по каплям при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч и гасили водой (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×500 мл) и органические слои объединяли, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с получением 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1-(4-метилбензолсульфонил)индола (34 г, выход 78%) в виде желтого твердого вещества.

К раствору 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1-(4-метилбензолсульфонил)индола (26,00 г, 54,47 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (500 мл) и воде (250 мл) добавляли пыль железа (15,21 г, 272,36 ммоль, 5,0 экв.) и хлорид аммония (23,31 г, 435,78 ммоль, 8,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Полученную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали дихлорметаном (6×100 мл). Фильтрат экстрагировали дихлорметаном (3×500 мл). Объединенные органические слои объединяли, промывали соевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]анилина (23 г, выход 88%) в виде светло-желтого твердого вещества.

13а. Синтез 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропил-2H-пиридазин-3-она

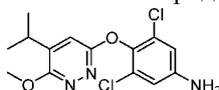


К раствору 3,6-дихлорпиридазина (50,00 г, 335,64 ммоль, 1,0 экв.) в H₂O (1,20 л) добавляли AgNO₃ (57,02 г, 335,64 ммоль, 1,0 экв.), изомаляновую кислоту (29,57 г, 335,64 ммоль, 1,0 экв.) порциями при комн. темп. в атмосфере воздуха, а затем перемешивали при 50°C в атмосфере азота. H₂SO₄ (98,76 г, 1006,9 ммоль, 3,0 экв.) добавляли порциями при 50°C и перемешивали при 60°C. Затем (NH₄)₂S₂O₈ (229,78 г, 1006,914 ммоль, 3,0 экв.) добавляли и перемешивали в течение 30 мин при 70°C в атмосфере азота. Смесь нейтрализовали до pH 9 раствором NaOH. Полученную смесь экстрагировали EA (3×1 л). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×1 л), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 3,6-дихлор-4-изопропилпиридазина (30 г, 47%) в виде светло-желтого масла.

К раствору 3,6-дихлор-4-изопропилпиридазина (20,00 г, 104,679 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (200 мл) порциями добавляли фенол, 4-амино-2,6-дихлор- (18,63 г, 104,68 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (58,16 г,

420,81 ммоль, 4,02 экв.) и CuI (11,96 г, 62,81 ммоль, 0,60 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Смесь подкисляли до pH 8 конц. HCl. Полученную смесь экстрагировали EA (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-изопропил-пиридазин-3-ил)окси]-анилина (17 г, 49%) в виде зеленого твердого вещества. К раствору 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-изопропилпиридазин-3-ил)окси]анилина (17,00 г, 51,111 ммоль, 1,0 экв.) в HOAc (200 мл) добавляли NaOAc (24,33 г, 178,89 ммоль, 3,50 экв.) порциями. Смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Смесь добавляли NaOH (12,27 г, 306,77 ммоль, 6,0 экв.) и MeOH (200 мл) порциями. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали EA (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропил-2H-пиридазин-3-она (11 г, 69%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

13b. Синтез 3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-метоксипиридазин-3-ил)окси]анилина



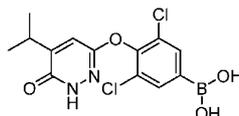
Смесь 3,6-дихлор-4-изопропилпиридазина (80,0 г, 419 ммоль, 1,00 экв.), 4-амино-2,6-дихлорфенола (74,5 г, 419 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (232 г, 1675 ммоль, 4,0 экв.) и CuI (47,9 г, 251 ммоль, 0,6 экв.) в ДМСО (800 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения до 25°C, затем раствор выливали в ледяную воду (3 л) и pH смеси доводили до 8 соляной кислотой (3н.). Полученную смесь экстрагировали EA (3×1 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×1 л), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюируя с соотношением петролейным эфиром к этилацетату (PE:EA), равным 5:1) с получением 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-изопропилпиридазин-3-ил)окси]анилина (35,0 г, выход 24%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 332 [M+H]⁺.

Смесь 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-изопропилпиридазин-3-ил)окси]-анилина (10,0 г, 30,1 ммоль, 1,00 экв.) и метоксида калия (21,1 г, 301 ммоль, 10,0 экв.) в MeOH (50 мл) перемешивали в течение 48 ч при 65°C. После охлаждения до 25°C значение pH смеси доводили до 6-7 с помощью соляной кислоты (1н.). Полученную смесь экстрагировали EA (3×500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюируя PE:EA 5:1) с получением 3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-метоксипиридазин-3-ил)окси]анилина (6,80 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества.

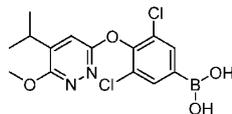
ЖХМС (ИЭР, m/z): 328 [M+H]⁺.

14a. Синтез 3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)окси]фенилбороновой кислоты



В 1000 мл круглодонную колбу загружали 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропил-2H-пиридазин-3-он (14,13 г, 44,98 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (200 мл). HCl (4,10 мл, 112,439 ммоль, 3 экв.) добавляли по каплям при 0°C. H₂O (100 мл) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли NaNO₂ (3,72 г, 53,971 ммоль, 1,20 экв.) и перемешивали в течение дополнительных 30 мин при 0°C. Добавляли тетрагидроксидоборан (40,32 г, 449,749 ммоль, 10,0 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Полученный раствор гасили водой (50 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×400 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала 3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)окси]фенилбороновую кислоту (6,3 г, 37%) в виде белого твердого вещества.

14b. Синтез 3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-метоксипиридазин-3-ил)окси]фенилбороновой кислоты



К перемешиваемой смеси 3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-метоксипиридазин-3-ил)окси]анилина (5,80 г, 17,7 ммоль, 1,00 экв.) и CuBr₂ (7,89 г, 35,3 ммоль, 2,00 экв.) в ACN (40 мл) добавляли трет-бутилнитрит (4,24 мл, 35,4 ммоль, 2,0 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 3 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюируя PE:EA

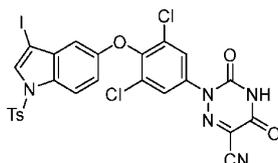
10:1) с получением 6-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропил-3-метоксипиридазина (3,50 г, выход 48%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 391 $[M+H]^+$.

Смесь 6-(4-бром-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропил-3-метоксипиридазина (1,00 г, 2,55 ммоль, 1,00 экв.), бис-(пинаколато)дибора (972 мг, 3,83 ммоль, 1,50 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (187 мг, 0,256 ммоль, 0,10 экв.) и KOAc (750 мг, 7,64 ммоль, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 90°C. После охлаждения до 25°C твердые вещества фильтровали и фильтр-прессную лепешку промывали EA (3×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией (колонка: силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 0,5% ТФУ) и В: ACN (20 до 95% в течение 20 мин) с получением 3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-метоксипиридазин-3-ил)окси]фенилбороновой кислоты (610 мг, выход 64%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 359 $[M+H]^+$.

15. Синтез 2-(3,5-дихлор-4-[[3-йод-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила

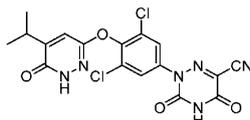


К раствору 3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]анилина (15,00 г, 33,532 ммоль, 1,0 экв.) в воде (700 мл), концентрированной соляной кислоты (336 мл) и уксусной кислоты (942 мл) добавляли нитрит натрия (4,86 г, 70,418 ммоль, 2,1 экв.) в воде (50 мл) по каплям при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Затем реакционную смесь быстро выливали к раствору этил-N-(2-цианоацетил)карбамата (7,85 г, 50,30 ммоль, 1,5 экв.) в воде (600 мл) и пиридине (336 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали водой (100 мл) и петролейным эфиром (200 мл), сушили при пониженном давлении с получением этил-(Z)-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)фенил)-гидразинилиден)ацетил)карбамата (18,4 г, выход 80%) в виде красного твердого вещества.

К раствору этил-(Z)-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (18,40 г, 29,95 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилацетамиде (300 мл) добавляли ацетат калия (11,76 г, 119,782 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч и гасили водой (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с получением 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (14 г, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества.

К перемешиваемому раствору 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (7,0 г, 12,32 ммоль, 1,0 экв.) и п-толуолсульфоновой кислоты (0,210 г, 1,232 ммоль, 0,1 экв.) в дихлорметане (300 мл) добавляли N-йодсукцинимид (4,16 г, 18,47 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 0°C и гасили водой (200 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл) и объединяли органические слои, промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (2×500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с получением 2-(3,5-дихлор-4-[[3-йод-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (5,30 г, выход 43%) в виде коричневого твердого вещества.

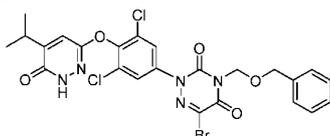
16. Синтез 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила



К раствору 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропил-2H-пиридазин-3-она (500 мг, 1,591 ммоль, 1,0 экв.) в HOAc (43,8 мл, 764,03 ммоль) и HCl (15,3 мл, 503,55 ммоль) добавляли $NaNO_2$ (230,59 мг, 3,34 ммоль, 2,1 экв.) в H_2O (33,4 мл) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C в атмосфере азота. Вышеуказанный раствор быстро выливали во вторую реакционную колбу, в которую помещали этил-N-(2-цианоацетил)карбамат (372,75 мг, 2,387 ммоль, 1,5 экв.) и H_2O (40,9 мл) в пиридине (20 мл) при 0°C. Полученную смесь выдерживали в течение 30 мин при 0°C. Осажденные твердое вещество собирали фильтрацией и промывали PE и H_2O (3×300 мл) с получением этил-N-[(Z)-циано(2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)окси]фенил)гидразин-1-илиден)карбонид]карбамата, который также может быть назван этил-(Z)-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-

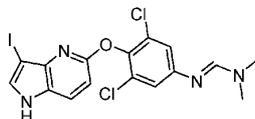
изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-гидразинилиден)ацетил)-карбаматом (наименование генерировали с помощью Chemdraw) (640 мг, 84%) в виде оранжевого твердого вещества. К раствору этил-N-[(Z)-циано-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]гидразин-1-илиден)карбонид]карбамата, который также может быть назван этил-(Z)-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси]фенил)гидразинилиден)ацетил)карбаматом (640,00 мг, 1,330 ммоль, 1,00 экв.), в DMA (13,36 мл) добавляли KOAc (261,01 мг, 2,660 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 120°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой. Полученную смесь экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (4×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали. Это привело к образованию 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (590 мг, 102%) в виде темно-оранжевого твердого вещества.

17. Синтез 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона



К раствору 3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенилбороновой кислоты (5,00 г, 11,663 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (200 мл) перемешивали при комн. темп. добавляли 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (4,37 г, 13,995 ммоль, 1,2 экв.), Cu(OAc)₂ (4,24 г, 23,326 ммоль, 2 экв.) и пиридин (1,85 г, 23,326 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комн. темп. в атмосфере кислорода, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка давала 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-1,2,4-триазин-3,5-дион (2,2 г, выход 28%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

18. Синтез (E)-N'-[3,5-дихлор-4-[(3-йод-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси]фенил]-N,N-диметилметанимидамида



В 8 мл сосуд загружали 6-хлор-2-метил-3-нитропиридин (20,00 г, 115,895 ммоль, 1,0 экв.), фенол, 4-амино-2,6-дихлор- (24,76 г, 139,07 ммоль, 1,2 экв.), K₂CO₃ (48,05 г, 347,69 ммоль, 3,0 экв.) и ДМФА (200 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь гасили водой (400 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3×500 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем и элюировали EA:PE (0-40% в течение 30 мин) с получением желаемого продукта 3,5-дихлор-4-[(6-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси]анилина (36,4 г, 91%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 314 [M+H]⁺.

К раствору 3,5-дихлор-4-[(6-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси]анилина (36,40 г, 115,88 ммоль, 1,0 экв.) и (диметоксиметил)диметиламина (33,14 г, 278,1 ммоль, 2,4 экв.) в диметилформамиде (400 мл) добавляли TEA (11,73 г, 115,9 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Смесь охлаждали до 60°C и концентрировали при пониженном давлении для удаления половины ДМФА. Полученный раствор пускали на следующую стадию без дополнительной обработки.

Раствор (E)-N'-[3,5-дихлор-4-[(6-((E)-2-(диметиламино)винил)-5-нитропиридин-2-ил)окси]фенил]-N,N-диметилформимидамида (49,17 г, 115,89 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (200 мл) и MeOH (400 мл) добавляли Pd/C (10,0 г, 93,967 ммоль, 0,81 экв.) и NaOAc (9,51 г, 115,89 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере водорода. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой целита и промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем и элюировали EA:PE (0-70% в течение 30 мин) с получением желаемого продукта (E)-N'-[3,5-дихлор-4-[1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-5-илокси]фенил]-N,N-диметилметанимидамида (21,5 г, 45%) в виде коричневого твердого вещества.

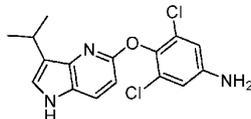
ЖХМС (ИЭР, m/z): 349 [M+H]⁺.

Раствор (E)-N'-[3,5-дихлор-4-[1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-5-илокси]фенил]-N,N-диметилметанимидамида (5,00 г, 14,32 ммоль, 1,0 экв.) и I₂ (4,00 г, 15,75 ммоль, 1,1 экв.) в диметилформамиде (50 мл) добавляли KOH (3,21 г, 57,27 ммоль, 4,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (80 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3×100 мл) и органи-

ческие слои объединяли, промывали соевым раствором (2×80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с PE:EA 5:1 с получением желаемого продукта (E)-N'-[3,5-дихлор-4-([3-йод-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси]фенил]-N,N-диметилметанимидамида (5,9 г, 78%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 475 [M+H]⁺.

19. Синтез 3,5-дихлор-4-([3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси]анилина



К раствору (E)-N'-[3,5-дихлор-4-([3-йод-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси]фенил]-N,N-диметилметанимидамида (3,0 г, 6,31 ммоль, 1,0 экв.), K₃PO₄ (2,01 г, 9,471 ммоль, 1,5 экв.) и 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорида (0,410 г, 0,631 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (75 мл) и H₂O (15 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (4,24 г, 25,26 ммоль, 4,0 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3×150 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колонкой и элюировали EA:PE (0-50% в течение 30 мин) с получением желаемого продукта (E)-N'-[3,5-дихлор-4-([3-(проп-1-ен-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси]фенил]-N,N-диметилметанимидамида (430 мг, 14%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 389 [M+H]⁺.

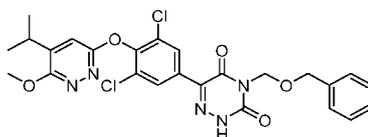
К раствору (E)-N-(3,5-дихлор-4-([3-(проп-1-ен-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси]фенил)-N,N-диметилметанимидамида (400,0 мг, 1,028 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (25 мл) добавляли Pd/C (250,0 мг, 2,349 ммоль, 2,3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через слой целита и промывали MeOH (20 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (E)-N'-[3,5-дихлор-4-([3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси]фенил]-N,N-диметилметанимидамида (380 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 391 [M+H]⁺.

К раствору (E)-N'-[3,5-дихлор-4-([3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси]фенил]-N,N-диметилметанимидамида (380,0 мг, 0,97 ммоль, 1,0 экв.) в этиловом спирте (25 мл) добавляли этилендиамин (262,6 мг, 4,37 ммоль, 4,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 3,5-дихлор-4-([3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)окси]анилина (350 мг, неочищенный) в виде желтого полутвердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 336 [M+H]⁺.

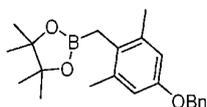
20. Синтез 4-[(бензилокси)метил]-6-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-метоксипиридазин-3-ил)окси]-фенил]-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона



Смесь 3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-метоксипиридазин-3-ил)окси]фенилбороновой кислоты (400 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв.), 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона (398 мг, 1,28 ммоль, 1,15 экв.), PdAmphos(Cl)₂ (79,3 мг, 0,112 ммоль, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (713 мг, 3,36 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл)/воде (0,8 мл) перемешивали в течение 2 ч при 90°C. После охлаждения до 25°C твердые вещества фильтровали и фильтр-прессную лепешку промывали EA (3×15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюируя PE:EA 1:1) с получением 4-[(бензилокси)метил]-6-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-метоксипиридазин-3-ил)окси]фенил]-2H-1,2,4-триазин-3,5-диона (190 мг, выход 30%) в виде светлого желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 544 [M+H]⁺.

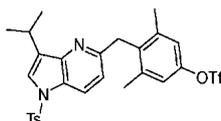
21. Методики синтеза 2-(4-(бензилокси)-2,6-диметилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана:



К раствору 5-бензилокси-2-бром-1,3-диметилбензола (1 г, 3,43 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-

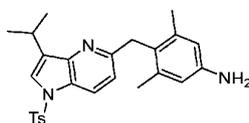
[(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил]-1,3,2-диоксаборолана (1,84 г, 6,87 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 8н. водн. КОН (858,57 мкл, 6,86 ммоль) с последующим добавлением Pd[P(трет-Бу)₃]₂ (87,75 мг, 171,71 мкмоль) при комн. темп. (~15°C) под защитой в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при 30°C в течение 18 ч. ТСХ (РЕ:ЕА 10:1, проявленная I₂) показала, что бромид полностью поглощен, и образовались два новых пятна. Смесь разбавляли водой (40 мл), экстрагировали этилацетатом (50×2 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Элюент 0-2% этилацетата/петролейного эфира) с получением желаемого 2-(4-(бензилокси)-2,6-диметилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (870 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

22. Синтез [4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]трифторметансульфоната



К раствору 5-бром-3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридина (1,0 г, 2,54 ммоль, 1 экв.) и 2-[(4-бензилокси-2,6-диметилфенил)метил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,79 г, 5,09 ммоль, 2 экв.) в диоксане (30 мл) и H₂O (6 мл) добавляли дихлорпалладий; трис-о-толилфосфан (299,79 мг, 381,39 мкмоль, 0,15 экв.) и K₃PO₄ (1,62 г, 7,63 ммоль, 3 экв.) при 20°C под защитой в атмосфере N₂. Затем полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч в атмосфере N₂. Объединенную смесь (объединенную с загрузкой 300 мг) разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали ЕА (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Этилацетат в петролейном эфире = 0-10%) с получением 5-[(4-бензилокси-2,6-диметилфенил)метил]-3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридина (1,36 г, 2,44 ммоль, выход 74%, чистота 96,5%) в виде желтого твердого вещества. К раствору 5-[(4-бензилокси-2,6-диметилфенил)метил]-3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридина (1,36 г, 2,52 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли Pd-C (10%, 1,07 г) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H₂. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунтов/кв. дюйм) при 35°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением 4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметил-фенола (1 г, 2,23 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества. К раствору 4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметил-фенола (1 г, 2,23 ммоль, 1 экв.) и пиридина (440,84 мг, 5,57 ммоль, 2,5 экв.) в ДХМ (25 мл) при 0°C медленно добавляли по каплям Tf₂O (754,76 мг, 2,68 ммоль, 441,38 мкл, 1,2 экв.). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между H₂O (30 мл) и ДХМ (30 мл). Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором (10 мл×3), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением [4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]трифторметансульфоната (1,25 г, 2,15 ммоль, выход 97%) в виде бесцветной смолы.

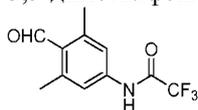
23. Синтез 4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметил-анилина:



К раствору [4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]трифторметансульфоната (300 мг, 516,67 мкмоль, 1 экв.) и трет-бутилкарбамата (121,05 мг, 1,03 ммоль, 2 экв.) в диоксане (8 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (47,31 мг, 51,67 мкмоль, 0,1 экв.), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)дифенилфосфан (59,79 мг, 103,33 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (505,03 мг, 1,55 ммоль, 3 экв.) при 20°C под защитой в атмосфере N₂. Затем полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч в атмосфере N₂. ЖХМС показал, что реакция завершилась. Смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали ЕА (50×3 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Этилацетат в петролейном эфире = 0-10%) с получением трет-бутил-N-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]карбамата (200 мг, 350,19 мкмоль, выход 68%, чистота 95,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. К раствору

трет-бутил-N-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]карбамата (170 мг, 310,39 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли 4 M HCl газа в MeOH (8 мл) при 20°C. Затем полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. MeOH удаляли при пониженном давлении, и остаток разделяли между EA (50 мл) и H₂O (50 мл). EA фазу снова промывали H₂O (50 мл). Объединенные водные слои доводили до pH 7-8 насыщ. водн. NaHCO₃, затем экстрагировали EA (50×2 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметиланилина (120 мг, 261,40 мкмоль, выход 84%, чистота 97,5%) в виде светло-желтого твердого вещества.

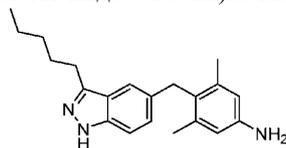
24. Синтез 2,2,2-трифтор-N-(4-формил-3,5-диметилфенил)ацетамида



Трифторуксусный ангидрид (2 экв., 5,63 мл) добавляли к раствору 4-йод-3,5-диметиланилина (1 экв., 5 г, 20,24 ммоль) в безводном ДХМ (150 мл) в атмосфере N₂ при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 ч. К реакционной смеси добавляли воду (200 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ) с получением 2,2,2-трифтор-N-(4-йод-3,5-диметилфенил)ацетамида (6,35 г, 91%) в виде белого твердого вещества.

Безводный ТГФ (35 мл) добавляли к смеси 2,2,2-трифтор-N-(4-йод-3,5-диметилфенил)ацетамида (1 экв., 2,40 г, 7 ммоль) и NaN (60% (1,5 экв., 420 мг) в атмосфере N₂ при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч, затем охлаждали до -78°C и трет-БуLi (2,4 экв., 9,88 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 40 мин. Затем безводный ДМФА (5 экв., 2,71 мл) добавляли и реакционную смесь дополнительно перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гидролизовали насыщ. водн. NH₄Cl (5 мл), выливали в ДХМ (250 мл) и промывали 4 раза соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь перекристаллизовывали из горячего EtOH с получением 2,2,2-трифтор-N-(4-формил-3,5-диметилфенил)ацетамида (317 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества. Супернатант перекристаллизовывали из горячего толуола с получением еще порции 2,2,2-трифтор-N-(4-формил-3,5-диметилфенил)ацетамида (909 мг, 53%) в виде светло-желтого твердого вещества.

25. Синтез 3,5-диметил-4-((3-пентил-1H-индазол-5-ил)метил)анилина

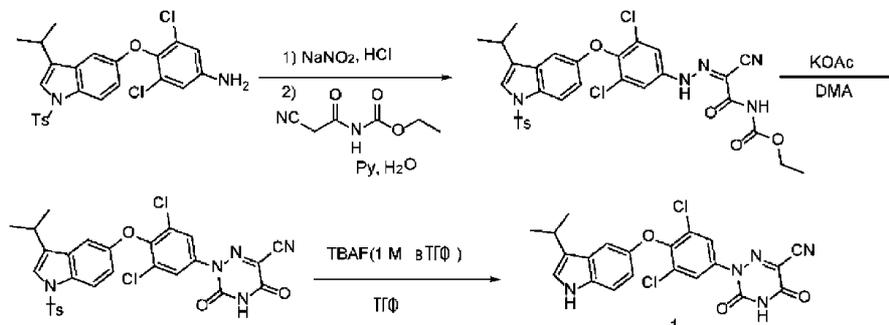


Безводный ТГФ (8,3 мл) добавляли к смеси 5-бром-3-пентил-1H-индазола (1 экв., 668 мг, 2,5 ммоль) и NaN (60% (1,5 экв., 150 мг) при 0°C, в атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до -78°C и n-BuLi (1,5 экв., 2,34 мл), добавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Затем раствор 2,2,2-трифтор-N-(4-формил-3,5-диметилфенил)ацетамида (1 экв., 613 мг) в безводном ТГФ (8,3 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси при -78°C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при данной температуре в течение 1,75 ч и окончательно гидролизовали насыщ. водн. NH₄Cl (5 мл), выливали в ДХМ (100 мл) и промывали 3 раза водой. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 20 до 40% EA в циклогексане) с получением 2,2,2-трифтор-N-(4-(гидрокси(3-пентил-1H-индазол-5-ил)метил)-3,5-диметилфенил)ацетамида (317 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. Раствор Et₃SiH (6 экв., 0,71 мл) в безводном ДХМ (20 мл) с последующим добавлением раствора TMSOTf (0,075 экв., 0,01 мл) в безводном ДХМ (7 мл) по каплям добавляли раствор 2,2,2-трифтор-N-(4-(гидрокси(3-пентил-1H-индазол-5-ил)метил)-3,5-диметилфенил)ацетамида (1 экв., 317 мг, 0,73 ммоль) в безводном ДХМ (7 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, в этот момент ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при 25°C. Через 19 ч еще Et₃SiH (6 экв., 0,71 мл) и TMSOTf (0,075 экв., 0,01 мл) добавляли и реакционную смесь дополнительно перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO₃ (20 мл), и водную фазу экстрагировали 3 раза ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (150 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 0 до 30% EA в циклогексане) с получением N-(3,5-диметил-4-((3-пентил-1H-индазол-5-ил)метил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (144 мг, 47%) в виде белого твердого вещества.

NaOH (4 экв., 54 мг) добавляли к раствору N-(3,5-диметил-4-((3-пентил-1H-индазол-5-ил)метил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (1 экв., 141 мг, 0,34 ммоль) в MeOH (7 мл) и воде (1,4 мл) в атмосфере

N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 90 ч. Затем реакционную смесь гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали ДХМ (3×20 мл) и объединяли органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха с получением 3,5-диметил-4-((3-пентил-1H-индазол-5-ил)метил)анилина (105 мг, 97%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Пример 1. Синтез соединения 1



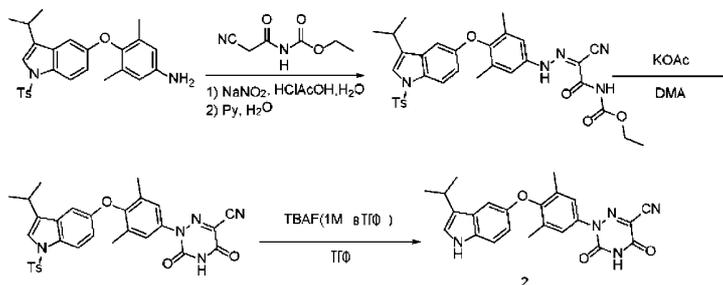
К перемешиваемому раствору 3,5-дихлор-4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]метил]анилина (1,11 г, 2,277 ммоль, 1,00 экв.) в HCl (21,90 мл), $HOAc$ (62,50 мл) и H_2O (47,68 мл) добавляли $NaNO_2$ (0,32 г, 4,566 ммоль, 2 экв.) в H_2O (4,2 мл) по каплям в течение 1 ч при 0°C. Во вторую реакционную колбу помещали этил-N-(2-цианоацетил)карбамат (0,53 г, 3,424 ммоль, 1,5 экв.) в H_2O (58,41 мл) и пиридине (22,35 мл) в течение 10 мин при 0°C. Вышеуказанный раствор быстро выливали во вторую реакционную колбу в течение 30 мин при 0°C. Осажденные твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой и PE. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это привело к образованию этил-N-[(Z)-циано[2-(3,5-дихлор-4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]метил]фенил)гидразин-1-илиден]карбонил]карбамата, который также может быть назван этил-(Z)-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-изопропил-1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбаматом, в виде красного твердого вещества. К перемешиваемому раствору этил-N-[(Z)-циано[2-(3,5-дихлор-4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]фенил)гидразин-1-илиден]карбонил]карбамата, который также может быть назван этил-(Z)-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-изопропил-1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамат (1,16 г, 1,773 ммоль, 1,00 экв.) в DMA (20,00 мл) добавляли KOAc (0,35 г, 3,546 ммоль, 2 экв.) порциями при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 120°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) при комн. темп.

Осажденные твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой (3×10 мл). Твердое вещество сушили в течение ночи при комн. темп. с получением 2-(3,5-дихлор-4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (521,2 мг, 45%) в виде красного твердого вещества.

К перемешиваемому раствору 2-(3,5-дихлор-4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (521,20 мг, 0,854 ммоль, 1,00 экв.) в THF (20,00 мл) добавляли TBAF (20 мл) порциями при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при 65°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили H_2O . Полученную смесь экстрагировали EA, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH 16:1) с получением неочищенного продукта (200 мг). Неочищенный продукт (200 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (11,5 мг, 3%, соединение 1) в виде желтого твердого вещества.

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 10,67-10,60 (м, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,30 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,82 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 2,94 (п, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,18 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 2. Синтез соединения 2

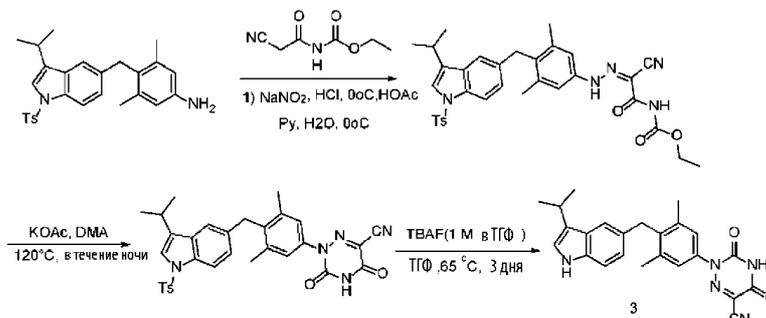


В 100 мл трехгорлую круглодонную колбу, поддерживая в инертной атмосфере азота, загружали 4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметиланилин (450,00 мг, 1,003 ммоль, 1,00 экв.) в конц. HCl (9,60 мл), AcOH (27,40 мл) и H₂O (20,9 мл). К перемешиваемому раствору добавляли NaNO₂ (145,35 мг, 2,107 ммоль, 2,1 экв.) в H₂O (1,8 мл) и по каплям в течение 45 мин при 0°C. Во вторую реакционную колбу помещали метил-N-(2-цианоацетил)карбамат (213,85 мг, 1,505 ммоль, 1,50 экв.) в H₂O (25,6 мл) и пиридине (9,80 мл) в течение 10 мин при 0°C. Вышеуказанный раствор быстро выливали во вторую реакционную колбу в течение 30 мин при 0°C. Осажденные твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой и PE. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это привело к образованию этил-N-[(Z)-циано[2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)гидразин-1-илиден]карбонил]карбаматом, который также может быть назван этил-(Z)-(2-циано-2-(2-(4-((3-изопропил-1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)-3,5-диметилфенил)гидразинилиден)ацетил)карбаматом в виде красного твердого вещества. К перемешиваемому раствору этил-N-[(Z)-циано[2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)гидразин-1-илиден]карбамата, который также может быть назван этил-(Z)-(2-циано-2-(2-(4-((3-изопропил-1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)-3,5-диметилфенил)гидразинилиден)ацетил)карбаматом (наименование генерировали с помощью Chemdraw) (560,0 мг, 0,910 ммоль, 1,00 экв.) в DMA (10,00 мл) добавляли KOAc (178,52 мг, 1,819 ммоль, 2,0 экв.) порциями при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 120°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) при комн. темп. Полученную смесь экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (350 мг, 56%) в виде красного твердого вещества.

К перемешиваемому раствору 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (330,00 мг, 1 экв.) в ТГФ добавляли TBAF (1 М в ТГФ) (8,00 мл) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при 65°C. Полученную смесь разбавляли водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка позволила получить 2-[4-[(3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси]-3,5-диметилфенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (132,3 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10,66 (с, 1H), 7,29-7,20 (м, 3H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 2,94 (п, J=6,9 Гц, 1H), 2,10 (с, 6H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 3. Синтез соединения 3



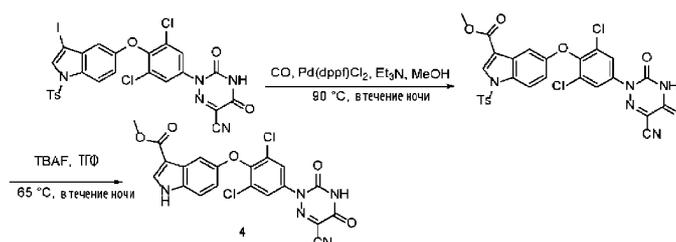
В первой реакционной колбе к раствору 4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]метил]-3,5-диметиланилина (480,00 мг, 1,075 ммоль, 1,00 экв.) в концентрированной HCl (9,60 мл), HOAc (28,80 мл) и H₂O (22,4 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при 0°C, добавляли NaNO₂ (155,72 мг, 2,257 ммоль, 2,1 экв.) в H₂O (22,4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при 0°C. Во второй реакционной колбе раствор этил-N-(2-цианоацетил)карбамата (251,72 мг, 1,612 ммоль, 1,50 экв.) в H₂O (27,2 мл) и пиридине (9,60 мл) перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Содержимое первой реакционной колбы быстро перелили во вторую реакционную колбу, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Осажденные твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой (3×50 мл) и PE (3×50 мл). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт выделяли в виде желтого твердого вещества, 520 мг, чистота 80%, выход 63%. К раствору этил-N-[(Z)-циано[2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил)гидразин-1-илиден]-карбонил]карбамата, который также может быть назван этил-(Z)-(2-циано-2-(2-(4-((3-изопропил-1-тозил-1H-индол-5-ил)метил)-3,5-диметилфенил)гидразинилиден)ацетил)-карбаматом (350,00 мг, 0,570 ммоль, 1,0 экв.) в DMA (8,0 мл) перемешивали при комн. темп. добавляли KOAc (111,94 мг, 1,141 ммоль, 2,0 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) при комн. темп. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрацией и промывали

вали водой (3×10 мл). Твердое вещество сушили в вакууме в течение 2 ч при 60°C с получением 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила. Желаемый продукт выделяли в виде темно-оранжевого твердого вещества, 250 мг, чистота 80%, выход 62%. К раствору 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (200,00 мг, 0,352 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) перемешивали в атмосфере азота при 0°C добавляли ТВАФ (10,57 мл, 10,570 ммоль, 30,00 экв., 1 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Образец очищали с получением 2-(4-((3-изопропил-1Н-индол-5-ил)метил)-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (соединение 3, 29,7 мг, чистота 99%, выход 20%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 13,00 (шир., 1Н), 10,63 (с, 1Н), 7,19-7,22 (м, 2Н), 7,14 (с, 2Н), 7,01 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 6,68-6,71 (м, 1Н), 4,11 (с, 2Н), 3,00-3,04 (м, 1Н), 2,27 (с, 6Н), 1,24-1,25 (м, 6Н).

Пример 4. Синтез соединения 4

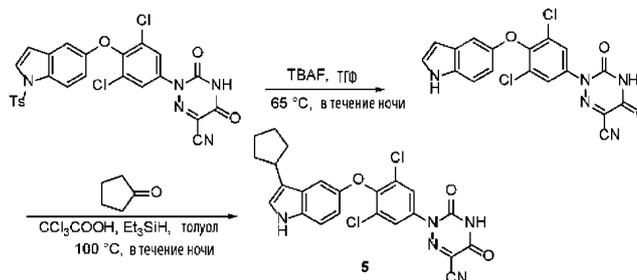


В 50 мл автоклав загружали 2-(3,5-дихлор-4-[[3-йод-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (1,00 г, 1,44 ммоль, 1,00 экв.), дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) (0,11 г, 0,144 ммоль, 0,10 экв.), триэтиламин (0,44 г, 4,32 ммоль, 3,00 экв.), метанол (10 мл).

Содержимое автоклава помещали в атмосферу оксида углерода (30 атм.). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C. Катализатор отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с получением 500 мг (выход 67%) метил-5-[2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-3-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. В 40 мл сосуд загружали метил-5-[2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-3-карбоксилат (400 мг, 0,639 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (5 мл), фторид тетрабутиламмония (6,39 мл, 1 М в тетрагидрофуране, 6,39 ммоль, 10,0 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с получением 30,4 мг (выход 15%) метил-5-[2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-1Н-индол-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: 7,97 (с, 1Н), 7,80 (с, 2Н), 7,41-7,44 (м, 2Н), 6,88-6,92 (м, 1Н), 3,84 (с, 3Н).

Пример 5. Синтез соединения 5



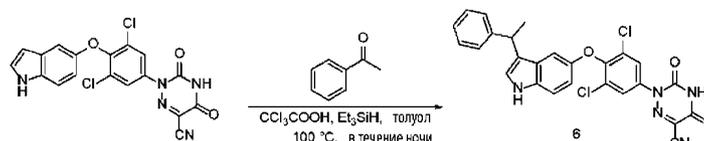
В 250 мл круглодонную колбу загружали 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (1,00 г, 1,759 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (20 мл), фторид тетрабутиламмония (52,78 мл, 1 М в тетрагидрофуране, 52,78 ммоль, 30,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C, а затем гасили водой (150 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетат (3×200 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с получением 500 мг (69% выход) 2-[3,5-дихлор-4-(1Н-индол-5-илокси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде желтого твердого вещества.

К раствору 2-[3,5-дихлор-4-(1Н-индол-5-илокси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-

карбонитрила (300 мг, 0,724 ммоль, 1,00 экв.), трихлоруксусной кислоты (355 мг, 2,17 ммоль, 3,00 экв.) и триэтилсилана (337 мг, 2,90 ммоль, 4,0 экв.) в толуоле (10 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при 100°C, добавляли циклопентанон (366 мг, 4,35 ммоль, 6,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и концентрировали при пониженном давлении. Очистка приводила к образованию 20,2 мг (выход 6%) 2-[3,5-дихлор-4-[(3-циклопентил-1H-индол-5-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 10,77 (с, 1H), 7,81 (с, 2H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,13 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,90 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,64-6,68 (м, 1H), 3,06-3,14 (м, 1H), 1,99-2,03 (м, 2H), 1,60-1,78 (м, 6H).

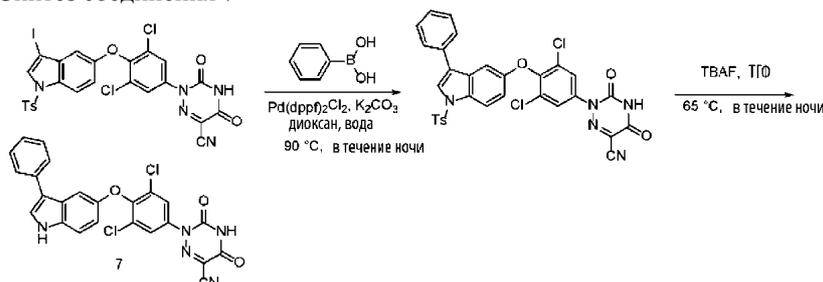
Пример 6. Синтез соединения 6



В 50-мл круглодонную колбу загружали 2-[3,5-дихлор-4-(1H-индол-5-илокси)фенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (300 мг, 0,724 ммоль, 1,00 экв.), трихлоруксусную кислоту (355 мг, 2,17 ммоль, 3,00 экв.), толуол (10,00 мл), триэтилсилан (504,10 мг, 4,35 ммоль, 6,00 экв.) в атмосфере азота. Ацетофенон (261 мг, 2,17 ммоль, 3,00 экв.) добавляли при 100°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала 63,2 мг (выход 17%) 2-(3,5-дихлор-4-[[3-(1-фенилэтил)-1H-индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрил в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 10,88 (с, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,21-7,29 (м, 2H), 7,13-7,21 (м, 4H), 7,06-7,11 (м, 1H), 6,63-6,67 (м, 1H), 6,38-6,39 (м, 1H), 4,11-4,18 (м, 1H), 1,56-1,59 (м, 3H).

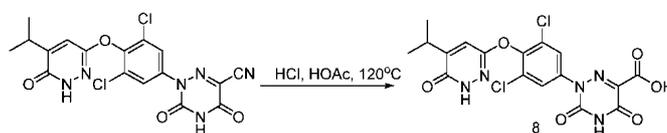
Пример 7. Синтез соединения 7



К перемешиваемому раствору 2-(3,5-дихлор-4-[[3-йод-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (400 мг, 0,576 ммоль, 1,00 экв.) и фенилбороновой кислоты (91,3 мг, 0,749 ммоль, 1,30 экв.) в диоксане (4 мл) и воде (0,8 мл) добавляли дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]палладий(II) (42,2 мг, 0,0580 ммоль, 0,10 экв.) и карбонат калия (238,88 мг, 1,728 ммоль, 3,00 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с получением 170 мг (выход 42%) 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)-3-фенилиндол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде светло-коричневого твердого вещества. К перемешиваемому раствору 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)-3-фенилиндол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (160 мг, 0,248 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли фторида трет-бутиламмония (4,96 мл, 1 М в тетрагидрофуране, 4,96 ммоль, 20,00 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединяли органические слои, промывали соевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очистка давала 2-[3,5-дихлор-4-[(3-фенил-1H-индол-5-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (соединение 7, 39 мг, 32%) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: 7,78 (с, 2H), 7,50-7,56 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,35-7,41 (м, 3H), 7,18-7,23 (м, 2H), 6,81-6,84 (м, 1H).

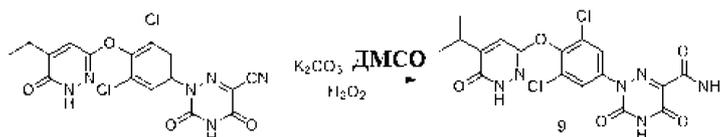
Пример 8. Синтез соединения 8



К раствору 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (200,00 мг, 0,460 ммоль, 1,00 экв.) в НОАс (4,43 мл, 0,074 ммоль, 0,16 экв.) добавляли НСl (2,00 мл, 0,055 ммоль, 0,12 экв.) порциями при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C в атмосфере азота. Неочищенный продукт (160 мг) очищали с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (78,3 мг, 38%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д.: 13,82 (с, 1Н), 12,70 (с, 1Н), 12,19 (с, 1Н), 7,82 (с, 2Н), 7,44 (с, 1Н), 3,05 (п, J=6,8 Гц, 1Н), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

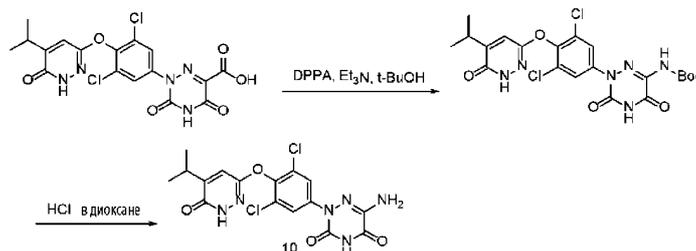
Пример 9. Синтез соединения 9



К раствору 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (200,00 мг, 0,460 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли K₂CO₃ (190,53 мг, 1,379 ммоль, 3,00 экв.) и H₂O₂ (2 мл, 30% в воде) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комн. темп. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na₂S₂O₃ при комн. темп. И концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии в следующих условиях (колонка, С18; подвижная фаза, АСН в воде, градиент от 10 до 80% за 30 мин) с получением неочищенного продукта (150 мг), который затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20 до 33% В за 9 мин) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоамида (112,1 мг, 54%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,76 (с, 1Н), 12,20 (с, 1Н), 8,14 (шир., 1Н), 7,85-7,90 (м, 3Н), 7,44 (с, 1Н), 3,05 (п, J=6,8 Гц, 1Н), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 6Н).

Пример 10. Синтез соединения 10



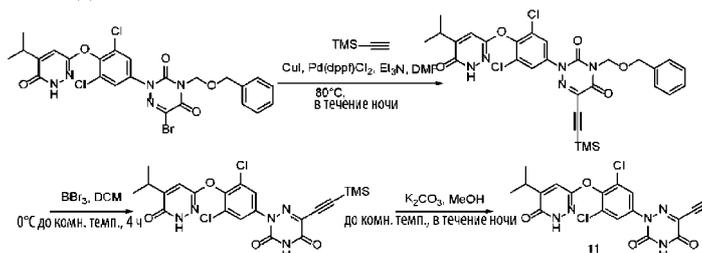
К раствору 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (200,00 мг, 0,440 ммоль, 1,00 экв.) в t-BuOH (20,00 мл, 210,465 ммоль) добавляли DPPA (375,64 мг, 1,365 ммоль, 3,10 экв.) и Et₃N (138,12 мг, 1,365 ммоль, 3,10 экв.) порциями при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при 85°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (100 мл), а затем промывали NH₄Cl (4×200 мл), NaHCO₃ и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали CH₂Cl₂:MeOH (50:1), с получением трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)-карбамата (110 мг, 48%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 525 [M+H]⁺.

Раствор трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)карбамата (90,0 мг, 1 экв.) в 4н. НСl в 1,4-диоксане (5,00 мл) перемешивали в течение ночи при комн. темп. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт (70 мг) очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: XBridge Prep OBD C18, подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: АСН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 10 до 40 В за 8 мин) с получением 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (18,8 мг, 26%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,26 (с, 1Н), 12,18 (с, 1Н), 7,85 (с, 2Н), 7,41 (с, 1Н), 6,45 (с, 2Н), 2,95-3,10 (м, 1Н), 1,19 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

Пример 11. Синтез соединения 11

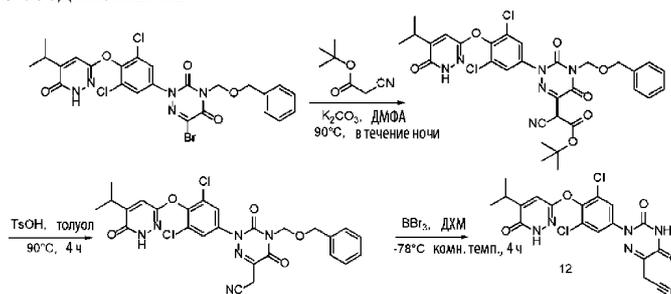


К перемешиваемому раствору 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (430,00 мг, 0,706 ммоль, 1,00 экв.) и триметилсилилацетилена (207,96 мг, 2,117 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли CuI (26,88 мг, 0,141 ммоль, 0,20 экв.), Et₃N (214,25 мг, 2,117 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (103,28 мг, 0,141 ммоль, 0,20 экв.) порциями при комн. темп. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-[2-(триметилсилил)этинил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (260 мг, 52%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

К перемешиваемому раствору 4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-[2-(триметилсилил)этинил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (240,00 мг, 0,383 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли BBr₃ (383,84 мг, 1,532 ммоль, 4,00 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. и гасили MeOH (5 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 100 мг (неочищенный) 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-[2-(триметилсилил)этинил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде светло-коричневого твердого вещества. К раствору 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-[2-(триметилсилил)этинил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (100,00 мг, 0,197 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли K₂CO₃ (109,16 мг, 0,790 ммоль, 4,00 экв.) перемешивали при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очистка давала 19,4 мг (выход 22%) 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-этинил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,75 (с, 1H), 12,23 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 4,70 (с, 1H), 3,03-3,10 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 12. Синтез соединения 12



К раствору 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (300,00 мг, 0,492 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-2-цианоацетата (208,54 мг, 1,477 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (5,00 мл), перемешиваемому при комн. темп., добавляли K₂CO₃ (272,21 мг, 1,970 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь гасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с получением 190 мг (чистота 95%) трет-бутил-2-[4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]-2-цианоацетата (190 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества.

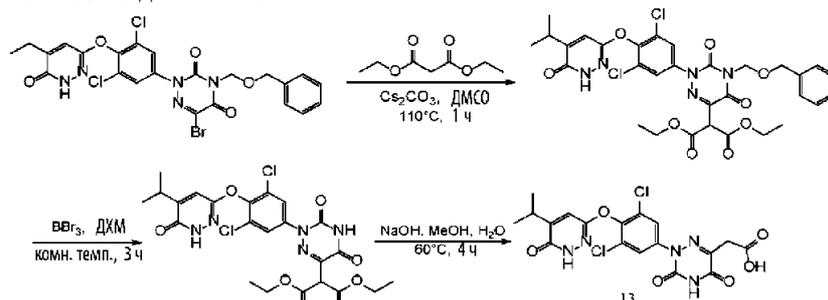
В 50-мл круглодонную колбу загружали трет-бутил-2-[4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]-2-цианоацетат (190,00 мг, 0,284 ммоль, 1,00 экв.), TsOH (24,43 мг, 0,142 ммоль, 0,5 экв.) и толуол (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 90°C и гасили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×30 мл),

сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 190 мг неочищенного (чистота 70%) 2-[4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]ацетонитрила (190 мг, выход 82%) в виде желтого масла.

К раствору 2-[4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]ацетонитрила (190,00 мг, 0,334 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при -78°C , добавляли BBr_3 (501,57 мг, 2,002 ммоль, 6,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка давала 24,9 мг (выход 16%) 2-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)ацетонитрила в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,71 (с, 1Н), 12,20 (с, 1Н), 7,81 (с, 2Н), 7,46 (с, 1Н), 4,05 (с, 2Н), 3,03-3,07 (м, 1Н), 1,11-1,31 (м, 6Н).

Пример 13. Синтез соединения 13



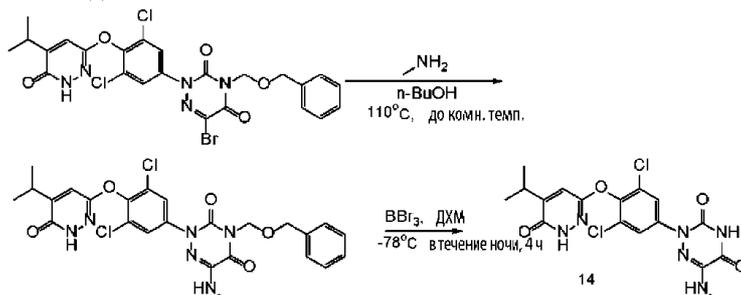
К раствору 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (350,00 мг, 0,574 ммоль, 1,00 экв.) и диэтилмалоната (184,02 мг, 1,149 ммоль, 2,00 экв.) в ДМСО (5 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при комн. темп., добавляли Cs_2CO_3 (561,52 мг, 1,723 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (50 мл) и получали суспензию с силикагелем 100-200 меш (2 г). Образец очищали и желаемый продукт выделяли в виде желтого масла, 270 мг, чистота 90%, выход 61%.

К раствору 1,3-диэтил-2-[4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]пропандиоата (250,00 мг, 0,363 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) перемешивали в атмосфере азота при 0°C добавляли BBr_3 (363,86 мг, 1,452 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (15 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Дальнейшей очистки этого материала не проводили. Неочищенный продукт выделяли в виде желтого твердого вещества, 210 мг, чистота 70%, выход 71%.

К раствору 1,3-диэтил-2-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)пропандиоата (210,00 мг, 0,369 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (5,00 мл) и H_2O (1,00 мл), перемешиваемому при комн. темп., добавляли NaOH (147,78 мг, 3,695 ммоль, 10,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Значение рН смеси доводили до $\sim 5-6$ с помощью соляной кислоты (1 М). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл) сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с получением 2-(2-(3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси]фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-ил)уксусной кислоты. Желаемый продукт выделяли в виде белого твердого вещества (54,0 мг, чистота 99,5%, выход 31%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7,82 (с, 1Н), 7,44 (с, 1Н), 3,44 (с, 2Н), 3,01-3,10 (м, 1Н), 1,19-1,24 (м, 6Н).

Пример 14. Синтез соединения 14

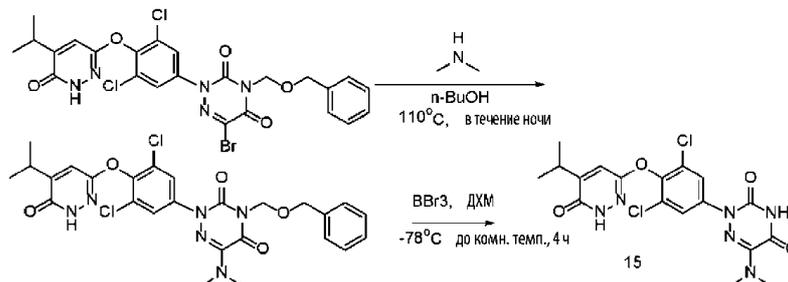


К перемешиваемому раствору 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (400,00 мг, 0,657 ммоль, 1,00 экв.) в n-BuOH (5 мл) добавляли метиламин (3,3 мл, 6,565 ммоль, 10,00 экв., 2 М в ТГФ) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с получением 220 мг (выход 53%) 4-[(бензилокси)-метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-(диметиламино)-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде светлого твердого вещества.

К перемешиваемому раствору 4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-(метиламино)-1,2,4-триазин-3,5-диона (400,00 мг, 0,715 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ добавляли VBr₃ (716,55 мг, 2,860 ммоль, 4,00 экв.) при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка давала 86,9 мг (выход 54%) 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-(метиламино)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,99 (с, 1Н), 12,23 (с, 1Н), 8,82 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 8,16 (с, 2Н), 7,42 (с, 1Н), 3,03-3,08 (м, 1Н), 2,79 (д, J=4,8 Гц, 3Н), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

Пример 15. Синтез соединения 15



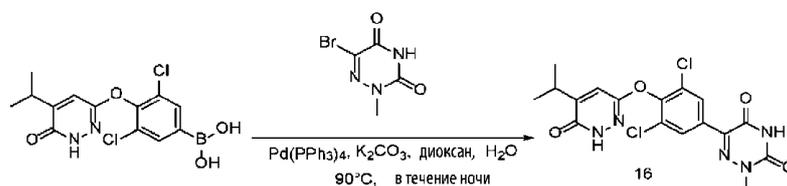
В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-[(бензилокси)метил]-6-бром-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-1,2,4-триазин-3,5-дион (400,00 мг, 0,657 ммоль, 1,00 экв.) в n-BuOH (8 мл) и диметилаmine (3,3 мл, 6,565 ммоль, 10,00 экв., 2 М в ТГФ) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с получением 170 мг (выход 41%) 4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-(диметиламино)-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде светло-розового твердого вещества.

В 50-мл круглодонную колбу загружали 4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-(диметил-амино)-1,2,4-триазин-3,5-дион (160,00 мг, 0,279 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10,00 мл). VBr₃ (279,61 мг, 1,116 ммоль, 4,00 экв.) добавляли при -78°C. Полученный раствор перемешивали 4 ч при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка давала 54,3 мг (выход 42%) 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-(диметиламино)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 7,91 (с, 2Н), 7,43 (с, 1Н), 3,03-3,10 (м, 1Н), 2,99 (д, J=8,1 Гц, 6Н), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

Пример 16. Синтез соединений 16 и 23.

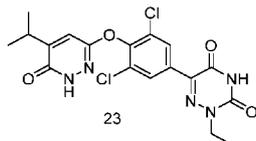
Соединение 16



К перемешиваемой смеси 3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил-бороновой кислоты (250,00 мг, 0,729 ммоль, 1,00 экв.), 6-бром-2-метил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (180,19 мг, 0,875 ммоль, 1,20 экв.), K_2CO_3 (201,48 мг, 1,458 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (168,46 мг, 0,146 ммоль, 0,20 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при $90^\circ C$ в атмосфере азота. Реакционный раствор гасили водой (15 мл) и экстрагировали ЕА (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с ЕА:РЕ 1:5 и MeCN (5 мл), промывали эфиром (5 мл) с получением желаемого продукта 6-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-2-метил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (103,8 мг, 34%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 12,45 (шир., 1H), 12,21 (с, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,43 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,11-2,97 (м, 1H), 1,20 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

Соединение 23

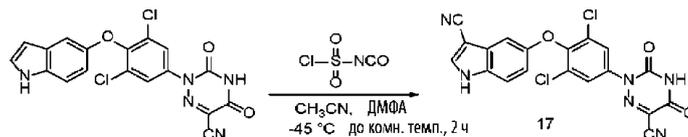


Соединение 23 получали аналогично тому, как было описано для соединения 16, используя 6-бром-2-этил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион вместо 6-бром-2-метил-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 12,39 (с, 1H), 12,18 (с, 1H), 8,09 (с, 2H), 7,40-7,41 (м, 1H), 3,95-4,03 (м, 2H), 3,00-3,07 (м, 1H), 1,28 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,28 (т, $J=6,9$ Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 438 $[M+H]^+$.

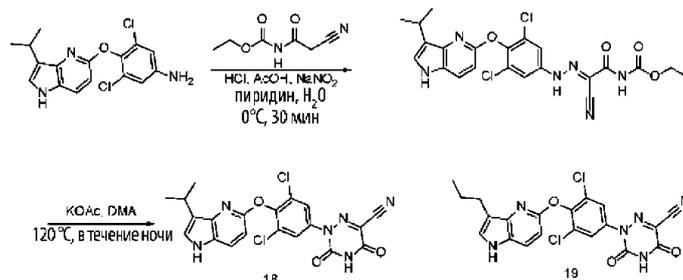
Пример 17. Синтез соединения 17



К раствору 2-[3,5-дихлор-4-(1Н-индол-5-илокси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (250,0 мг, 0,604 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (4 мл) добавляли по каплям хлорсульфонизиоцианат (102,5 мг, 0,724 ммоль, 1,2 экв.) в ацетонитриле (0,4 мл) при $-45^\circ C$ в атмосфере азота. В процессе добавления образовывался мелкодисперсный осадок. Смесь перемешивали при $-45^\circ C$ в атмосфере азота в течение 10 мин, N,N -диметилформамид (4 мл) затем медленно добавляли, смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды/льда (10 мл) при $0^\circ C$. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×10 мл), насыщенным $NaHCO_3$ и соевым раствором, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали препаративной ТСХ с дихлорметаном:метанолом (12:1) с получением неочищенного продукта (160 мг). Неочищенный продукт (160 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (Колонка: колонка Kinetex EVO C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% ТФУ), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 50 до 50% В за 8 мин) с получением 5-[2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-2-ил)феноксид]-1Н-индол-3-карбонитрила (75,9 мг, выход 29%) в виде светло-желтого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 13,30 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 8,28 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,58 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,97-7,01 (м, 1H), 6,86 (д, $J=2,4$ Гц, 1H).

Пример 18. Синтез соединений 18 и 19



$NaNO_2$ (150,8 мг, 2,19 ммоль, 2,1 экв.) в H_2O (12 мл) добавляли по каплям к раствор 3,5-дихлор-4-[[3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил]окси]анилина (350,0 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.) в HCl (5,5 мл, конц.), AcOH (16 мл) и H_2O (12 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при $0^\circ C$. Затем реак-

ционную смесь быстро выливали к раствору этил-N-(2-цианоацетил)карбамата (243,8 мг, 1,56 ммоль, 1,5 экв.) в H₂O (16 мл) и пиридине (5,5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали водой (2×15 мл) и петролевым эфиром (2×15 мл) сушили при пониженном давлении с получением (350 мг, неочищенный) этил-N-[(E)-циано([2-[3,5-дихлор-4-([3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси]фенил)гидразин-1-илиден)]карбонид]-карбамат в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 503 [M+H]⁺.

К раствору этил-N-[(E)-циано([2-[3,5-дихлор-4-([3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси]фенил)гидразин-1-илиден)]карбонид]карбамата (350,00 мг, 0,695 ммоль, 1,00 экв.) в DMA (20 мл) добавляли KOAc (341,22 мг, 3,477 ммоль, 5,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C и гасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3×40 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали ТСХ (Подвижная фаза: MeOH/ДХМ = 1:7; Rf=0,4; детекция: УФ) с получением неочищенного продукта (180 мг). Продукт разделяли на препаративной хиральной колонке ВЭЖХ: CHIRALPAK IE, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex (0,1% FA)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10 до 10% В за 21 мин. Очистка давала желаемый продукт 2-[3,5-дихлор-4-([3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (86,3 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 13,25 (шир., 1H), 11,00 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,78-2,95 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 457,0 [M+H]⁺.

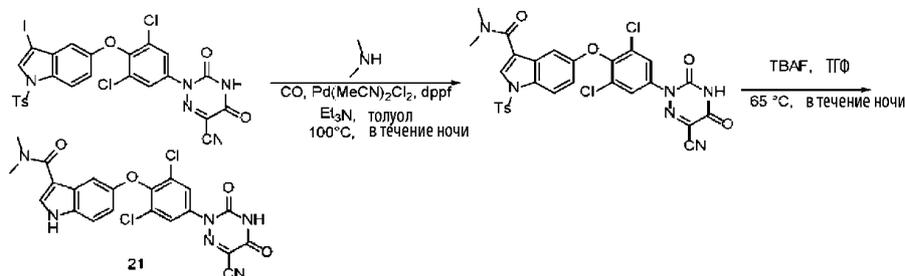
В результате реакции также образуется побочный продукт 2-[3,5-дихлор-4-([3-пропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (20,8 мг, 6%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 13,26 (шир., 1H), 11,03 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,42 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,45-1,58 (м, 2H), 0,77 (т, J=7,5 Гц, 3H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 457,0 [M+H]⁺.

Пример 19. Синтез соединений 20, 21 и 22.

Соединение 21



В 20 мл автоклав загружали 2-(3,5-дихлор-4-[[3-йод-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (600,00 мг, 0,864 ммоль, 1,00 экв.), диметиламин (2,59 мл, 2 М в тетрагидрофуране, 5,185 ммоль, 6,00 экв.), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (95,47 мг, 0,173 ммоль, 0,20 экв.), бис-(ацетонитрил)палладия(II) хлорид (22,42 мг, 0,0864 ммоль, 0,10 экв.), триэтиламин (262,35 мг, 2,593 ммоль, 3,00 экв.), толуол (15 мл). Содержимое автоклава помещали в атмосферу оксида углерода (20 атм.). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C и гасили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетат (3×15 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колоночной хроматографии С18 с CH₃CN:Водой (3:2) с получением 300 мг (выход 49%) 5-[2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-N,N-диметил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-3-карбоксамид в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 637 [M-H]⁻.

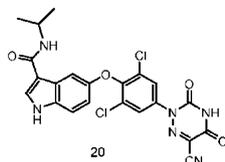
К перемешиваемому раствору 5-[2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-N,N-диметил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-3-карбоксамид (200,00 мг, 0,313 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1,25 мл, 1 М в тетрагидрофуране, 1,251 ммоль, 4,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили водой (5 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5×10 мл) и соляной кислотой (1 М), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали

при пониженном давлении. Неочищенный продукт (150 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 27 до 47% В за 7 мин) с получением 52 мг (34% выход) 5-[2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-N,N-диметил-1Н-индол-3-карбоксамид в виде светло-желтого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: 7,76 (с, 1Н), 7,68 (с, 2Н), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,08 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 6,90-6,94 (м, 1Н), 3,13 (с, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 485 [M+H]⁺.

Соединение 20

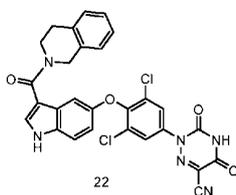


Соединение 20 аналогично тому, как было описано для соединения 21, используя 2 экв. изопропиламина вместо 6 экв. диметиламина и вводя в реакцию в течение ночи при 80°C.

¹Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: 7,89 (с, 1Н), 7,77 (с, 2Н), 7,50 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,38 (д, J=9,3 Гц, 1Н), 6,87-6,91 (м, 1Н), 4,12-4,16 (м, 1Н), 1,21 (д, J=6,6 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 499 [M+H]⁺.

Соединение 22



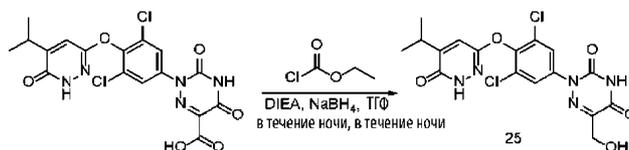
Соединение 22 получали аналогично тому, как было описано для соединения 21, используя 1,5 экв. тетрагидроизохинолина вместо 6 экв. диметиламина.

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: 7,70 (д, J=8,4 Гц, 3Н), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,15-7,17 (м, 3Н), 7,07 (шир., 1Н), 6,93-6,99 (м, 1Н), 6,91-6,92 (м, 1Н), 4,78 (с, 2Н), 3,86 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 2,87 (т, J=5,8 Гц, 2Н).

ЖХМС: 573 [M+H]⁺.

Пример 20. Синтез соединений 24, 25 и 26.

Соединение 25

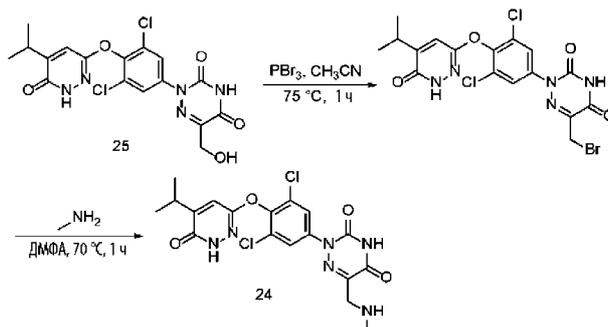


К раствору 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (500 мг, 1,101 ммоль, 1,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (298,77 мг, 2,312 ммоль, 2,10 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли этилхлороформат (126,62 мг, 1,167 ммоль, 1,06 экв.) по каплям. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и обрабатывали по каплям раствором борогидрида натрия (124,94 мг, 3,302 ммоль, 3,00 экв.) в воде (2 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем медленно гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл). Полученную смесь экстрагировали хлороформом/изопропанолом (3/1) (5×30 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (400 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с использованием следующих градиентных условий: Колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 19 до 31% В за 8 мин), приводя к получению 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-(гидроксиметил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (100,6 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ м.д.: 12,48 (шир., 1Н), 12,22 (шир., 1Н), 7,86 (с, 2Н), 7,44 (с, 1Н), 5,30 (т, J=6,0 Гц, 1Н), 4,40 (д, J=6,0 Гц, 2Н), 3,02-3,11 (м, 1Н), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 440 [M+H]⁺.

Соединение 24



В 50-мл круглодонную колбу загружали 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-(гидроксиметил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (1,60 г, 3,634 ммоль, 1,00 экв.), ацетонитрил (15 мл). Трибромид фосфора (0,3 мл) добавляли при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 75°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем гасили насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,1 г (выход 39%) 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде желтого твердого вещества.

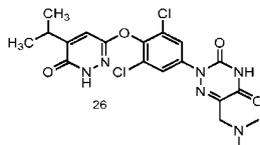
ЖХМС (ИЭР, m/z): 502 [M+H]⁺.

В 50-мл круглодонную колбу загружали 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (400 мг, 0,795 ммоль, 1,00 экв.), метиламин (1,2 мл, 2 М в тетрагидрофуране, 2,385 ммоль, 3,00 экв.) и N,N-диметилформамид (8 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 70°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (5 мл). В это время подкисляли добавлением 1н. соляной кислоты (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой отбрасывали. Водный слой подщелачивали добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали раствором смеси хлороформа:изопропанола 3:1 (5×30 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с использованием следующих градиентных условий: Колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 17 до 35% В за 8 мин. Очистка давала 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-[(метиламино)метил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (64,8 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,23 (шир., 1Н), 7,88 (с, 2Н), 7,43 (с, 1Н), 3,83 (с, 2Н), 3,01-3,19 (м, 1Н), 2,51 (с, 3Н), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 453 [M+H]⁺.

Соединение 26

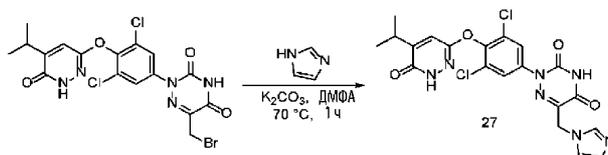


Соединение 26 получали аналогично тому, как было описано для соединения 24, используя диметилламин вместо метиламина и вводя в реакцию при 60°C в течение 1 ч.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,21 (шир., 1Н), 7,80 (с, 2Н), 7,45 (с, 1Н), 3,37 (шир., 2Н), 3,03-3,08 (м, 1Н), 2,25 (с, 6Н), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 467 [M+H]⁺.

Пример 21. Синтез соединения 27



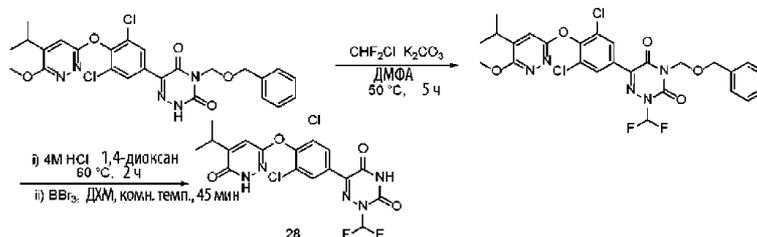
В 100 мл круглодонную колбу загружали 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (400,00 мг, 0,795 ммоль, 1,00 экв.), имидазол (64,95 мг, 0,954 ммоль, 1,20 экв.), карбонат калия (219,75 мг, 1,590 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диметилформамид (8 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 70°C и последовательно охлажда-

ли до комнатной температуры и разбавляли водой (5 мл). В это время подкисляли добавлением 1н. соляной кислоты (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой отбрасывали. Водный слой подщелачивали добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали смесью хлороформа:изопропанола 3:1 (5×30 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (150 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с использованием следующих градиентных условий: Колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 19 до 37% В за 8 мин; очистка давала 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-(имидазол-1-илметил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (14,5 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,19 (с, 1Н), 7,74 (с, 2Н), 7,69 (с, 1Н), 7,43 (с, 1Н), 7,21 (с, 1Н), 6,90 (с, 1Н), 5,15 (с, 2Н), 3,02-3,09 (м, 1Н), 1,19 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 490 [M+H]⁺.

Пример 22. Синтез соединения 28



В перемешиваемую смесь 4-[(бензилокси)метил]-6-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-метоксипиридазин-3-ил)окси]фенил]-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (310 мг, 0,569 ммоль, 1,00 экв.) и K₂CO₃ (630 мг, 4,56 ммоль, 8,00 экв.) в ДМФА (20 мл) барботировали дифторхлорметан в течение 4 ч, и смесь перемешивали в течение 5 ч при 50°C. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл). Полученную смесь экстрагировали ЕА (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюируя РЕ:ЕА 2:1) с получением 230 мг (выход 65%) 4-[(бензилокси)метил]-6-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-метоксипиридазин-3-ил)окси]фенил]-2-(диформетил)-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде светло-желтого твердого вещества.

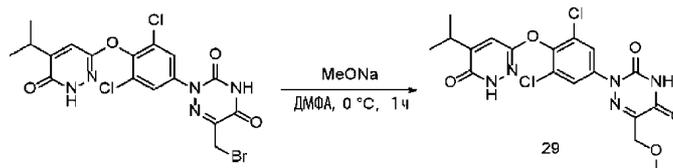
ЖХМС (ИЭР, m/z): 594 [M+H]⁺.

4-[(Бензилокси)метил]-6-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-метокси-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-2-(диформетил)-1,2,4-триазин-3,5-дион (230 мг, 0,387 ммоль, 1,00 экв.) в раствор хлористого водорода (4 мл, 4М в 1,4-диоксане) перемешивали в течение 2 ч при 60°C. После охлаждения до 25°C, полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток затем разбавляли ДХМ (5 мл) и добавляли раствор ВВr₃ (1,5 мл, 1М в ДХМ) по каплям при 25°C. Конечную реакцию смесь перемешивали в течение 45 мин при 25°C. Реакционную смесь гасили добавлением воды (1 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: Силикагель С18; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 мМ NH₄HCO₃) и В: АСN (от 0 до 50% за 15 мин); детектор: УФ 220/254 нм). Фракции продукта лиофилизировали с получением 113,4 мг (выход 63%) 6-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-2-(диформетил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,78 (шир. с, 1Н), 12,22 (шир. с, 1Н), 7,99 (с, 2Н), 7,83 (т, J=57,2 Гц, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 3,13-2,98 (м, 1Н), 1,20 (д, J=7,2 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 460 [M+H]⁺.

Пример 23 Синтез соединения 29



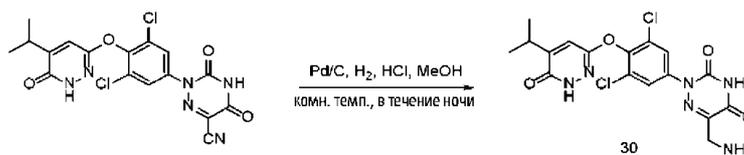
В 50-мл круглодонную колбу загружали 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (400 мг, 0,795 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (8 мл) в атмосфере азота. Метилат натрия (0,50 мл, 30% мас./мас., в метаноле) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Смесь подкисляли добавлением 1н. соляной кислоты (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органический слой промывали соевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (10/1) с получением неочищенного продукта (150 мг), а затем очищали препаративной ВЭЖХ с использованием следующих градиентных условий: Колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 31 до 51% В за 8 мин; очистка давала 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-(метоксиметил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (26,2 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,53 (с, 1Н), 12,22 (с, 1Н), 7,80 (с, 2Н), 7,45 (с, 1Н), 4,32 (с, 2Н), 3,03-3,07 (м, 1Н), 2,48 (с, 3Н), 1,0 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 454 [M+H]⁺.

Пример 24 Синтез соединения 30

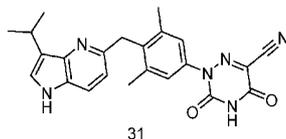


В 100-мл круглодонную колбу загружали 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (300,00 мг, 0,689 ммоль, 1,00 экв.), концентрированную соляную кислоту (2 мл), Pd/C (30,00 мг, 0,282 ммоль, 0,41 экв.), метанол (30,00 мл, 0,936 ммоль, 1,36 экв.) в атмосфере водорода. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем фильтровали через целит. Слой целита промывали метанолом (5×30 мл), фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали хлороформом:изопропанолом (3:1) (5×15 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с использованием следующих градиентных условий: Колонка: колонка Kinetex EVO C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 5 до 30% В за 9 мин. Очистка давала 6-(аминометил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (29,6 мг, 10% выход) белое твердое вещество.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 7,93 (с, 2Н), 7,42 (с, 1Н), 3,84 (шир., 2Н), 3,02-3,07 (м, 1Н), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 439 [M+H]⁺.

Пример 25. Синтез соединения 31



К смеси 4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметиланилина (70 мг, 156,39 мкмоль, 1 экв.), конц. HCl (87,97 мкл, 6,75 экв.) в H₂O (1 мл) добавляли по каплям раствор к нитриту натрия (14,84 мг, 215,04 мкмоль, 1,38 экв.) в H₂O (1 мл), поддерживая температуру ниже 0°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь этил-N-(2-цианоацетил)карбамата (27,47 мг, 175,94 мкмоль, 1,13 экв.) и NaOAc (43,30 мг, 527,83 мкмоль, 3,38 экв.) в EtOH (3 мл) по каплям добавляли к полученному раствору диазониевой при ниже 0°C и перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь (объединенную с другой загрузкой 50 мг) разбавляли H₂O (10 мл), доводили до pH 7-8 насыщ. водн. NaHCO₃, затем экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Этилацетат в петролейном эфире = 0-35%) с получением этил-N-[(2E)-2-циано-2-[[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]гидразоно]ацетил]карбамата (75 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества.

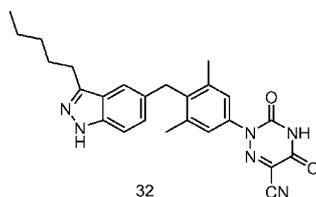
Смесь этил-N-[(2E)-2-циано-2-[[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]гидразоно]ацетил]карбамата (55 мг, 89,47 мкмоль, 1 экв.) и NaOAc (36,70 мг, 447,36 мкмоль, 5 экв.) в AcOH (5 мл) перемешивали при 130°C в течение 5 ч. AcOH удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли H₂O (50 мл), доводили до pH 7~8 насыщ. водн. NaHCO₃, затем экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (65 мг) в виде желтого твердого вещества, которое ис-

пользовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору 2-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (60 мг, 105,51 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли ТВАФ (1М в ТГФ, 2,53 мл, 24 экв.) одной порцией при 20°C. Затем полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 8 ч в атмосфере N₂. ЖХМС показал, что реакция завершилась. Смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали ЕА (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. NH₄Cl (3×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали преп. ВЭЖХ [Колонка: Welch Xtimate C18 150×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: от 15% ACN в воде (0,225% FA) до 45% ACN в воде (0,225% FA)] с получением 2-[4-[[3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (25 мг, выход 56%, чистота 98,3%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 13,11-12,66 (м, 1H), 10,83 (шир. с, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 2H), 6,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,20 (тд, J=6,8, 13,7 Гц, 1H), 2,39 (с, 6H), 1,33 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Пример 26. Синтез соединения 32



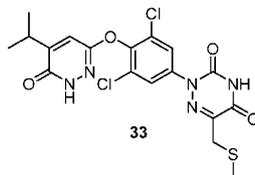
Раствор NaNO₂ (2,1 экв., 45 мг) в воде (6,5 мл) добавляли к раствору 3,5-диметил-4-((3-пентил-1Н-индазол-5-ил)метил)анилина (1 экв., 100 мг, 0,31 ммоль) в HCl 37% (106 экв., 2,7 мл), уксусной кислоте (8,3 мл) и воде (6,5 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Параллельно раствор этил-N-(2-цианоацетил)карбамата (1,5 экв., 73 мг) в воде (7,8 мл) и пиридине (2,7 мл) перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Первую реакционную смесь быстро добавляли ко второй. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч.

Осадок фильтровали и промывали водой и петролейным эфиром с получением этил-(2-циано-2-(2-(3,5-диметил-4-((3-пентил-1Н-индазол-5-ил)метил)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (13 мг) в виде желтого твердого вещества. Фильтрат экстрагировали ДХМ (3×50 мл) и объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением этил-(2-циано-2-(2-(3,5-диметил-4-((3-пентил-1Н-индазол-5-ил)метил)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (225 мг) в виде желтого твердого вещества. Неочищенное вещество использовали как таковое на следующей стадии.

Ацетат натрия (4 экв., 102 мг) добавляли к раствору этил-(2-циано-2-(2-(3,5-диметил-4-((3-пентил-1Н-индазол-5-ил)метил)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (1 экв., 152 мг, 0,31 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до кипения в течение 4 ч, а затем охлаждали до 0°C, добавляли воду (10 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем осадок отфильтровали, промывали водой и петролейным эфиром и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в ДХМ) с получением 40 мг красного твердого вещества, которое дополнительно растирали в Et₂O и iPr₂O с получением соединения 32 (20 мг, 15%) в виде оранжевого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ м.д.: 0,83 (т, J=2,5 Гц, 3H); 1,27 (шир. с, 4H); 1,63-1,70 (квинт., J=7,7 Гц, 2H); 2,28 (с, 6H); 2,80 (т, J=7,2 Гц, 2H); 4,15 (с, 2H); 7,00 (д, J=8,8 Гц, 1H); 7,18 (с, 2H); 7,27 (с, 1H); 7,35 (д, J=8,8 Гц, 1H); 12,51 (с, 1H); 12,99 (с, 1H).

Пример 27. Синтез соединения 33



В 50-мл круглодонную колбу загружали 2-[3,5-дихлор-4-[[5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил]-6-(гидроксиметил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (1,60 г, 3,63 ммоль), CH₃CN (15 мл). PBr₃ (0,3 мл) добавляли при 0°C в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 75°C. Смесь охлаждали до комн. темп., а затем гасили NaHCO₃ (насыщ. водн., 10 мл). Полученную смесь экстрагировали ЕА (3×15 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[[5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 39%).

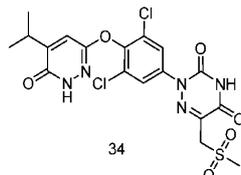
В 50-мл круглодонную колбу загружали 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[[5-изопропил-6-оксо-1Н-

пиридазин-3-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (300 мг, 0,60 ммоль), ДМФА (8 мл). NaSCH₃ (125 мг, 1,79 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь подкисляли добавлением 1н. водн. HCl (5 мл) и экстрагировали EA (3×15 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×50 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с PE:EA (1:3) с получением неочищенного продукта (150 мг), а затем очищали препаративной ВЭЖХ. Очистка давала 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-[(метилсульфанил)метил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (32,9 мг, 12%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,55 (шир., 1Н), 12,21 (с, 1Н), 7,81 (с, 2Н), 7,45 (с, 1Н), 3,54 (с, 2Н), 3,01-3,10 (м, 1Н), 2,11 (с, 3Н), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 470 [M+H]⁺.

Пример 28. Синтез соединения 34

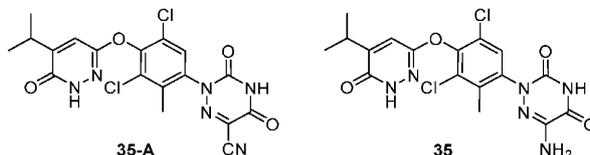


В 50-мл круглодонную колбу загружали 6-(бромметил)-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (480 мг, 0,954 ммоль), ДМФА (8 мл), CH₃SO₂Na (292 мг, 2,86 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Смесь подкисляли добавлением HCl (водн., 1., 5 мл) и экстрагировали EA (3×15 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×50 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с ДХМ:MeOH (10:1) с получением неочищенного продукта, а затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-6-(метансульфонилметил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде белого твердого вещества (70,8 мг, 15%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,74 (шир., 1Н), 12,22 (с, 1Н), 7,84 (с, 2Н), 7,45 (с, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 3,01-3,11 (м, 4Н), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 502 [M+H]⁺.

Пример 29. Синтез соединения 35



В 500 мл круглодонную колбу загружали 3-метил-4-нитрофенол (4,50 г, 29,4 ммоль), тетрахлорид бензилтриметиламмония (24,6 г, 58,8 ммоль), AcOH (600 мл). Реакционную смесь перемешивали 18 ч при 70°C. Твердые вещества удаляли фильтрацией и промывали AcOH (300 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EA:воде (500 мл:250 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (2×200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонку с силикагелем с EA:PE (4:94) с получением 2,6-дихлор-3-метил-4-нитрофенола в виде коричневого твердого вещества (4,9 г, 64%).

В 250 мл сосуд загружали 2,6-дихлор-3-метил-4-нитрофенол (5,00 г, 22,5 ммоль), порошок Fe (6,29 г, 113 ммоль), NH₄Cl (9,64 г, 180 ммоль), EtOH (50 мл) и воду (25 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C. Твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле с EA:PE (2:5) с получением 4-амино-2,6-дихлор-3-метилфенола в виде светло-коричневого твердого вещества (3,45 г, 59%).

3,5-Дихлор-4-[(6-хлор-5-изопропилпиридазин-3-ил)окси]-2-метиланилин получали аналогично тому, как было описано для 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-изопропил-пиридазин-3-ил)окси]анилина с получением коричневого твердого вещества (3,9 г, 73%), исходя из 4-амино-2,6-дихлор-3-метилфенола.

6-(4-Амино-2,6-дихлор-3-метилфенокси)-4-изопропил-2Н-пиридазин-3-он получали аналогично тому, как было описано для 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропил-2Н-пиридазин-3-она, исходя из 4-амино-2,6-дихлор-3-метилфенола, с получением в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (2,5 г, 56%). Этил-(Е)-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамат получали аналогично тому, как было описано для этил-(Е)-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата с получением оранжевого твердого вещества (140 мг, 72%).

2-[3,5-Дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-2-метилфенил]-3,5-диоксо-4Н-

1,2,4-триазин-6-карбонитрил (соединение 35-А) получали аналогично тому, как было описано для 2-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила, с получением коричневого твердого вещества (2,1 г, 64%).

2-[3,5-Дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-2-метилфенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту получали аналогично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты с получением коричневого твердого вещества (1,0 г, 52%).

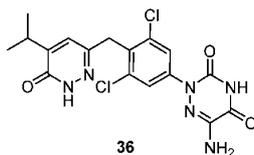
трет-Бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-2-метилфенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)карбамат получали аналогично тому, как было описано для трет-бутил N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)-карбамата с получением коричневого твердого вещества (600 мг, 71%).

В 100 мл круглодонную колбу загружали трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-2-метилфенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)карбамат (600 мг, 1,11 ммоль), ДХМ (15,0 мл). ТФУ (5 мл) добавляли по каплям при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли ЕА (50 мл). рН раствора доводили до 8 с помощью NaHCO₃ (насыщ. водн.), затем экстрагировали ЕА (3×20 мл), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-2-метилфенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (соединение 35) в виде белого твердого вещества (105 мг, 39%).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,18 (шир., 2Н), 7,72 (с, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 6,39 (шир., 2Н), 3,01-3,10 (м, 1Н), 2,20 (с, 3Н), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 439 [M+H]⁺.

Пример 30. Синтез соединения 36



6-[(4-Амино-2,6-дихлорфенил)метил]-4-изопропил-2Н-пиридазин-3-он получали согласно литературной методике (J. Med. Chem. 2014, 57, 3912-3923) с получением желтого твердого вещества (1,9 г, 50%).

Этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)метил)фенил)-гидразинилиден)ацетил)карбамат получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(4-((3-изопропил-1-тозил-1Н-индол-5-ил)метил)-3,5-диметилфенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата с получением желтого твердого вещества (659 мг, 86%).

2-[3,5-Дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)метил]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила с получением белого твердого вещества с металлическим оттенком (1,3 г, 86%).

2-[3,5-Дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)метил]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту получали аналогично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты с получением желтого масла (800 мг, 48%).

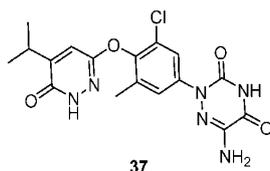
трет-Бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)метил]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)карбамат получали аналогично тому, как было описано для трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)-карбамата с получением желтого твердого вещества (600 мг, 65%).

6-Амино-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)метил]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-2-метилфенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона с получением белого твердого вещества (227 мг, 49%).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 7,76 (с, 2Н), 7,30 (с, 1Н), 6,52 (шир., 2Н), 4,24 (с, 2Н), 2,98-3,02 (м, 1Н), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 423 [M+H]⁺.

Пример 31. Синтез соединения 37



4-Амино-2-хлор-6-метилфенол получали аналогично тому, как было описано в WO 2004/014382 с получением коричневого твердого вещества (10,8 г, 88%).

3-Хлор-4-[(6-хлор-5-изопропилпиридазин-3-ил)окси]-5-метиланилин получали аналогично тому, как было описано для 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-изопропилпиридазин-3-ил)окси]анилина с получением коричневого полутвердого вещества (9,5 г, 68%).

6-(4-Амино-2-хлор-6-метилфенокси)-4-изопропил-2Н-пиридазин-3-он получали аналогично тому, как было описано для 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропил-2Н-пиридазин-3-она с получением розового твердого вещества (6,5 г, 68%).

Этил-(2-(2-(3-хлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-5-метилфенил)-гидразинилиден)-2-цианоацетил)карбамат получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(4-((3-изопропил-1-тозил-1Н-индол-5-ил)метил)-3,5-диметилфенил)гидразинилиден)-ацетил)карбамата с получением желтого твердого вещества (4,56 г, 75%).

2-[3-Хлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-5-метилфенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил получали аналогично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила с получением светло-желтого твердого вещества (2,3 г, 53%).

2-[3-Хлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-5-метилфенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота получали аналогично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты с получением белого твердого вещества (880 мг, 75%).

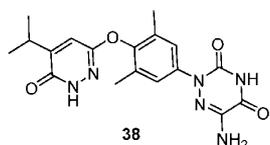
трет-Бутил-N-(2-[3-хлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-5-метилфенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)карбамат получали аналогично тому, как было описано для трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)-карбамата с получением белого твердого вещества (790 мг, 70%).

6-Амино-2-[3-хлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-5-метилфенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-2-метилфенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона с получением белого твердого вещества (100 мг, 50%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,18 (шир., 1Н), 12,10 (с, 1Н), 7,58-7,61 (м, 1Н), 7,51-7,48 (м, 1Н), 7,34-7,37 (м, 1Н), 6,41 (с, 2Н), 3,08-2,99 (м, 1Н), 2,18 (с, 3Н), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 405,0 [M+H]⁺.

Пример 32. Синтез соединения 38

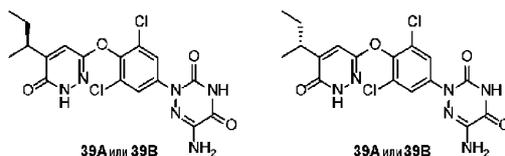


6-Амино-2-[4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-3,5-диметилфенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона с получением белого твердого вещества (238 мг, 54%).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,10 (шир., 1Н), 12,00 (шир., 1Н), 7,30 (с, 1Н), 7,25 (с, 2Н), 6,32 (шир., 2Н), 3,01-3,09 (м, 1Н), 2,10 (с, 6Н), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 385 [M+H]⁺.

Пример 33. Синтез соединений 39-А и 39-В



3,6-Дихлор-4-(втор-бутил)пиридазин получали аналогично тому, как было описано для 3,6-дихлор-4-изопропилпиридазин (см. также Samaritoni, J.G. Homolytic alkylation of 3,6-dichloropyridazine. Org. Prep. Proced. Int. 1988, 20, 117-121) с получением желтого масла (23,3 г, 79%).

К смеси 3,6-дихлор-4-(втор-бутил)пиридазина (7,00 г, 34,1 ммоль) и 4-амино-2,6-дихлорфенола

(6,68 г, 37,6 ммоль) в ДМСО (70 мл) добавляли K_2CO_3 (14,2 г, 103 ммоль) и CuI (1,95 г, 10,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере N_2 . Твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат гасили NH_4Cl (насыщ. водн., 150 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3×200 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Образец очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали EA:PE (0-40% за 20 мин). Фракции собирали, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(втор-бутил)пиридазин-3-ил]окси]анилина в виде коричневого полутвердого вещества (10 г, 72%).

Смесь 3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(втор-бутил)пиридазин-3-ил]окси]анилина (10 г, 28,9 ммоль) и $NaOAc$ (8,28 г, 101 ммоль) в $AcOH$ (100 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления $AcOH$. Остаток разбавляли водой (100 мл) и pH доводили до 8 с помощью $NaOH$ (водн., 1 М). Смесь экстрагировали EA (3×150 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в $MeOH$ (100 мл) и $NaOH$ (100 мл, 1 М водн.) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления $MeOH$. Полученную смесь экстрагировали EA (3×150 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Образец очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA:PE = 0-70% в течение 20 мин). Фракции собирали, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(4-амино-2,6-дихлорфеноксид)-4-(втор-бутил)-2H-пиридазин-3-она в виде светло-желтого твердого вещества (5,95 г, 60%).

Этил-(2-(2-(4-((5-(втор-бутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-гидразинилиден)-2-цианоацетил)карбамат, желтое твердое вещество (4,63 г, 77%), получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)фенил)-гидразинилиден)ацетил)карбамата.

Смесь этил-(2-(2-(4-((5-(втор-бутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-гидразинилиден)-2-цианоацетил)карбамата (4,40 г, 8,88 ммоль) и $NaOAc$ (3,64 г, 44,4 ммоль) в $AcOH$ (50 мл) перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Смесь выливали в воду (100 мл) и неочищенный продукт получали фильтрацией. Образец очищали колоночной хроматографией (CH_3OH :ДХМ = 0-15% в течение 20 мин). Фракции собирали, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(втор-бутил)-1H-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (2,27 г, 52%).

Смесь 2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(втор-бутил)-1H-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (1,00 г, 2,23 ммоль) в конц. HCl (5 мл) и $AcOH$ (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Смесь выливали в воду (20 мл), и желаемый продукт 2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(втор-бутил)-1H-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты получали фильтрацией в виде белого твердого вещества (860 мг, 78%).

К смеси 2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(втор-бутил)-1H-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (860 мг, 1,84 ммоль) в $tBuOH$ (15,0 мл) добавляли DPPA (1,52 г, 5,52 ммоль) и NEt_3 (743 мг, 7,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 85°C в атмосфере N_2 , затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (50 мл), промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводн. Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией и элюировали $MeOH$:ДХМ (0-7% в течение 20 мин). Фракции концентрировали при пониженном давлении с получением рацемического трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(втор-бутил)-1H-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата в виде белого твердого вещества (700 мг, 67%).

трет-Бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(втор-бутил)-1H-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-ил]карбамат (500 мг, 0,927 ммоль) дополнительно очищали с помощью препаративной СФХ-ВЭЖХ (Колонка: Reg-AD, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO_2 , подвижная фаза В: $EtOH$ (8 ммоль/л NH_3 · $MeOH$)-ВЭЖХ; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: 50% В; 220 нм; впрыскиваемый объем: 4 мл; число прогонов: 11).

Очистка давала энантиомер 1 в виде белого твердого вещества (130 мг, 26%, Rt: 5,79 мин), и энантиомер 2 в виде белого твердого вещества (Rt: 6,97 мин, 190 мг, 37%).

Защиту из вос-групп с каждого энантиомера снимали отдельно в ДХМ (10 мл) и ТФУ (3 мл). Полученные смеси перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Растворитель удаляли при пониженном давлении, смеси разбавляли EA (30 мл), промывали $NaHCO_3$ (насыщ. водн., 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

Соединение 39-A (соответствующее энантиомеру 1) очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: ко-

лонка Xselect CSH OBD 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 23 до 43 В за 7 мин; 220 нм; RT: 5,32 мин) с получением белого твердого вещества (49,6 мг, 46%).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ м.д.: 11,95-12,52 (м, 2Н), 7,86 (с, 2Н), 7,42 (с, 1Н), 6,52 (с, 2Н), 2,86-2,94 (м, 1Н), 1,64-1,74 (м, 1Н), 1,45-1,56 (м, 1Н), 1,17 (д, J=6,9 Гц, 3Н), 0,86 (т, J=7,5 Гц, 3Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 439,0 [M+H]⁺.

Соединение 39-В (соответствующее энантиомеру 2) растирали с ЕА:MeOH (5 мл:1 мл) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (67,5 мг, 42%).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ м.д.: 12,19-12,28 (м, 2Н), 7,86 (с, 2Н), 7,42 (с, 1Н), 6,53 (с, 2Н), 2,83-2,94 (м, 1Н), 1,61-1,77 (м, 1Н), 1,43-1,58 (м, 1Н), 1,18 (д, J=6,9 Гц, 3Н), 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 439,0 [M+H]⁺.

СФХ анализ на соединениях 39-А и 39-В:

Название колонки: Enantiocel C3-3, 4,6×100 мм, 3 мкм.

Соразтворитель: 20% EtOH (0,1% DEA).

Скорость потока (мл/мин): 4.

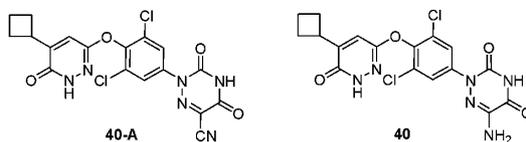
Температура: 35°C.

Детектор: 220 нм.

39-А: Rt=2,947 мин.

39-В: Rt=3,269 мин.

Пример 34. Синтез соединений 40-А и 40:



3,6-Дихлор-4-циклобутилпиридазин получали аналогично тому, как было описано для 3,6-дихлор-4-изопропилпиридазина с получением бесцветного масла (12 г, 38%).

3,5-Дихлор-4-[(6-хлор-5-циклобутилпиридазин-3-ил)окси]анилин получали аналогично тому, как было описано для 3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(втор-бутил)пиридазин-3-ил]окси]анилина с получением желтого твердого вещества (3,07 г, 34%).

Перемешиваемую смесь 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-циклобутилпиридазин-3-ил)окси]анилина (2,52 г, 7,31 ммоль), NaOAc (2,10 г, 25,6 ммоль) в AcOH (25 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления AcOH. Остаток разбавляли водой (30 мл) и pH доводили до 8 с помощью NaOH (водн., 1 М). Смесь экстрагировали ЕА (3×60 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (25 мл) и растворе NaOH (25 мл, 1 М водн.) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагировали ЕА (3×60 мл), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×40 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-циклобутил-2Н-пиридазин-3-она (2,27 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

Этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамат (2,61 г, неочищенное желтое твердое вещество) получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1Н-индол-5-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата. К перемешиваемой смеси этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (2,50 г, 5,07 ммоль) в DMA (25 мл) добавляли KOAc (1,99 г, 20,3 ммоль) порциями при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 120°C в атмосфере N₂. Реакционный раствор гасили водой (200 мл) и экстрагировали ЕА (3×150 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали ДХМ:MeOH (9:1) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде коричневого твердого вещества (соединение 40-А, 2,1 г, 84%).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ м.д.: 13,27 (шир., 1Н), 12,19 (с, 1Н), 7,79 (с, 2Н), 7,49-7,51 (м, 1Н), 3,50-3,62 (м, 1Н), 1,93-2,34 (м, 5Н), 1,75-1,88 (м, 1Н).

К перемешиваемой смеси 2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (1,30 г, 2,91 ммоль) в AcOH (12 мл) добавляли HCl (6 мл) по каплям при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления AcOH. pH смеси доводили до 8 с помо-

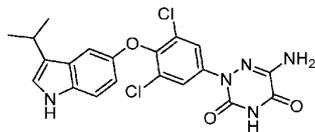
щью Na_2CO_3 (насыщ. водн.). Полученную смесь экстрагировали ЕА (3×50 мл). рН смеси доводили до 5 с помощью HCl (1 М). Полученную смесь экстрагировали ЕА (3×50 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (1,0 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К перемешиваемому раствору 2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (800 мг, 1,72 ммоль) в трет-БуОН (30 мл) добавляли DPPA (1,42 г, 5,15 ммоль) и NEt_3 (694 мг, 6,86 ммоль) по каплям при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 85°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ЕА (50 мл) и промывали солевым раствором (40 мл). Органические слои объединяли сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем РЕ:ЕА (4:1) с получением трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)карбамата в виде желтого твердого вещества (518 мг, 53%). К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)карбамата (450 мг, 0,837 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (2,50 мл) по каплям при 0°C . Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (30 мл), промывали NaHCO_3 (насыщ. водн., 40 мл), сушили над безводн. Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклобутил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде белого твердого вещества (89,4 мг, 24%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,27 (с, 1Н), 12,15 (с, 1Н), 7,85 (с, 2Н), 7,46-7,47 (м, 1Н), 6,52 (с, 2Н), 3,50-3,62 (м, 1Н), 1,96-2,34 (м, 5Н), 1,80-1,87 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 459 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 35. Синтез соединения 41



41

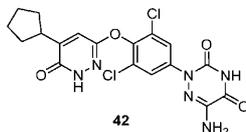
2-[3,5-Дихлор-4-[(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту получали аналогично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты, за исключением того, что смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C с получением коричневого твердого вещества (200 мг, неочищенное).

трет-Бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)карбамат получали из 2-(3,5-дихлор-4-((3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты аналогично тому, как было описано для трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)-карбамата (из 2-(3,5-дихлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты) с получением желтого твердого вещества (117 мг, неочищенное).

6-Амино-2-[3,5-дихлор-4-[(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (соединение 41) получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-2-метилфенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона с получением белого твердого вещества (13 мг, 17%).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) δ м.д.: 7,88 (с, 2Н), 7,25-7,29 (м, 1Н), 7,01 (с, 1Н), 6,85-6,86 (м, 1Н), 6,73-6,77 (м, 1Н), 2,98-3,08 (м, 1Н), 1,28-1,36 (м, 6Н).

Пример 36. Синтез соединения 42



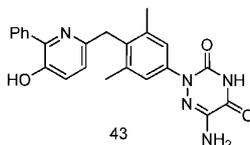
42

6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-циклопентил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона с получением белого твердого вещества (101 мг, 51%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,21 (шир., 1H), 12,17 (шир., 1H), 7,85 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 6,52 (шир., 2H), 3,03-3,33 (м, 1H), 1,90-1,98 (м, 2H), 1,50-1,78 (м, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 451 [M+H]⁺.

Пример 37. Синтез соединения 43



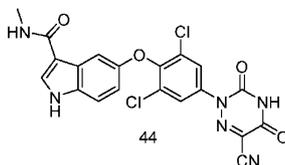
6-(4-Амино-2,6-диметилбензил)-2-фенилпиридин-3-ол получали аналогично тому, как было описано в WO 2010/122980 и JP 2012106996.

6-Амино-2-[4-[(5-гидрокси-6-фенилпиридин-2-ил)метил]-3,5-диметилфенил]-4H-1,2,4-триазин-3,5-дион получали из 6-(4-амино-2,6-диметилбензил)-2-фенилпиридин-3-ол аналогично тому, как описано в превращении 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропилпиридазин-3(2H)-она с получением 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона с получением белого твердого вещества (43,8 мг, 49%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,32-9,89 (м, 2H), 7,99 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,31-7,43 (м, 3H), 7,19-7,24 (м, 3H), 6,76 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 2,11 (с, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 416 [M+H]⁺.

Пример 38. Синтез соединения 44



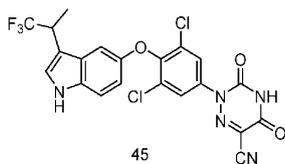
5-[2,6-Дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-N-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-3-карбоксамид получали аналогично тому, как было описано для 5-[2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-N,N-диметил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-3-карбоксамида с получением светло-коричневого твердого вещества (200 мг, 50%).

Последующее снятие защиты тозилльной группы осуществляли аналогично тому, как описано для образования 5-[2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-N,N-диметил-1H-индол-3-карбоксамида с получением 5-[2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-N-метил-1H-индол-3-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (21,5 мг, 14%).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ м.д.: 7,85 (с, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,52 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,91-6,94 (м, 1H), 2,87 (с, 3H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 471 [M+H]⁺.

Пример 39. Синтез соединения 45



В 50-мл круглодонную колбу загружали 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1-(4-метилбензолсульфонил)индол (1,00 г, 2,10 ммоль), NIS (0,71 г, 3,14 ммоль), п-толуолсульфоновую кислоту (0,05 г, 0,314 ммоль), ДХМ (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комн. темп., а затем гасили водой (150 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×200 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с ЕА:РЕ (1:4) с получением 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-3-йод-1-(4-метилбензолсульфонил)индола в виде желтого твердого вещества (580 мг, 41%).

В 50-мл круглодонную колбу загружали 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-3-йод-1-(4-метилбензолсульфонил)индол (350 мг, 0,580 ммоль), 4,4,6-триметил-2-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборинан (155 мг, 0,696 ммоль), PdCl₂(dppf) (42,5 мг, 0,058 ммоль), K₂CO₃ (241 мг, 1,74 ммоль), диметилловый эфир этиленгликоля (10 мл) и воду (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи в атмосфере N₂ при 80°C и гасили водой (10 мл), затем экстрагировали ЕА (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с ЕА:РЕ (1:4) с получением 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1-(4-метилбензолсульфонил)-3-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)индола в виде белого твердого вещества (220 мг, 53%).

В 100 мл круглодонную колбу загружали 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1-(4-метилбензолсульфонил)-3-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)индол (210 мг, 0,368 ммоль), Pd/C (200 мг) и EA (20 мл) в атмосфере водорода. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли EA (60 мл) и фильтровали через целит, слой целита промывали EA (2×10 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)-3-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)индол-5-ил]окси]анилина в виде желтого твердого вещества (155 мг, неочищенное).

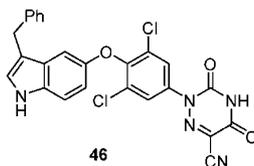
Этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-3-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамат, оранжевое твердое вещество (110 мг, 54%) получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)фенил)-гидразинилиден)ацетил)карбамата. 2-(3,5-дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)-3-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрил, желтое твердое вещество (80 мг, 54%) получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила, за исключением того, что продолжительность реакции составляла 5 ч.

Последующее снятие защиты тозилльной группы с TBAF с получением 2-(3,5-дихлор-4-[[3-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде светло-желтого твердого вещества (18,9 мг, 26%) осуществляли аналогично тому, как было описано для 2-[4-[[3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)метил]-3,5-диметилфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11,20 (шир., 1H), 7,81 (с, 2H), 7,34-7,42 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,69-6,72 (м, 1H), 3,92-3,97 (м, 1H), 1,46 (д, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 508[M-H].

Пример 40. Синтез соединения 46



К раствору 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индола (3,00 г, 9,29 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли диэтилалюминийхлорид (15 мл, 0,9 M в толуоле, 13,5 ммоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем бензоилхлорид (1,96 г, 13,9 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч и гасили водой (25 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×20 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с PE:EA (4:1) с получением 3-бензоил-5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индола в виде светло-коричневого твердого вещества (1,3 г, 26%). К раствору 3-бензоил-5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индола (1,3 г, 3,04 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли LiAlH₄ (462 мг, 12,2 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (30 мл) при 0°C. К полученному раствору добавляли NaOH (1N, 30 мл) и с последующим добавлением воды (30 мл). Твердые вещества удаляли фильтрацией, и фильтр-прессную лепешку промывали водой (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ PE:EA (1:1) с получением 4-[[3-бензил-1H-индол-5-ил]окси]-3,5-дихлоранилина в виде светло-желтого твердого вещества (250 мг, 21%).

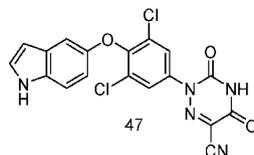
Этил-(2-(2-(4-((3-бензил-1H-индол-5-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-гидразинилиден)-2-цианоацетил)-карбамата (300 мг, 52%) получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата.

2-[4-[[3-Бензил-1H-индол-5-ил]окси]-3,5-дихлорфенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрил, светло-коричневое твердое вещество получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила за исключением того, что продолжительность реакции составляла 5 ч вместо 2 ч (13,3 мг, 7%).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ м.д.: 7,72 (с, 2H), 7,28 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,10-7,23 (м, 5H), 7,03 (с, 1H), 6,77-6,80 (м, 1H), 6,54 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 502 [M-H].

Пример 41. Синтез соединения 47

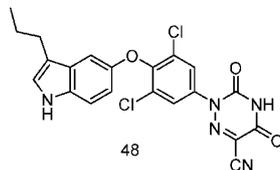


2-[3,5-Дихлор-4-(1H-индол-5-илокси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил, желтое твердое вещество (120 мг, 32%).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ м.д.: 7,77 (с, 2H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,24 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,80-6,84 (м, 2H), 6,35-6,36 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 412 [M-H].

Пример 42. Синтез соединения 48



В 50-мл круглодонную колбу загружали 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индол (2,00г, 6,19 ммоль), ДХМ (10,0 мл). SnCl₄ (1,93 г, 7,42 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Добавляли пропаноилхлорид (1,14 г, 12,3 ммоль) с последующим добавлением CH₃NO₂ (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и гасили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3×200 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с EA:PE (9:1) с получением 1-[5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индол-3-ил]пропан-1-она в виде желтого твердого вещества (1,6 г, 68,17%).

В 50-мл круглодонную колбу загружали 1-[5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индол-3-ил]пропан-1-он (1,90 г, 5,01 ммоль), ТГФ (20 мл). NaN (0,802 г, 20,0 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли при 0°C. 4-Толуолсульфонилхлорид (1,91 г, 10,0 ммоль) добавляли при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и гасили NaHCO₃ (насыщ. водн., 30 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3×80 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали на колонку с силикагелем с EA:PE (1:5) с получением 1-[5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-3-ил]пропан-1-она в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 41%).

NBH₄ (0,78 г, 20,6 ммоль) добавляли к ТФУ (10 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Затем раствор 1-[5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-3-ил]пропан-1-она (1,10 г, 2,06 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и гасили водой (50 мл), затем экстрагировали ДХМ (3×150 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (1×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индол-3-ил]пропан-1-она в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 99%).

3,5-Дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)-3-пропилиндол-5-ил]окси]анилин, желтое твердое вещество (870 мг, 74%) получали аналогично тому, как было описано для 3,5-дихлор-4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]анилина, за исключением того, что реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-пропил-1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамат, оранжевое твердое вещество (850 мг, 48%) получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)фенил)-гидразинилиден)ацетил)карбамата.

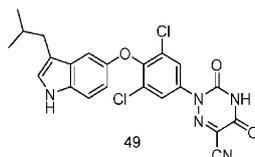
2-(3,5-Дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)-3-пропилиндол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил, белое твердое вещество (400 мг, 48%), получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила, за исключением того, что продолжительность реакции составляла 5 ч вместо 2 ч.

Последующее снятие защиты тозильной группы с ТВАФ с получением 2-[3,5-дихлор-4-[[3-пропил-1H-индол-5-ил]окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде оранжевого твердого вещества (51,7 мг, 20%) осуществляли аналогично тому, как было описано для 2-[4-[[3-изопропил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10,79 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,65-6,68 (м, 1H), 2,52-2,57 (м, 2H), 1,54-1,64 (м, 2H), 0,90 (т, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 454 [M-H].

Пример 43. Синтез соединения 49



К перемешиваемому раствору 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индола (2,00 г, 6,19 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (80 мл) добавляли InBr_3 (0,22 г, 0,619 ммоль) и изобутирилхлорид (0,99 г, 9,28 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 85°C, затем гасили водой (20 мл). Раствор экстрагировали ЕА (3×200 мл) и органические слои объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с РЕ:ЕА (3:1) с получением 1-[5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индол-3-ил]-2-метилпропан-1-она в виде светло-коричневого твердого вещества (1,5 г, 56%).

1-[5-(2,6-Дихлор-4-нитрофенокси)-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-3-ил]-2-метилпропан-1-он, светло-желтое твердое вещество (1,3 г, 70%), получали аналогично тому, как было описано для 1-[5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-3-ил]пропан-1-она.

5-(2,6-Дихлор-4-нитрофенокси)-1-(4-метилбензолсульфонил)-3-(2-метилпропил)индол, светло-коричневое твердое вещество (1,2 г, 85%), получали аналогично тому, как было описано для 1-[5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индол-3-ил]пропан-1-она, за исключением того, что после гашения водой реакционную смесь нейтрализовали добавлением раствора NaOH при 0°C.

3,5-Дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)-3-(2-метилпропил)индол-5-ил]окси]анилин в виде светло-желтого твердого вещества (1,2 г, 95%) получали аналогично тому, как было описано для 3,5-дихлор-4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]анилина.

Этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-изобутил-1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)фенил)гидразинил-иден)ацетил)карбамат, красное твердое вещество (860 мг, 48%), получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)фенил)гидразинилиден)-ацетил)карбамата.

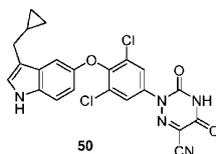
2-(3,5-Дихлор-4-[[1-(4-метилбензолсульфонил)-3-(2-метилпропил)индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрил, красное твердое вещество (600 мг, 56%) получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

Тозильную группу снимали с получением 2-(3,5-дихлор-4-[[3-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде оранжевого твердого вещества (51,2 мг, 22%), которое получали аналогично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1H-индол-5-илокси)фенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

^1H ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) δ м.д.: 7,78 (с, 2H), 7,28 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,73-6,83 (м, 2H), 2,51 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,83-1,92 (м, 1H), 0,90-1,00 (м, 6H).

ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 468 [M-H].

Пример 44. Синтез соединения 50



К раствору 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индола (2,00 г, 6,19 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли SnCl_4 (1,93 г, 7,43 ммоль) при 0°C. Раствор нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 30 мин, затем циклопропанкарбонилхлорид (0,78 г, 7,43 ммоль) добавляли небольшими порциями шприцем в суспензию с последующим добавлением нитрометана (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, после чего медленно добавляли ледяную воду (40 мл). Твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат экстрагировали ЕА (3×50 мл), органические слои объединяли, сушили над безводн. Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с гексаном:ЕА (3:1) с получением 3-циклопропанкарбонил-5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индола в виде желтого твердого вещества (1,3 г, 48%).

3-Циклопропанкарбонил-5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1-(4-метилбензолсульфонил)индол, светло-коричневое твердое вещество (1,8 г, 70%) получали аналогично тому, как было описано для 1-[5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-3-ил]пропан-1-она.

3-(Циклопропилметил)-5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1-(4-метилбензолсульфонил)индол, светло-коричневое твердое вещество (1,6 г, 77%) получали аналогично тому, как было описано для 1-[5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индол-3-ил]пропан-1-она, за исключением того, что после гашения

водой реакционную смесь нейтрализовали добавлением раствора NaOH при 0°C.

3,5-Дихлор-4-[[3-(циклопропилметил)-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]анилин, светло-желтое твердое вещество (1,3 г, 78%) получали аналогично тому, как было описано для 3,5-дихлор-4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]анилина.

Этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-(циклопропилметил)-1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамат, красное твердое вещество (1,18 г, 62%) получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1H-индол-5-ил)окси)-фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата.

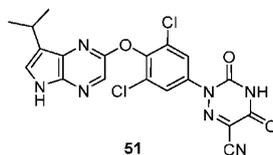
2-(3,5-Дихлор-4-[[3-(циклопропилметил)-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрил, светло-коричневое твердое вещество (732 мг, 62%), очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки C18, получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

Тозильную группу снимали с получением 2-(3,5-дихлор-4-[[3-(циклопропилметил)-1H-индол-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде оранжевого твердого вещества (121 мг, 22%) получали аналогично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1H-индол-5-илокси)фенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

¹H ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ м.д.: 7,79 (с, 2H), 7,28-7,31 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,77-6,85 (м, 2H), 2,57 (д, J=6,6 Гц, 2H), 0,95-1,02 (м, 1H), 0,47-0,50 (м, 2H), 0,13-0,16 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 466 [M-H].

Пример 45. Синтез соединения 51



К перемешиваемому раствору 2-бром-5H-пирроло[2,3-b]пиазина (14,0 г, 70,7 ммоль), Cs₂CO₃ (34,7 г, 106 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляли [2-(хлорметокси)этил]триметилсилан (17,7 г, 106 ммоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и гасили водой (400 мл). Смесь экстрагировали EA (3×500 мл) и органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с PE:EA (18:1) с получением 2-бром-5-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-b]пиазина в виде желтого твердого вещества (21 г, 86%).

К перемешиваемому раствору 2-бром-5-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-b]пиазина (20,0 г, 60,9 ммоль) и 4-амино-2,6-дихлорфенола (16,3 г, 91,4 ммоль) в ДМСО (200 мл) добавляли K₂CO₃ (25,3 г, 183 ммоль) и CuI (4,64 г, 24,4 ммоль) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) и экстрагировали EA (3×800 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×600 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой, используя колонку C18 (ACN:H₂O = 10-60% за 50 мин) с получением 3,5-дихлор-4-[[5-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил]окси]анилина в виде желтого твердого вещества (2,2 г, 8%).

К перемешиваемому раствору 3,5-дихлор-4-[[5-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил]окси]анилина (2,20 г, 5,17 ммоль) в CH₃CN (30 мл) добавляли (диметоксиметил)диметиламин (1,54 г, 12,9 ммоль) по каплям при комн. темп. Смесь перемешивали в течение ночи при 80°C, гасили водой (50 мл), затем экстрагировали EA (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с PE:EA (1:1) с получением N-[[3,5-дихлор-4-[[5-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил]окси]фенил]-N,N-диметилметанимидама в виде коричневого масла (1,875 г, 72%). К перемешиваемому раствору N-[[3,5-дихлор-4-[[5-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил]окси]фенил]-N,N-диметилметанимидама (1,83 г, 3,81 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли NIS (1,11 г, 4,95 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (0,20 г, 1,16 ммоль) порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. и гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с PE:EA (4:1) с получением N-[[3,5-дихлор-4-[[7-йод-5-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил]окси]фенил]-N,N-диметилметанимидама в виде коричневого масла (1,33 г, 55%).

К перемешиваемой смеси N-[[3,5-дихлор-4-[[7-йод-5-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил]окси]фенил]-N,N-диметилметанимидама (980 мг, 1,62 ммоль), PdCl₂(dppf) (106 мг,

0,162 ммоль) и K_2PO_3 (515 мг, 2,42 ммоль) в диоксане (33 мл) и воде (6 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,09 г, 6,47 ммоль) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение ночи при 55°C в атмосфере N_2 , затем гасили водой (60 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3×60 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×50 мл), сушили над безводн. Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с РЕ:ЕА (7:1) с получением N-(3,5-дихлор-4-[[7-(проп-1-ен-2-ил)-5-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-б]пиразин-2-ил]окси]фенил)-N,N-диметилметанимида в виде желтого твердого вещества (688 мг, 81%). К перемешиваемой смеси 2-(3,5-дихлор-4-[[3-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (688 мг, 1,51 ммоль) в ЕА (24,0 мл) добавляли Pd/C (90,0 мг, 0,846 ммоль) при комн. темп. в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. в атмосфере H_2 , твердые вещества удаляли фильтрацией через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[3,5-дихлор-4-[[3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде желтого масла (670 мг, 93%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К перемешиваемому раствору (Е)-N-[3,5-дихлор-4-[[7-изопропил-5-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-б]пиразин-2-ил]окси]фенил]-N,N-диметилметанимида (670 мг, 1,28 ммоль) в этиловом спирте (15 мл) добавляли этилендиамин (347 мг, 5,77 ммоль) по каплям при комн. темп. Смесь перемешивали в течение ночи при 80°C, затем концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли ЕА (40 мл), промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3,5-дихлор-4-[[7-изопропил-5-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-б]пиразин-2-ил]окси]анилина в виде коричневого твердого вещества (700 мг, неочищенное).

Этил-(Z)-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((7-изопропил-5-((2-(триметил-силил)этокси)метил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-2-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамат, красное твердое вещество (800 мг, неочищенное) получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1Н-индол-5-ил)окси)фенил)-гидразинил-иден)ацетил)карбамата.

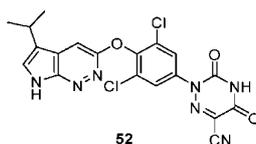
2-[3,5-Дихлор-4-[[7-изопропил-5-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-б]пиразин-2-ил]окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил, коричневое твердое вещество (186 мг, 21%) получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

Тозильную группу снимали с получением 2-[3,5-дихлор-4-[[7-изопропил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-2-ил]окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде белого твердого вещества (25,5 мг, 17%) получали аналогично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1Н-индол-5-илокси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 12,45 (шир., 1Н), 12,21 (с, 1Н), 8,10 (с, 2Н), 7,43 (с, 1Н), 3,58 (с, 3Н), 3,11-2,97 (м, 1Н), 1,20 (д, $J=6,9$ Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 456 $[M-H]^+$.

Пример 46. Синтез соединения 52



К перемешиваемому раствору 3-хлор-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина (4,00 г, 26,1 ммоль) и NEt_3 (3,96 г, 39,2 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли [2-(хлорметокси)этил]триметилсилан (13,02 г, 78,4 ммоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и гасили водой (100 мл), затем экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали РЕ:ЕА (10:1) с получением 3-хлор-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-с]пиридазина в виде желтого твердого вещества (3,50 г, 47%).

К перемешиваемому раствору 3-хлор-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-с]пиридазина (3,20 г, 11,3 ммоль) и (Е)-N'-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-N,N-диметилформимидамида (2,63 г, 11,3 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли аддукт $Pd_2(dba)_3$ -хлорформ (1,17 г, 1,13 ммоль), JosiPhos (625 мг, 1,13 ммоль) и Cs_2CO_3 (7,35 г, 22,5 ммоль) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 48 ч при 95°C в атмосфере N_2 и гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали РЕ:ЕА (1:2) с получением (Е)-N'-(3,5-дихлор-4-((7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси)фенил)-N,N-диметилформимидамида в виде желтого твердого вещества (2,2 г, неочищенное).

К перемешиваемой смеси (Е)-N-[3,5-дихлор-4-[(7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси]фенил]-N,N-диметилметанимидамида (1,12 г, 2,33 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли NIS (0,68 г, 3,02 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (0,12 г, 0,699 ммоль) порциями при 0°C. Смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. и гасили водой (30 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали ДХМ (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали РЕ:ЕА (4:1) с получением (Е)-N-[3,5-дихлор-4-[(5-йод-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси]фенил]-N,N-диметилметанимидамида в виде коричневого твердого вещества (600 мг, неочищенное). К перемешиваемой смеси (Е)-N-[3,5-дихлор-4-[(5-йод-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси]фенил]-N,N-диметилметанимидамида (650 мг, 1,07 ммоль), 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлоридс (69,9 мг, 0,107 ммоль) и K₂PO₃ (341 мг, 1,61 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (721 мг, 4,29 ммоль) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 4 ч при 50°C в атмосфере N₂ и гасили водой (50 мл) при комн. темп., затем экстрагировали ЕА (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали РЕ:ЕА (3:1) с получением (Е)-N-(3,5-дихлор-4-[[5-(проп-1-ен-2-ил)-7-[[2-(триметилсилил)этокси]-метил]пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси]фенил)-N,N-диметилметанимидамида в виде коричневого твердого вещества (675 мг, неочищенное).

К перемешиваемой смеси (Е)-N-(3,5-дихлор-4-[[5-(проп-1-ен-2-ил)-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси]фенил)-N,N-диметилметанимидамида (800 мг, 1,54 ммоль) в ЕА (10 мл) добавляли Pd:C (300 мг) при комн. темп. в атмосфере водорода. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., затем фильтровали и фильтр-прессную лепешку промывали ЕА (3×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением (Е)-N-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси]фенил]-N,N-диметилметанимидамида в виде желтого масла (1 г, неочищенное).

К перемешиваемому раствору (Е)-N-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]-метил]пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси]фенил]-N,N-диметилметанимидамида (1,00 г, 1,92 ммоль) в EtOH (9 мл) добавляли NaOH (9 мл, 9,00 мкмоль, 1 М) по каплям при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C, затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ЕА (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×30 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]-метил]пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси]анилина в виде коричневого масла (900 мг, неочищенное). Этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-изопропил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамат, красное твердое вещество (920 мг) получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1Н-индол-5-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата, за исключением того, что реакцию смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

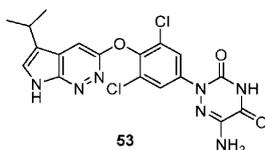
2-[3,5-Дихлор-4-[(5-изопропил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил в виде коричневого твердого вещества (690 мг, 69%) получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

Тозильную группу снимали с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (24,8 мг, 31%), которое получали аналогично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1Н-индол-5-илокси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 13,28 (с, 1H), 12,03-12,05 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,73-7,75 (м, 1H), 3,12-3,19 (м, 1H), 1,32 (д, J=6,8 Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 458[M+H]⁺.

Пример 47. Синтез соединения 53



Превращение соединения 52 в 53 аналогично методу получения 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона давало 2-[3,5-дихлор-4-

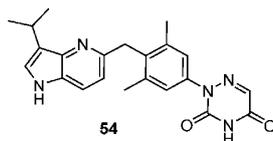
([5-изопропил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]окси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбовую кислоту в виде желтого твердого вещества (190 мг). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К перемешиваемому раствору 2-[3,5-дихлор-4-([5-изопропил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]окси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбовой кислоты (150 мг, 0,314 ммоль) и DPPA (260 мг, 0,943 ммоль) в *t*BuOH (3 мл) добавляли NEt_3 (127 мг, 1,26 ммоль) по каплям при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 85°C, затем гасили водой (30 мл) при комн. темп. и экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали PE:EA (3:1) с получением трет-бутил-*N*-[2-[3,5-дихлор-4-([5-изопропил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]окси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (130 мг, неочищенное).

К перемешиваемому раствору трет-бутил-*N*-[2-[3,5-дихлор-4-([5-изопропил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]окси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (120 мг) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (2 мл) по каплям при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. Na_2CO_3 (20 мл) при комн. темп. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-([5-изопропил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]окси)фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде белого твердого вещества (44,8 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 11,41-12,07 (шир., 2Н), 7,85-7,92 (м, 2Н), 7,68-7,79 (м, 2Н), 6,41 (с, 2Н), 3,10-3,20 (м, 1Н), 1,36-1,21 (м, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 48. Синтез соединения 54

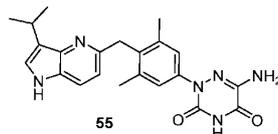


К смеси [4-[[3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]трифторметансульфоната (50 мг, 86,1 мкмоль), 2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (29,2 мг, 258 мкмоль), ди-трет-бутил-[2,3,4,5-тетраметил-6-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (8,28 мг, 17,2 мкмоль) и K_2CO_3 (35,7 мг, 258 мкмоль) в трет-BuOH (3 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,89 мг, 8,61 мкмоль) под защитой в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 110°C в течение 90 мин при облучении в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли H_2O (5 мл) и экстрагировали EA (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EA в PE) с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EA в PE) с получением 2-[4-[[3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде желтого твердого вещества (60 мг, 98%, чистота 37%). Снятие защиты тозилльной группы выполняли аналогично тому, как описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1Н-индол-5-илокси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил с получением 2-[4-[[3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде белого твердого вещества (5,88 мг, 15%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 10,81 (шир. с, 1Н), 8,23 (шир. с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 7,16 (с, 2Н), 6,69 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 4,23 (с, 2Н), 3,20 (тд, $J=6,8$, 13,6 Гц, 1Н), 2,38 (с, 6Н), 1,33 (д, $J=6,9$ Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 390,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 49. Синтез соединения 55



5-[(4-Бензилокси-2,6-диметилфенил)метил]-3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[3,2-*b*]пиридин, *p*-толилсульфонилпирроло[3,2-*b*]пиридин, желтое твердое вещество (1,36 г, 73%) получали аналогично тому, как было описано для 5-[(4-бензилокси-2,6-диметилфенил)метил]-3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[3,2-*b*]пиридина.

4-[[3-Изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенол, белое твердое вещество (1 г, 88%) получали аналогично тому, как было описано для 4-[[3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенола.

Смесь [4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]трифторметансульфоната (600 мг, 1,03 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (525 мг, 2,07 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (84,4 мг, 103 мкмоль), KOAc (304 мг, 3,10 ммоль) в ДМСО (10 мл) дегазировали и продували N₂. Смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разделяли между H₂O (30 мл) и EA (50 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией с силикагелем (0-10% EA в PE) с получением 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-метил]-3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридина в виде желтого твердого вещества (340 мг, 59%).

К раствору 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридина (290 мг, 519 мкмоль) в ацетоне (12 мл) и H₂O (6 мл) добавляли NaIO₄ (1,11 г, 5,19 ммоль, 287,71 мкл) и NH₄OAc (400 мг, 5,19 ммоль) при 25°C. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали EA (3×10 мл). Органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, затем очищали препаративной ТСХ (SiO₂, PE:EA = 1:1) с получением [4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]бороновой кислоты в виде белого твердого вещества (190 мг, 76%).

Смесь 6-амино-4-(бензилоксиметил)-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (252 мг, 1,02 ммоль), [4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-бороновой кислоты (440 мг, 923 мкмоль), пиридина (146 мг, 1,85 ммоль, 149 мкл), 4Å молекулярных сит (5 г) и Cu(OAc)₂ (83,9 мг, 462 мкмоль) в ДМФА (15 мл) дегазировали и продували O₂, затем смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч в атмосфере O₂ (через баллон). Реакционную смесь охлаждали до 25°C и разбавляли EA (30 мл), затем твердое вещество удаляли фильтрацией. Фильтрат промывали H₂O (3×10 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией с силикагелем (0-30% EA в PE) с получением 6-амино-4-(бензилоксиметил)-2-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде желтой смолы (140 мг, 20%).

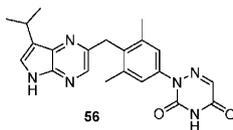
Раствор 6-амино-4-(бензилоксиметил)-2-[4-[[3-изопропил-1-(п-толил-сульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (140 мг, 206 мкмоль) в ТФУ (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EA (10 мл), а pH доводили до 7 NaHCO₃ (насыщ. водн.). Органический слой отделяли, и водн. слой экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (SiO₂, PE:EA = 1:2) с получением 6-амино-2-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде белого твердого вещества (45 мг, 39%).

Тозильную группу снимали с получением 6-амино-2-[4-[[3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона, белого твердого вещества (11,3 мг, 35%), который получали аналогично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1Н-индол-5-илокси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,07 (шир. с, 1H), 10,80 (шир. с, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,29 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,25-3,19 (м, 1H), 2,34 (с, 6H), 1,34 (д, J=6,9 Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 405,6 [M+H]⁺.

Пример 50. Синтез соединения 56



2-(2,6-Диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-7-изопропил-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин, желтое твердое вещество (520 мг, 73%), получали аналогично тому, как было описано для 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридина, за исключением того, что реакционную смесь нагревали в течение 12 ч.

(4-((7-Изопропил-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-2-ил)метил)-3,5-диметилфенил)бороновую кислоту, желтое твердое вещество (670 мг, неочищенное) получали аналогично тому, как было описано для [4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-бороновой кислоты.

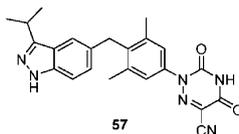
4-((Бензилокси)метил)-2-(4-((7-изопропил-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)метил)-3,5-диметилфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион, светло-желтое твердое вещество (110 мг, 11%), получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-4-(бензилоксиметил)-2-[4-[[3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона.

Тозильную группу снимали с получением 2-(4-((7-изопропил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)метил)-3,5-диметилфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона, белого твердого вещества (20 мг, 80%), который получали аналогично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-(1Н-индол-5-илокси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 12,48 (шир. с, 1Н), 11,54 (шир. с, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 7,51 (с, 1Н), 7,16 (с, 2Н), 4,26 (с, 2Н), 3,09-3,17 (м, 1Н), 2,40 (с, 6Н), 1,31 (д, J=6,8 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 391,6 [M+H]⁺.

Пример 51. Синтез соединения 57



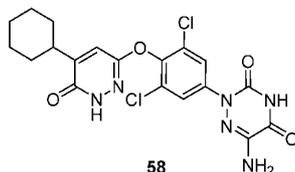
2,2,2-Трифтор-N-(4-(гидрокси(3-изопропил-1Н-индазол-5-ил)метил)-3,5-диметилфенил)ацетамид, белое твердое вещество (294 мг, 36%), получали аналогично тому, как было описано для 2,2,2-трифтор-N-(4-(гидрокси(3-пентил-1Н-индазол-5-ил)метил)-3,5-диметилфенил)ацетамида, за исключением того, что использовали трет-бутиллитий (2,2 экв.). 2,2,2-Трифтор-N-(4-((3-изопропил-1Н-индазол-5-ил)метил)-3,5-диметилфенил)ацетамид (209 мг, 81%), белое твердое вещество, получали аналогично тому, как было описано для 2,2,2-трифтор-N-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил)ацетамида.

Снятие трифторацетамидной защиты с получением 4-((3-изопропил-1Н-индазол-5-ил)метил)-3,5-диметиланилина (141 мг, 96%) осуществляли аналогично тому, как было описано для 3,5-диметил-4-((3-пентил-1Н-индазол-5-ил)метил)анилина.

2-(4-((3-Изопропил-1Н-индазол-5-ил)метил)-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил, оранжевое твердое вещество (10 мг, 8%), получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆ 400 МГц) : 1,31 (д, J=6,8 Гц, 6Н); 2,28 (с, 6Н); 3,22-3,27 (м, 1Н); 4,15 (с, 2Н), 6,96 (д, J=8,3 Гц, 1Н); 7,18 (с, 2Н); 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1Н); 7,38 (с, 1Н); 12,47 (с, 1Н); 12,99 (с, 1Н).

Пример 52. Синтез соединения 58

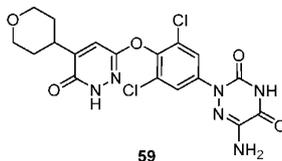


6-Амино-2-[3,5-дихлор-4-[(5-циклогексил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона с получением белого твердого вещества (101,1 мг, 40%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 12,18 (шир., 2Н), 7,83 (с, 2Н), 7,35-7,36 (м, 1Н), 6,47 (с, 2Н), 2,68-2,72 (м, 1Н), 1,21-1,84 (м, 10Н).

ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 465 [M+H]⁺.

Пример 53. Синтез соединения 59



3,6-Дихлор-4-(тетрагидро-2Н-руран-4-ил)пиридазин получали аналогично тому, как было описано для 3,6-дихлор-4-изопропилпиридазина (см. также Samaritoni, J.G. Homolytic alkylation of 3,6-dichloropyridazine. Org. Prep. Proced. Int. 1988, 20, 117-121) в виде белого твердого вещества (5,3 г, 68%).

Этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)гидразинилиден)ацетил)карбамат, коричневое твердое вещество (42 г, неочищенный) получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1Н-индол-5-ил)окси)фенил)-гидразинил-иден)ацетил)карбамата, за исключением того, что реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C.

К перемешиваемой смеси этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)гидразинилиден)-

ацетил)карбамата (41,0 г, 119 ммоль) в DMA (400 мл) добавляли KOAc (46,6 г, 475 ммоль) порциями при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 110°C и гасили водой (400 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3×600 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×400 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с ДХМ:MeOH (19:1) с получением 2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (24,3 г, 62%).

К перемешиваемому раствору 2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (20 г, 66,9 ммоль) в AcOH (200 мл) добавляли HCl (100 мл) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 110°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до pH 9 с помощью NaOH (1 М). Полученную смесь экстрагировали EA (2×80 мл). pH смеси доводили до 5 с помощью HCl (1 М), затем экстрагировали EA (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×60 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (19 г, неочищенное). К перемешиваемому раствору 2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (13,8 г, 43,4 ммоль) в tBuOH (150 мл) добавляли DPPA (29,9 г, 108 ммоль) и NEt₃ (17,7 г, 174 ммоль) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение ночи при 85°C и концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (3×120 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с ДХМ:MeOH (40:1) с получением трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(дифеноксифосфорил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)карбамата в виде желтого твердого вещества (16,0 г, 53%).

К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(дифеноксифосфорил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)карбамата (11,0 г, 17,7 ммоль) в трет-BuOH (200 мл) добавляли NaOH (25 мл, 2 М) по каплям при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (50 мл), подкисляли до pH 6 с помощью HCl (1 М) и экстрагировали EA (3×100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×70 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с PE:EA (1:1) с получением трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (6,0 г, 78%).

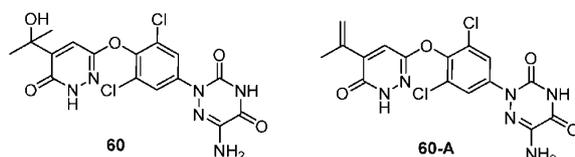
К перемешиваемой смеси 3,6-дихлор-4-(оксан-4-ил)пиридазина (300 мг, 1,29 ммоль) и трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (501 мг, 1,29 ммоль) в DMCO (10 мл) добавляли K₂CO₃ (534 мг, 3,86 ммоль) и CuI (123 мг, 0,644 ммоль) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 110°C в атмосфере N₂ и гасили водой (30 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали EA (3×40 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем ДХМ:MeOH (3:1) с получением 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(оксан-4-ил)пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде коричневого твердого вещества (280 мг, 36%).

К перемешиваемой смеси 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(оксан-4-ил)пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (250 мг, 0,515 ммоль) в AcOH (4 мл) добавляли NaOAc (169 мг, 2,06 ммоль) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение ночи при 100°C, затем гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали EA (3×30 мл), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с ДХМ:MeOH (20:1) с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(оксан-4-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде белого твердого вещества (23,3 мг, 10%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMCO-d₆) 12,26-12,28 (м, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,44-7,46 (м, 1H), 6,54 (с, 2H), 3,93-3,99 (м, 2H), 3,41-3,49 (м, 2H), 2,95-3,05 (м, 1H), 1,58-1,78 (м, 4H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 467 [M+H]⁺.

Пример 54. Синтез соединений 60 и 60-A:



К смеси метил 3,6-дихлорпиридазин-4-карбоксилата (10,0 г, 48,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли

NaOCH₃ (9,57 г, 53,1 ммоль, 30% в MeOH) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C, затем гасили NH₄Cl (насыщ. водн., 150 мл). Смесь экстрагировали EA (3×150 мл), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×150 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Образец очищали колоночной хроматографией (EA:PE = 0-30% в течение 30 мин) с получением метил-6-хлор-3-метокси-пиридазин-4-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (7,3 г, 60%). Смесь метил-6-хлор-3-метоксипиридазин-4-карбоксилата (9,00 г, 44,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли по каплям CH₃MgBr (59,2 мл, 178 ммоль, 3 М в Et₂O) при -50°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при -50 до 0°C, затем гасили насыщ. водн. NH₄Cl (150 мл) и экстрагировали EA (3×150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×150 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA:PE = 0-30% в течение 20 мин) с получением 2-(6-хлор-3-метоксипиридазин-4-ил)пропан-2-ола в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (2,35 г, 25%).

К смеси 2-(6-хлор-3-метоксипиридазин-4-ил)пропан-2-ола (2,90 г, 14,3 ммоль), (E)-N'-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-N,N-диметилметанимидамида (3,67 г, 15,7 ммоль), Cs₂CO₃ (9,33 г, 28,6 ммоль) и JosiPhos (0,85 г, 1,43 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли Pd₂(dba)₃-CHCl₃ (1,48 г, 1,43 ммоль). Смесь перемешивали в течение 48 ч при 95°C в атмосфере N₂, затем гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали EA (3×80 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Образец очищали колоночной хроматографией и элюировали EA:PE с получением (E)-N'-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-метоксипиридазин-3-ил]окси]фенил)-N,N-диметилметанимидамида в виде желтого твердого вещества (690 мг, 11%).

К смеси (E)-N'-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-метоксипиридазин-3-ил]окси]фенил)-N,N-диметилметанимидамида (690 мг, 1,73 ммоль) и KI (861 мг, 5,18 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TMSCl (563 мг, 5,18 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (E)-N'-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-N,N-диметилметанимидамида в виде желтого твердого вещества (670 мг, неочищенное).

Смесь (E)-N'-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-N,N-диметилметанимидамида (670 мг, 1,74 ммоль) в этаноле (10 мл) и NaOH (10 мл, 1 М). Смесь перемешивали в течение ночи при 70°C, затем концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (3×50 мл).

Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-пиридазин-3-она в виде желтого твердого вещества (560 мг, 83%).

Этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамат, желтое твердое вещество (500 мг, 55%), получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1Н-индол-5-ил)окси)фенил)-гидразинилиден)ацетил)карбамата.

2-(3,5-Дихлор-4-[[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил в виде желтого твердого вещества (380 мг, 80%) получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

Дальнейшие стадии в синтезе соединения 60 давали 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион в виде белого твердого вещества (63,9 мг, 35%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,2-12,4 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,53 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 5,50 (с, 1H), 1,51 (с, 6H).

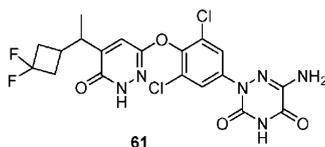
ЖХМС (ИЭР, m/z): 441 [M+H]⁺.

Соединение 60-А, 6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион получали в виде белого твердого вещества (13,8 мг, 8%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,0-12,5 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,54 (с, 1H), 6,49 (с, 3H), 5,57 (с, 1H), 2,12 (с, 3H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 423 [M+H]⁺.

Пример 55. Синтез соединения 61



К раствору диизопропиламина (5,18 г, 51,2 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли по каплям *n*-BuLi (19,5 мл, 2,5 М в гексане, 48,7 ммоль) при -78°C в атмосфере N_2 . Раствор перемешивали при температуре от -78 до примерно -50°C в течение 0,5 ч. Метил-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетат (получали в соответствии с методиками, подробно описанными в WO 2015/005901 и WO 2015/0023913), (4 г, 24,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям при -78°C . Раствор перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч CH_3I (4,50 г, 31,7 ммоль) добавляли при -78°C . Реакционную смесь медленно нагревали до комн. темп. в течение 3 ч, затем гасили водой (30 мл) и экстрагировали ЕА (3×50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-(3,3-дифторциклобутил)пропаноата в виде желтого масла (3,9 г, неочищенное).

К раствору метил 2-(3,3-дифторциклобутил)пропаноата (3,8 г, 21,3 ммоль) в ТГФ (40 мл) и MeOH (10 мл) добавляли раствор NaOH (10н., 20 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. pH доводили до 5 с помощью HCl (1н.). Смесь экстрагировали ЕА (3×50 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3,3-дифторциклобутил)пропановая кислота в виде желтого масла (1,5 г, неочищенное).

3,6-Дихлор-4-[1-(3,3-дифторциклобутил)этил]пиридазин получали аналогично тому, как было описано для 3,6-дихлор-4-изопропилпиридазина (см. также Samaritoni, J.G. Homolytic alkylation of 3,6-dichloropyridazine. Org. Prep. Proced. Int. 1988, 20, 117-121) с получением желтого масла (390 мг, 21%).

6-Амино-2-[3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этил]пиридазин-3-ил]окси]-фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион, желтое масло (280 мг, 33%) получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(оксан-4-ил)пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона.

К раствору 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этил]пиридазин-3-ил]окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (280 мг, 0,539 ммоль) в AcOH (8 мл) добавляли NaOAc (221 мг, 2,69 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 100°C . Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и гасили водой (50 мл).

Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, твердое вещество фильтровали и промывали водой (2×10 мл) и PE (2×5 мл), затем сушили при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[[5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этил]-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде белого твердого вещества (34,2 мг, 13%).

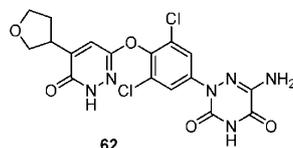
ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 523 [M+Na]⁺.

Энантиомеры разделяли препаративной прехиральной ВЭЖХ с использованием следующего градиента: Колонка: CHIRALPAK IA, 3×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех:ДХМ=3:1 (10 мМ $\text{NH}_3\cdot\text{CH}_3\text{OH}$)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 10 В до 10 В за 50 мин; 220/254 нм; впрыскиваемый объем: 1 мл; число прогонов: 14. Очистка давала (RT 1: 35,6 мин (соединение 61-А (RT 1=35,6 мин, 43,9 мг) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, и соединение 61-В (RT 2=42,1 мин, 41,8 мг).

61-А: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 12,28 (шир., 2H), 7,86 (с, 2H), 7,52 (с, 1H), 6,54 (шир., 2H), 2,99-3,04 (м, 1H), 2,73 (шир., 1H), 2,51-2,60 (м, 1H), 2,44-2,50 (м, 2H), 2,12-2,24 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 501 [M+H]⁺. [α]^{22,1} D=+18° (MeOH, C=1 мг/мл).

(RT 2: 42,1 мин (соединение 61-В), 41,8 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 12,27 (шир., 2H), 7,85 (с, 2H), 7,52 (с, 1H), 6,53 (шир., 2H), 2,98-3,03 (м, 1H), 2,69-2,74 (м, 1H), 2,52-2,54 (м, 1H), 2,44-2,50 (м, 2H), 2,12-2,24 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 501 [M+H]⁺. [α]^{22,1} D=-14° (MeOH, C=1 мг/мл).

Пример 56. Синтез соединения 62



К раствору 3,6-дихлорпиридазина (5,00 г, 33,6 ммоль) в воде (100 мл) добавляли нитрат серебра

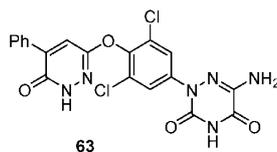
(2,85 г, 16,8 ммоль) и оксолан-3-карбоновую кислоту (3,90 г, 33,6 ммоль) порциями при комн. темп., а затем перемешивали при 50°C. К данной смеси добавляли серную кислоту (9,88 г, 101 ммоль) порциями при 50°C и перемешивали при 60°C. Затем добавляли персульфат аммония (23 г, 101 ммоль) в воде (50 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 70°C. Смесь нейтрализовали до pH 9 раствором NaOH (2н.). Смесь экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с PE:EA (10:1) с получением 3,6-дихлор-4-(оксолан-3-ил)пиридазина в виде светло-желтого масла (2,8 г, 36%).

К раствору 3,6-дихлор-4-(оксолан-3-ил)пиридазина (330 мг, 1,51 ммоль) и трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]-карбамата (586 мг, 1,51 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли K₂CO₃ (625 мг, 4,52 ммоль) и CuI (28,7 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N₂, затем гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали EA (3×50 мл), промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с MeOH:ДХМ (1:20) с получением трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(оксолан-3-ил)пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата в виде коричневого твердого вещества (600 мг, 49%). К раствору 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(оксолан-3-ил)пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диола (420 мг, 0,89 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли NaOAc (292 мг, 3,56 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционный раствор выливали в воду (100 мл) и фильтровали. Осадок очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[6-гидрокси-5-(оксолан-3-ил)пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диола в виде белого твердого вещества (72,8 мг, 18%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,28-12,30 (м, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,50 (с, 1H), 6,54 (с, 2H), 3,80-4,01 (м, 2H), 3,75-3,78 (м, 1H), 3,63-3,68 (м, 1H), 3,42-3,54 (м, 1H), 2,18-2,29 (м, 1H), 1,98-2,10 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 453 [M+H]⁺.

Пример 57. Синтез соединения 63



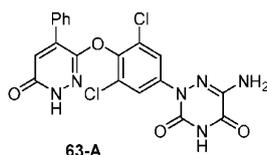
К раствору 3,6-дихлор-пиридазина (5,00 г, 33,6 ммоль) и фенолбороновой кислоты (8,18 г, 67,1 ммоль) в воде (180 мл) и 1,2-дихлорэтане (180 мл) добавляли Selectfluor™ (23,8 г, 67,1 ммоль) и ТФУ (3,83 г, 33,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 мин и добавляли AgNO₃ (1,14 г, 6,71 ммоль) в воде (20 мл). Затем реакционную смесь перемешивали 50°C в течение 16 ч. Раствор экстрагировали ДХМ (2×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с PE:EA (25:1) с получением 3,6-дихлор-4-фенилпиридазина в виде желтого твердого вещества (950 мг, 12%).

К раствору 3,6-дихлор-4-фенилпиридазина (338 мг, 1,50 ммоль) и трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (585 мг, 1,50 ммоль) в ДМСО (15 мл) добавляли K₂CO₃ (623 мг, 4,50 ммоль) и CuI (143 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N₂, затем гасили водой (100 мл). Смесь экстрагировали EA (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с PE:EA (2:3) с получением трет-бутил-N-[2-[3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-фенилпиридазин-3-ил]окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата в виде коричневого твердого вещества (350 мг, 32%).

К раствору 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-фенилпиридазин-3-ил]окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диола (350 мг, 0,733 ммоль) и в AcOH (10 мл) добавляли NaOAc (240 мг, 2,93 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C и охлаждали до комн. темп. Реакционный раствор выливали в воду (100 мл) и фильтровали. Осадок очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[[6-гидрокси-5-фенилпиридазин-3-ил]окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диола в виде белого твердого вещества (30,4 мг, 9%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,48 (с, 1H), 12,29 (с, 1H), 7,95-7,98 (м, 2H), 7,88 (с, 3H), 7,49-7,52 (м, 3H), 6,55 (с, 2H).

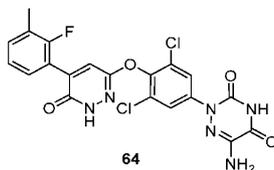
ЖХМС (ИЭР, m/z): 459 [M+H]⁺.



Выделяли региоизомерный продукт 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (63-А).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,40 (с, 1Н), 12,28 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,79-7,82 (м, 2Н), 7,55-7,59 (м, 3Н), 7,13 (с, 1Н), 6,53 (с, 2Н).

Пример 58. Синтез соединения 64



В 250 мл круглодонную колбу загружали Na₂CO₃ (6,00 г, 56,6 ммоль), диоксан (45,0 мл), воду (15 мл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 10 мин при комн. темп. Добавляли 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (5,90 г, 28,3 ммоль), 2-фтор-3-метилфенилбороновую кислоту (4,79 г, 31,1 ммоль), комплекс PdCl₂(dppf)-ДХМ (2,31 г, 2,83 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C в атмосфере N₂. Твердые вещества удаляли фильтрованием. Органические слои отделяли 400 мл ЕА:солевой раствор (1:1). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с ЕА:РЕ (40:60) с получением 6-хлор-4-(2-фтор-3-метилфенил)пиридазин-3-амина в виде коричневого твердого вещества (3 г, 37%).

В 100 мл круглодонную колбу загружали трет-бутилнитрит (3,38 г, 32,8 ммоль), хлорид меди(II) (1,77 г, 13,1 ммоль) в АСН (30,0 мл). 6-Хлор-4-(2-фтор-3-метилфенил)пиридазин-3-амин (2,60 г, 10,9 ммоль) добавляли по каплям при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3×50 мл), промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли при пониженном давлении, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле с ЕА:РЕ (15:85) с получением 3,6-дихлор-4-(2-фтор-3-метилфенил)пиридазина в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (1,1 г, 37%).

В 40 мл сосуд загружали 3,6-дихлор-4-(2-фтор-3-метилфенил)-пиридазин (1,10 г, 4,28 ммоль), 4-амино-2,6-дихлорфенилоксиданил (0,98 г, 5,56 ммоль), K₂CO₃ (1,77 г, 12,8 ммоль), CuI (0,33 г, 1,71 ммоль), ДМСО (10 мл) в атмосфере N₂. Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при 90°C и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле с ЕА:РЕ (1:5) с получением 3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(2-фтор-3-метилфенил)-пиридазин-3-ил]окси]анилина в виде коричневого твердого вещества (1,4 г, 78%).

В 40 мл сосуд загружали 3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(2-фтор-3-метилфенил)пиридазин-3-ил]окси]анилин (1,40 г, 3,51 ммоль), NaOAc (1,73 г, 21,1 ммоль), AcOH (14 мл) в атмосфере N₂. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционный раствор гасили водой (20 мл), экстрагировали ЕА (3×50 мл) и органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли NaOH (1,40 г, 35,1 ммоль), MeOH (7 мл) и воду (7 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 120°C. Реакционную смесь экстрагировали ЕА (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли при пониженном давлении, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с ЕА:РЕ (3:7) с получением 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-(2-фтор-3-метилфенил)-2Н-пиридазин-3-она в виде коричневого полутвердого вещества (950 мг, 57%).

Этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамат, коричневое твердое вещество (800 мг, 55%) получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1Н-индол-5-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата. 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил, коричневое твердое вещество (400 мг, 64%) получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила.

В 100 мл круглодонную колбу загружали 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (250 мг, 0,499 ммоль), HCl

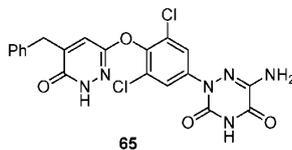
(2 мл), АсОН (10 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при 120°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (20 мл), смесь экстрагировали EA (3×30 мл) и органические слои отбрасывали. pH водн. слоя доводили до 5–6 с помощью конц. HCl. Раствор экстрагировали CHCl₃:изопропанолом = 3:1 (3×40 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (110 мг, 41%). В 25 мл круглодонную колбу загружали 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (110 мг, 0,211 ммоль), дифенилфосфорилазид (174 мг, 0,634 ммоль), NEt₃ (85,6 мг, 0,846 ммоль), tBuOH (5 мл) в атмосфере N₂. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 85°C и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EA (3×30 мл), промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ EA:PE (4:1) с получением трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (80 мг, 46%).

В 50-мл круглодонную колбу загружали трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамат (130 мг, 0,220 ммоль), ДХМ (5 мл), ТФУ (1 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. pH остатка доводили до 8 с помощью NaHCO₃ (насыщ. водн.). Раствор экстрагировали EA (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде белого твердого вещества (10,3 мг, 9%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,52 (с, 0,3H), 12,29 (с, 0,3 H), 7,90 (с, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,42–7,44 (м, 2H), 7,21 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,48–6,55 (м, 2H), 2,31 (с, 3H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 491 [M+H]⁺.

Пример 59. Синтез соединения 65



4-Бензил-3,6-дихлор-пиридазин, желтое масло (270 мг, 27%) получали аналогично 3,6-дихлор-4-изопропилпиридазину.

К раствору 4-бензил-3,6-дихлорпиридазина (270 мг, 1,13 ммоль) и трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (483 мг, 1,24 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли K₂CO₃ (468 мг, 3,39 ммоль) и CuI (215 мг, 1,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N₂ и гасили водой (100 мл). Смесь экстрагировали EA (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с MeOH:ДХМ (4:96) с получением трет-бутил-N-(2-[4-[(5-бензил-6-хлорпиридазин-3-ил)окси]-3,5-дихлорфенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)карбамата в виде коричневого твердого вещества (400 мг, 36%).

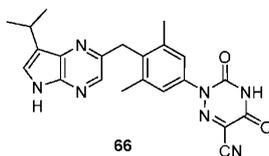
К раствору 6-амино-2-[4-[(5-бензил-6-хлорпиридазин-3-ил)окси]-3,5-дихлорфенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (240 мг, 0,49 ммоль) в АсОН (6 мл) добавляли NaOAc (160 мг, 1,95 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C и охлаждали до комн. темп. Реакционный раствор выливали в воду (100 мл) и фильтровали.

Осадок очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-амино-2-[4-[(5-бензил-6-гидроксипиридазин-3-ил)окси]-3,5-дихлорфенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде белого твердого вещества (56,6 мг, 24%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,27–12,30 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,24–7,37 (м, 6H), 6,53 (с, 2H), 3,87 (с, 2H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 495 [M+Na]⁺.

Пример 60. Синтез соединения 66



2-[(4-Бензилокси-2,6-диметилфенил)метил]-7-изопропил-5-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиразин в виде желтого твердого вещества (770 мг, 70%) получали аналогично тому, как было описано для 5-[(4-бензилокси-2,6-диметилфенил)метил]-3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-b]пиридина. Смесь 2-[(4-бензилокси-2,6-диметилфенил)метил]-7-изопропил-5-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиразина (610 мг, 1,13 ммоль) в ДХМ (20 мл) и добавляли VBr_3 (1,42 г, 5,65 ммоль, 544,54 мкл). Реакционную смесь дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением NaHCO_3 (15 мл) при 0°C , а затем разбавляли H_2O (25 мл) и экстрагировали ДХМ (3×45 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ЕА:РЕ = 0-10%) с получением 4-[[7-изопропил-5-(п-толилсульфонил)пирроло-[2,3-b]пиразин-2-ил]метил]-3,5-диметил-фенола в виде желтого твердого вещества (400 мг, 79%).

[4-[[7-Изопропил-5-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-трифторметансульфонат, белое твердое вещество (430 мг, 83%) получали аналогично тому, как было описано для [4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-трифторметансульфоната.

Смесь [4-[[7-изопропил-5-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-трифторметансульфоната (280 мг, 481 мкмоль), трет-бутилкарбамата (226 мг, 1,93 ммоль), Xant-Phos (68,9 мг, 144 мкмоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10,8 мг, 48,1 мкмоль) и Cs_2CO_3 (627 мг, 1,93 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали и продували N_2 , затем смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем остаток разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ЕА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией с силикагелем (ЕА:РЕ = 0-15%) с получением трет-бутил-N-[4-[[7-изопропил-5-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил]метил]-3,5-диметилфенил]карбамата в виде желтой смолы (290 мг, 76%).

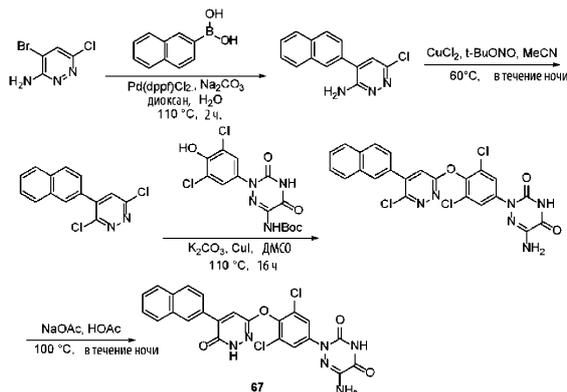
К раствору трет-бутил-N-[4-[[7-изопропил-5-(п-толилсульфонил)пирроло-[2,3-b]пиразин-2-ил]метил]-3,5-диметилфенил]карбамата (356 мг, 454 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (518 мг, 4,54 ммоль, 336,27 мкл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (5 мл) при 20°C , затем разбавляли H_2O (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ЕА:РЕ = 0-30%) с получением 4-[[7-изопропил-5-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил]метил]-3,5-диметил-анилина в виде желтого твердого вещества (183 мг, 89%). Этил-N-[2-циано-2-[[4-[[7-изопропил-5-(п-толилсульфонил)пирроло-[2,3-b]пиразин-2-ил]метил]-3,5-диметилфенил]гидразоно]ацетил]карбамат, желтое твердое вещество (90 мг, 47%), получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1Н-индол-5-ил)окси)фенил)-гидразинилиден)ацетил]карбамата К раствору этил-N-[2-циано-2-[[4-[[7-изопропил-5-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил]метил]-3,5-диметилфенил]гидразоно]ацетил-ил]карбамата (146 мг, 237 мкмоль) в AcOH (15 мл) добавляли NaOAc (97,3 мг, 1,19 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, доводили до рН 7~8 с помощью NaHCO_3 (насыщ. водн. 5 мл), затем экстрагировали ЕА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли при пониженном давлении и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[[7-изопропил-5-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (100 мг, неочищенное).

Тозильную группу снимали с получением 2-[4-[[7-изопропил-5Н-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила, желтого твердого вещества (34,8 мг, 48%), которое получали аналогично тому, как было описано для метил-5-[2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-2-ил)фенокси]-1Н-индол-3-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,98 (шир. с, 1Н), 11,57 (шир. с, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,16 (с, 2Н), 4,29 (с, 2Н), 3,19-3,07 (м, 1Н), 2,43 (с, 6Н), 1,32 (д, $J=6,9$ Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 416,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 61. Синтез соединения 67 и 67-А:



В 100 мл круглодонную колбу загружали карбонат натрия (2,03 г, 19,190 ммоль), диоксан (20 мл) и воду (4 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комн. темп. Добавляли 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (2 г, 9,595 ммоль), 2-нафталинбороновую кислоту (1,82 г, 10,555 ммоль) и PdCl₂(dppf) (783,57 мг, 0,960 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 110°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли EA (20 мл) и фильтровали через слой целита, слой целита промывали EA (2×10 мл) и фильтрат промывали солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводн. сульфатом натрия, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (PE:EA = 10:1) с получением 6-хлор-4-(нафталин-1-ил)пиридазин-3-амин в виде желтого твердого вещества (1,75 г, 68%).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 256 [M+H]⁺.

К раствору CuCl₂ (1,10 г, 8,212 ммоль) в CH₃CN (5 мл) добавляли трет-бутилнитрит (2,12 г, 20,531 ммоль) при 0°C по каплям добавляли 6-хлор-4-(нафталин-2-ил)пиридазин-3-амин (1,75 г, 6,844 ммоль) в CH₃CN (15 мл). Реакционную смесь перемешивали 18 ч при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали через слой целита, слой целита промывали EA (3×10 мл), а затем гасили водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводн. сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA:PE = 1:10) с получением 3,6-дихлор-4-(нафталин-2-ил)пиридазина в виде желтого твердого вещества (990 мг, 50%).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 275 [M+H]⁺.

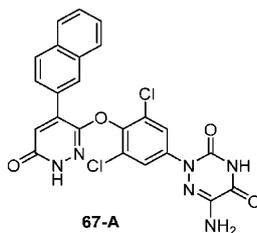
К раствору 3,6-дихлор-4-(нафталин-2-ил)пиридазина (400,00 мг, 1,454 ммоль), трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (565,83 мг, 1,454 ммоль) и K₂CO₃ (602,79 мг, 4,362 ммоль) в ДМСО (8 мл) добавляли CuI (83,07 мг, 0,436 ммоль) в атмосфере N₂. Раствор перемешивали в течение ночи при 110°C, затем гасили водой (10 мл). Смесь подкисляли до pH ~5 с помощью HCl (1 М, водн.), затем экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над безводн. сульфатом натрия, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA:PE = 1:1) с получением 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(нафталин-2-ил)пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде красного твердого вещества (300 мг, 37%).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 527 [M+H]⁺.

К раствору 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(нафталин-2-ил)пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (300 мг, 0,568 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл) добавляли NaOAc (233,16 мг, 2,842 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., гасили водой (20 мл), а затем перемешивали в течение 10 мин. Твердое вещество фильтровали и промывали водой (2×10 мл) и PE (2×5 мл), затем сушили при пониженном давлении и затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge Prep OBD C18, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05%ТФУ), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 49 до 69% В за 7 мин; 220 нм) с получением 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(нафталин-2-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде белого твердого вещества (40,4 мг, 14%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,55 (с, 1H), 12,29 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,97-8,07 (м, 5H), 7,89 (с, 2H), 7,57-7,64 (м, 2H), 6,55 (шир., 2H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 509 [M+H]⁺.

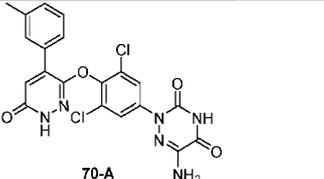
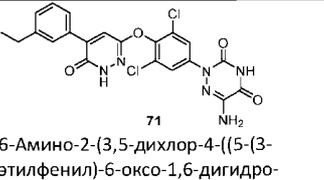
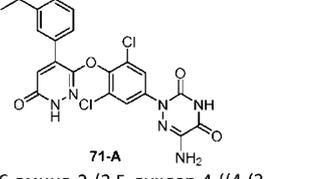
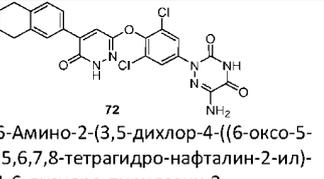
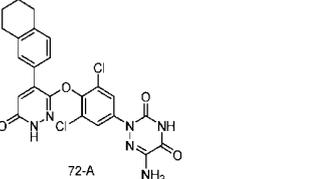


6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(нафталин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион (67-А) выделяли во время синтеза 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(нафталин-2-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона.

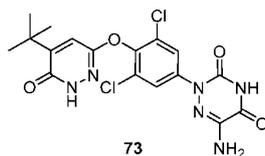
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) 12,44 (шир., 1Н), 12,27 (шир., 1Н), 8,38 (шир., 1Н), 8,03-8,11 (м, 3Н), 7,88-7,93 (м, 3Н), 7,60-7,66 (м, 2Н), 7,26 (с, 1Н), 6,52 (шир., 2Н).

Соединения 68-72 получали аналогично тому, как было описано в примере 61. Также выделяли региоизомерные продукты 68-А, 69-А, 70-А, 71-А и 72-А.

Структура	ЖХМС (ИЭР, m/z)	^1H ЯМР
<p style="text-align: center;">68</p> <p>6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3-хлорфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>	493 [M+H] ⁺	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,55 (шир., 1Н), 12,28 (шир., 1Н), 8,09 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,88 - 7,94 (м, 3Н), 7,53 - 7,57 (м, 2Н), 6,53 (с, 2Н).
<p style="text-align: center;">68-А</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(3-хлорфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>	493 [M+H] ⁺	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,45 (с, 1Н), 12,28 (с, 1Н), 7,85 - 7,88(м, 3Н), 7,77 (д, J=6,6Гц, 1Н), 7,60 - 7,62 (м, 2Н), 7,21 (с, 1Н), 6,55 (с, 2Н).
<p style="text-align: center;">69</p> <p>6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3-фторфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>	477 [M+H] ⁺	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,46 (шир., 1Н), 12,28 (с, 1Н), 7,88 (с, 2Н), 7,61 - 7,68 (м, 3Н), 7,34 - 7,42 (м, 1Н), 7,21 (с, 1Н), 6,54 (шир., 2Н).
<p style="text-align: center;">69-А</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(3-фторфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>	477 [M+H] ⁺	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,46 (шир., 1Н), 12,28 (с, 1Н), 7,88 (с, 2Н), 7,61 - 7,68 (м, 3Н), 7,34 - 7,42 (м, 1Н), 7,21 (с, 1Н), 6,54 (шир., 2Н).
<p style="text-align: center;">70</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(3-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>	473 [M+H] ⁺	^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 12,28 - 12,45 (м, 2Н), 7,84 - 7,88 (м, 3Н), 7,74 - 7,77 (м, 2Н), 7,30 - 7,40 (м, 2Н), 6,54 (с, 2Н), 2,08 (с, 3Н).

6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(<i>m</i> -толил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-дион		
 <p>70-A</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(<i>m</i>-толил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-дион</p>	473 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (300МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,28 - 12,38 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,59 - 7,61 (м, 2H), 7,42 - 7,47 (м, 2H), 7,35 - 7,37 (м, 1H), 7,10 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,54 (с, 2H), 2,08 (с, 3H).
 <p>71</p> <p>6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3-этилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-дион</p>	487 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (300МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,29 - 12,45 (м, 2H), 7,79 - 7,88 (м, 3H), 7,77 - 7,79 (м, 2H), 7,33 - 7,43 (м, 2H), 6,54 (шир., 2H), 2,64 - 2,74 (м, 2H), 1,23 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
 <p>71-A</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(3-этилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-дион</p>	487 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (300МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,28 - 12,38 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,61 - 7,65 (м, 2H), 7,45 - 7,50 (м, 1H), 7,38 - 7,41 (м, 1H), 7,11 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,54 (с, 2H), 2,64 - 2,74 (м, 2H), 1,19 - 1,26 (м, 3H).
 <p>72</p> <p>6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(5,6,7,8-тетрагидро-нафталин-2-ил)-1,6-дигидро-пиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-дион</p>	513 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,23 - 12,41 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,67 - 7,69 (м, 2H), 7,14 - 7,17 (м, 1H), 6,53 (шир., 2H), 2,77 (шир., 4H), 1,76 (шир., 4H).
 <p>72-A</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[6-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-1<i>H</i>-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4<i>H</i>-1,2,4-триазин-3,5-дион</p>	513 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,34 - 12,42 (м, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,48 - 7,52 (м, 2H), 7,21 - 7,23 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,53 (шир., 2H), 2,78 (шир., 4H), 1,76 (шир., 4H).

Пример 62. Синтез соединения 73

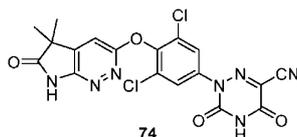


6-Амино-2-(4-((5-(трет-бутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2*H*,4*H*)-дион получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(оксан-4-ил)-6-оксо-1*H*-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4*H*-1,2,4-триазин-3,5-диона.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 12,29 (с, 1H), 12,13 (с, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,54 (с, 2H), 1,35 (с, 9H).

ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 439 [M+H]⁺.

Пример 63. Синтез соединения 74



3-Хлор-7-(4-метоксибензил)-5,5-диметил-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-6-он получали согласно литературной методике (Tet. Lett. 2015, 56, 772-774). Смесь 3-хлор-7-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирроло[2,3-с]пиридазин-6-она (6 г, 18,88 ммоль), N-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-N,N-диметилформамида (4,40 г, 18,88 ммоль), Pd(dbtbf)Cl₂ (1,23 г, 1,89 ммоль), Cs₂CO₃ (18,46 г, 56,64 ммоль) в диоксане (100 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (200 мл) и экстрагировали EA (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (EA:PE = 0-50%) с получением N-[3,5-дихлор-4-[7-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-6-оксо-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]окси-фенил]-N,N-диметил-формамида в виде коричневого твердого вещества (6,5 г, 67%).

К раствору N-[3,5-дихлор-4-[7-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-6-оксо-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]окси-фенил]-N,N-диметил-формамида (4,5 г, 8,75 ммоль) в 2-пропанол (80 мл) добавляли NH₂NH₂ гидрат (4,38 г, 87,48 ммоль, 4,25 мл) при 20°C. После добавления смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (160 мл) и экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×50 мл), сушили над Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EA в PE: 0-50%) с получением 3-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-7-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирроло[2,3-с]пиридазин-6-она в виде белого твердого вещества (3,2 г, 80%).

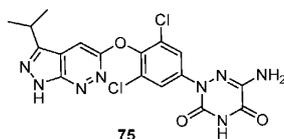
Этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((7-(4-метоксибензил)-5,5-диметил-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси)фенил)гидразин-илиден)ацетил)карбамат (6,46 г, 5,16 ммоль, 74%, чистота 50%), оранжевое твердое вещество получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1Н-индол-5-ил)окси)фенил)-гидразинилиден)ацетил)карбамата.

К раствору этил-N-[2-циано-2-[[3,5-дихлор-4-[7-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-6-оксо-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]окси-фенил]гидразино]ацетил]карбамата (6,46 г, 5,16 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли Et₃N (2,61 г, 25,78 ммоль, 3,59 мл) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (150 мл) и экстрагировали EA (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×100 мл), сушили над Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (MeOH:ДХМ = 0-5%) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[7-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-6-оксо-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]окси-фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде коричневого твердого вещества (4,1 г, 96%). К раствору 2-[3,5-дихлор-4-[7-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-6-оксо-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]окси-фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (780 мг, 1,34 ммоль) в ACN (10 мл) и H₂O (10 мл) добавляли SAN (2,21 г, 4,03 ммоль, 2,01 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ ([Колонка: Welch Xtimate C18 150×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: от 15% ACN в воде (0,225% NH₃·H₂O) до 45% ACN в воде (0,225% NH₃·H₂O)]) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5,5-диметил-6-оксо-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде белого твердого вещества (61,1 мг, 10%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 11,55 (шир. с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,09 (шир. с, 3H), 1,39 (с, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 460,1 [M+H]⁺.

Пример 64. Синтез соединения 75



К раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (4,55 г, 32,22 ммоль, 5,47 мл) в ТГФ (20 мл) при -30°C добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M, 11,28 мл) за 30 мин. После добавления смесь перемешивали при -30°C в течение 30 мин, а затем 3,6-дихлорпиридазин (3 г, 20,14 ммоль) и 2-метилпропаналь (1,60 г, 22,15 ммоль, 2,02 мл) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям при -65°C. Смесь перемешивали при -65°C в

течение 1 ч. Реакционную смесь гасили NH_4Cl (насыщ. водн., 10 мл) при -60°C . Смесь обрабатывали с предыдущей загрузкой, а затем разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией с силикагелем ($\text{EA}:\text{PE} = 0-15\%$) с получением 1-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилпропан-1-ола в виде желтой жидкости (3,34 г, 15%). К суспензии NaNH (4,11 г, 102,68 ммоль, чистота 60%) в ТГФ (40 мл) добавляли 1-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилпропан-1-ол (2,27 г, 10,27 ммоль) и TBSCl (3,10 г, 20,54 ммоль, 2,52 мл) в ТГФ (10 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл), затем разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×50 мл), сушили над безводн. Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-5% EA в PE) с получением 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)-3,6-дихлорпиридазина в виде желтой жидкости (2,49 г, 72%).

К раствору 4-амино-2,6-дихлор-фенола (3 г, 16,85 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли ДМФА-ДМА (2,21 г, 18,54 ммоль, 2,46 мл). После добавления смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который растирали ($\text{PE}:\text{EA} = 6:1$) с получением N' -(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)- N , N -диметилформимидамида в виде коричневого твердого вещества (4,05 г).

N' -(4-((5-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)-6-хлорпиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)- N , N -диметилформимидамид (3,86 г, 74%), желтое твердое вещество, получали аналогично тому, как было описано для 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-изопропилпиридазин-3-ил)окси]анилина, за исключением того, что реакционную смесь нагревали в течение 16 ч при 90°C .

N' -(4-((5-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)-6-хлор-пиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)- N , N -диметилформимидамид (3,85 г, 6,84 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли ТВАФ (1 М, 13,68 мл) при 25°C , и смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Смесь гасили NH_4Cl (насыщ. водн., 50 мл) и экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводн. Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением N' -(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиридазин-3-ил)окси)фенил)- N , N -диметилформимидамида (3,67 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

N -(3,5-Дихлор-4-((6-хлор-5-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиридазин-3-ил)окси)фенил)- N , N -диметилформимидамид (3,6 г, неочищенный) в ДХМ (40 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (6,84 г, 16,12 ммоль, 4,99 мл) при 25°C одной порцией и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли NaHCO_3 (насыщ. водн., 50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводн. Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали комбифлэш ($\text{EA}:\text{PE} = 0-40\%$) с получением N -(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-изобутирилпиридазин-3-ил)окси)фенил)- N , N -диметилформимидамида в виде желтого масла (2,23 г, 53%).

К раствору N' -(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-изобутирилпиридазин-3-ил)окси)фенил)- N , N -диметилформимидамида (1,3 г, 3,13 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) добавляли NH_2NH_2 гидрат (5,4 г, 107,87 ммоль, 5,24 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение 72 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводн. Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA в PE : 0-40%) с получением 3,5-дихлор-4-[(3-изопропил-1 H -пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил)окси]анилина в виде желтого твердого вещества (435 мг, 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 13,83 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,71 (с, 2H), 5,63 (с, 2H), 3,45-3,36 (м, 1H), 1,37 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-изопропил-1 H -пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил)окси)фенил)-гидразинилиден)ацетил)карбамат (960 мг), желтое твердое вещество, получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1 H -индол-5-ил)окси)фенил)-гидразинилиден)ацетил)карбамата, и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-(3,5-Дихлор-4-((3-изопропил-1 H -пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (соединение 75А, 910 мг, 76%), красное твердое вещество, получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4 H -1,2,4-триазин-6-карбонитрила, за исключением того, что реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 12 ч и того, что использовали NaOAc .

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 13,97 (с, 1H), 13,28 (шир. с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 3,46-3,39 (м, 1H), 1,40 (д, $J=7,0$ Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(3,5-Дихлор-4-((3-изопропил-1 H -пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоную кислоту (415 мг, 37%), желтое твердое вещество, получали ана-

логично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

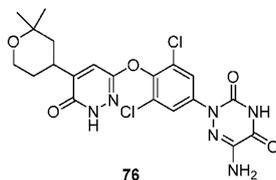
ЖХМС (ИЭР, m/z): 478 [M+H]⁺.

К раствору 2-(3,5-дихлор-4-((3-изопропил-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (410 мг, 0,857 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли Et₃N (260 мг, 2,57 ммоль, 0,357 мл) при 0°C с последующим медленным добавлением ДРРА (472 мг, 1,71 ммоль, 0,371 мл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Затем добавляли H₂O (1 мл), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение дополнительных 2 ч. Смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали ЕА (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Luna C18 100×30 мм×5 мкм; подвижная фаза: от 35% ACN в воде (0,225% FA) до 65% ACN в воде (0,225% FA)] с получением 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((3-изопропил-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона в виде белого твердого вещества (120 мг, 31%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 13,92 (с, 1Н), 12,28 (шир. с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,89 (с, 2Н), 6,52 (с, 2Н), 3,47-3,38 (м, 1Н), 1,40 (д, J=7,0 Гц, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 449,1 [M+H]⁺.

Пример 65. Синтез соединения 76

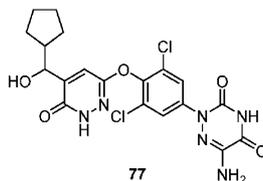


6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидро-пиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион, белое твердое вещество (95,2 мг, 27%) получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(оксан-4-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,25-12,27 (м, 2Н), 7,85 (с, 2Н), 7,42 (с, 1Н), 6,52 (с, 2Н), 3,68-3,71 (м, 2Н), 3,13-3,20 (м, 1Н), 1,68-1,74 (м, 2Н), 1,50-1,58 (м, 1Н), 1,40 (т, J=12,6 Гц, 1Н), 1,25 (с, 3Н), 1,19 (с, 3Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 495 [M+H]⁺.

Пример 66. Синтез соединения 77



В 500 мл круглодонную колбу загружали 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (6,20 г, 43,9 ммоль) в ТГФ (60 мл) в атмосфере N₂. n-BuLi (12,1 мл, 30,2 ммоль) добавляли по каплям при -75°C. Смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь охлаждали до -75°C и добавляли по каплям 3,6-дихлорпиридазин (3,00 г, 20,1 ммоль) в ТГФ (60 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при -75°C. Циклопентанкарбоксальдегид (5,93 г, 60,4 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли по каплям. Реакционный раствор перемешивали в течение 90 мин при -75°C, затем гасили NH₄Cl (насыщ. водн., 100 мл) и экстрагировали ЕА (3×100 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией на колонке C18 (MeCN:вода + 0,05% ТФУ) = 85:15) с получением (6-хлор-3-метоксипиридазин-4-ил)(циклопентил)метанола в виде желтого масла (1,7 г, 30%).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 247 [M+H]⁺.

В 100 мл круглодонную колбу загружали циклопентил(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)метанол (1,40 г, 5,66 ммоль), имидазол (1,54 г, 22,7 ммоль), трет-бутилдиметилсилилхлорид (2,56 г, 17,0 ммоль), ДМФА (15 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакционный раствор гасили водой (10 мл), затем экстрагировали ЕА (3×30 мл), промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с (ЕА:PE = 3:97) с получением 4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-(циклопентил)метил]-3,6-дихлорпиридазина в виде бесцветного масла (1,3 г, 63%).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 361 [M+H]⁺.

В 8 мл сосуд загружали 4-[[трет-бутилдиметилсилил]окси](циклопентил)метил]-3,6-дихлорпиридазин (1,30 г, 3,60 ммоль), трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамат (1,40 г, 3,60 ммоль), CuI (342 мг, 1,80 ммоль), K₂CO₃ (1,24 г, 9 ммоль), ДМСО (20 мл) в атмосфере N₂. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C и гасили водой (80 мл). Твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат экстрагировали ЕА (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (ЕА:РЕ = 15:85) с получением 6-амино-2-[4-[(5-[[трет-бутилдиметилсилил]окси](циклопентил)метил]-6-хлорпиридазин-3-ил)окси]-3,5-дихлорфенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде коричневого твердого вещества (360 мг, 14%).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 613 [M+H]⁺.

В 40 мл сосуд загружали 6-амино-2-[4-[(5-[[трет-бутил-диметилсилил]окси](циклопентил)метил]-6-хлорпиридазин-3-ил)окси]-3,5-дихлорфенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (170 мг, 0,277 ммоль), NaOAc (90,8 мг, 1,11 ммоль), CH₃CO₂H (5 мл) в атмосфере N₂. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C. Значение рН раствора доводили до 8,0 с помощью NaHCO₃ (насыщ. водн.). Раствор экстрагировали ДХМ (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Продукт растворяли в CH₃OH (2 мл). Добавляли NaOH (55,4 мг, 1,38 ммоль) в воде (2 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл), затем экстрагировали ЕА (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-амино-2-[4-[(5-[[трет-бутилдиметилсилил]окси](циклопентил)метил]-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-3,5-дихлорфенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде коричневого твердого вещества (150 мг, 57%).

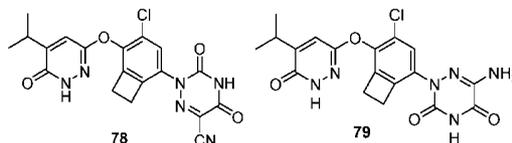
ЖХМС (ИЭР, m/z): 595 [M+H]⁺.

6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(5-[[циклопентил(гидрокси)метил]-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион, белое твердое вещество (3,4 мг) получали аналогично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила, за исключением того, что произошла реакция с ТВАФ при комн. темп.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,27 (шир., 1H), 7,88 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 6,34 (шир., 2H), 5,41 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,63 (шир., 1H), 2,22 (шир., 1H), 1,44-1,57 (м, 8H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 481 [M+H]⁺.

Пример 67. Синтез соединений 78 и 79.



К раствору 1-(бензилокси)-2-бромбензола (10 г, 38,003 ммоль) и амида натрия (4,45 г, 114,010 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли 1,1-диэтоксизетен (13,24 г, 114,010 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Раствор выливали в ледяную воду (100 мл), подкисляли концентрированной соляной кислотой (25 мл) и экстрагировали ЕА (2×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (ЕА:РЕ = 1:50) с получением 5-(бензилокси)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-она в виде белого твердого вещества (3,3 г, 37%).

ГХМС (ИЭР, m/z): 224 [M].

К раствору 5-(бензилокси)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-она (9 г, 40,132 ммоль) в CH₃OH (250 мл) добавляли NaBH₄ (3,036 г, 80,264 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Реакционный раствор гасили водой и экстрагировали ЕА (2×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (ЕА:РЕ = 1:15) с получением 5-(бензилокси)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ола в виде белого твердого вещества. ГХМС (ИЭР, m/z): 226 [M]. (7,4 г, 77%). К раствору йода (11,41 г, 44,945 ммоль) в толуоле (90 мл) добавляли трифенилфосфин (10,22 г, 38,953 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин в атмосфере N₂ и добавляли имидазол (6,12 г, 89,891 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин и добавляли 5-(бензилокси)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ол (3,39 г, 14,982 ммоль) в толуоле (30 мл). Раствор перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и гасили сульфитом натрия (насыщ. водн., 100 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3×100 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (ЕА:РЕ = 1:50) с получением 2-(бензилокси)-8-йодбицикло[4.2.0]окта-

1(6),2,4-триена в виде желтого масла.

ГХМС (ИЭР, m/z): 336 [M]. (4,46 г, 84%).

К раствору LiAlH_4 (4,01 г, 105,601 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли 2-(бензилокси)-8-йодбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен (14,20 г, 42,240 ммоль) в ТГФ (150 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и гасили ледяной водой (200 мл) и доводили до pH=5 с помощью концентрированной соляной кислоты. Смесь экстрагировали EA (3×200 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл) сушили над безводн. Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(бензилокси)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триена в виде бесцветного масла.

ГХМС (ИЭР, m/z): 210 [M]. (8,900 г, 90%).

Раствор 2-(бензилокси)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триена (7 г, 33,290 ммоль) в метаноле (175 мл) добавляли Pd/C (3 г). Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. в атмосфере водорода и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (EA:PE = 1:20) с получением бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола в виде бесцветного масла.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 119 [M-H]⁻. (1,66 г, 35%).

К раствору бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола (1 г, 8,323 ммоль) и диизопропиламина (84,22 мг, 0,832 ммоль) в ДХМ (37,50 мл) добавляли сульфохлорид (1123,34 мг, 8,323 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и гасили водой (100 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл), промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (EA:PE = 1:50) с получением 3-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола в виде желтого масла (760 мг, 51%).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 153 [M-H]⁻.

К раствору 3-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола (800 мг, 5,175 ммоль) в уксусной кислоте (22 мл) добавляли HNO_3 (326,09 мг, 5,175 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и гасили водой (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали EA (3×50 мл), промывали солевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с (EA:PE = 1:50) с получением 3-хлор-5-нитробицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола (500 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 198 [M-H]⁻.

К раствору 3-хлор-5-нитробицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола (500,00 мг, 2,505 ммоль) в этаноле (20 мл) и H_2O (10 мл) добавляли Fe (699,50 мг, 12,526 ммоль) и NH_4Cl (1,072 г, 20,041 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C. Смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали ДХМ (6×50 мл). Фильтрат экстрагировали дихлорметаном (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводн. Na_2SO_4 . Твердые вещества удаляли фильтрацией, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-амино-3-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола (450 мг, 95%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 170 [M+H]⁺.

4-Хлор-5-[(6-хлор-5-изопропилпиридазин-3-ил)окси]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-амин (640 мг, 72%), желтое масло, ЖХМС (ИЭР, m/z): 324 [M+H]⁺, получали аналогично тому, как было описано для 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-изопропилпиридазин-3-ил)окси]анилина.

6-[(5-Амино-3-хлорбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил)окси]-4-изопропил-2Н-пиридазин-3-он (300 мг, 52%), коричневое твердое вещество, ЖХМС (ИЭР, m/z): 306 [M+H]⁺, получали аналогично тому, как было описано для 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-изопропил-2Н-пиридазин-3-она.

Этил-(2-(2-(4-хлор-5-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил)гидразинилиден)-2-цианоацетил)карбамат (250 мг, 77%), желтое твердое вещество, получали аналогично тому, как было описано для этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((1-тозил-1Н-индол-5-ил)окси)фенил)-гидразинилиден)ацетил)карбамата.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 473 [M+H]⁺.

2-[4-Хлор-5-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрил, соединение 78 получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила и выделяли в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7,56 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,90-7,20 (шир., 2H), 2,96-3,13 (м, 5H), 1,18 (д, J=6,9 Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 427 [M+H]⁺.

2-[4-Хлор-5-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]бицикло-[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота (180 мг, 82%), белое твердое вещество (ЖХМС (ИЭР, m/z): 446 [M+H]⁺), получали аналогично тому, как было описано для 2-[3,5-дихлор-4-[(5-

изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты.

N-(2-[4-Хлор-5-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)карбамат (200 мг, 81%), желтое масло (ЖХМС (ИЭР, m/z): 517 [M+H]⁺) получали аналогично тому, как было описано для трет-бутил-N-(2-[3,5-дихлор-4-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил)карбамата.

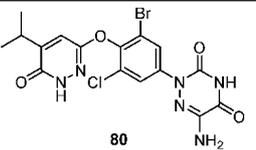
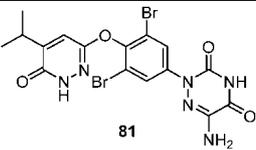
6-Амино-2-[4-хлор-5-[(5-изопропил-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]-бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (92,5 мг, 56%), белое твердое вещество, соединение 79 получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,20-12,27 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,46 (с, 2H), 3,16 (шир., 2H), 2,99-3,08 (м, 1H), 2,95 (шир., 2H), 1,18 (д, J=6,9 Гц, 6H).

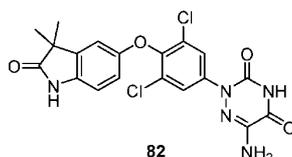
ЖХМС (ИЭР, m/z): 417 [M+H]⁺

Пример 68. Синтез соединений 80 и 81.

Синтез 6-амино-2-(3-бром-5-хлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (белое твердое вещество, 203,7 мг, 57%) и 6-амино-2-(3,5-дибром-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона выполняли аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона, за исключением того, что 4-амино-2-бром-6-хлорфенол использовали вместо 4-амино-2,6-дихлорфенола в синтезе соединения 80 и 4-амино-2,6-дибромфенол использовали вместо 4-амино-2,6-дихлорфенола в синтезе соединения 81.

Структура	ЖХМС (ИЭР, m/z)	¹ H ЯМР
 <p>80 6-Амино-2-(3-бром-5-хлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	469 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,20 (шир., 1H), 7,97 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,51 (шир., 2H), 3,01 – 3,10 (м, 1H), 1,20 (д, J = 6,6 Гц, 6H).
 <p>81 6-Амино-2-(3,5-дибром-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	513 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,20 - 12,26 (м, 2H), 7,99 (с, 2H), 7,41 (с, 1H), 6,52 (шир., 2H), 3,03 - 3,08 (м, 1H), 1,20 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 69. Синтез соединения 82



5-Бром-3,3-диметил-1Н-индол-2-он (3,7 г, 67%), желтое твердое вещество, получали аналогично тому, как было описано в методиках WO 2000/066167 и WO 2000/066556.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 240 [M+H]⁺.

В 50-мл круглодонную колбу загружали 5-бром-3,3-диметил-1Н-индол-2-он (1,50 г, 6,247 ммоль), 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан (4,23 г, 18,742 ммоль), ацетат калия (1,84 г, 18,742 ммоль), ДМСО (20 мл), PdCl₂(PPh₃)₂ (438,50 мг, 0,625 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C в атмосфере N₂. Раствор очищали обращенно-фазовой хроматографией C18 с получением 3,3-диметил-2-оксо-1Н-индол-5-илбороновой кислоты (1,2 г, 89%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 206 [M+H]⁺.

В 100 мл 3-горлую колбу загружали трет-бутил-N-[4-[(бензилокси)метил]-2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамат (1,20 г, 2,356 ммоль), 3,3-диметил-2-оксо-1Н-индол-5-илбороновую кислоту (2,42 г, 11,780 ммоль), Cu(OAc)₂ (855,86 мг, 4,712 ммоль), пиридин (372,72 мг, 4,712 ммоль), дихлорметан (100 мл), 4Å молекулярные сита (500 мг) в атмосфере O₂. Реакционный раствор перемешивали в течение 3 дней при комн. темп. Твердые вещества отфильтровали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке

C18 (CH₃CN:H₂O + 0,05% ТФУ = 7:3) с получением трет-бутил-N-[4-[(бензилокси)этил]-2-[3,5-дихлор-4-[(3,3-диметил-2-оксо-1H-индол-5-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества (830 мг, 45%).

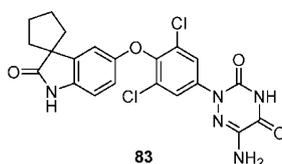
ЖХМС (ИЭР, m/z): 668 [M+H]⁺.

В 50-мл круглодонную колбу загружали трет-бутил-N-[4-[(бензилокси)метил]-2-[3,5-дихлор-4-[(3,3-диметил-2-оксо-1H-индол-5-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (500 мг, 0,748 ммоль), ДХМ (10 мл) в атмосфере N₂. VBr₃ (1,499 г, 5,983 ммоль) добавляли по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь добавляли по каплям к метанолу (5 мл) при 0°C и концентрировали при пониженном давлении при 0°C. Неочищенное вещество растворяли в метаноле (5 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ используя следующие условия градиента: колонка XBridge Prep OBD C18, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: АСН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20 В до 40 В за 7 мин; 220 нм; RT1: 6,42; впрыскиваемый объем: 6 мл; очистка позволила получить 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(3,3-диметил-2-оксо-1H-индол-5-ил)окси]фенил]-4H-1,2,4-триазин-3,5-дион в виде белого твердого вещества (59,4 мг, 18%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,25 (шир., 1H), 10,27 (с, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,54 (шир., 2H), 6,45-6,49 (м, 1H), 1,25 (с, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 448 [M+H]⁺.

Пример 70. Синтез соединения 83



В 50-мл круглодонную колбу загружали 5'-бром-1'H-спиро[циклопентан-1,3'-индол]-2'-он (полученный согласно методике в J. Med. Chem. 2008, 51, 1861-1873, 1 г, 3,757 ммоль), 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан (2,55 г, 11,289 ммоль), ацетат калия (1,11 г, 11,272 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (263,8 мг, 0,375 ммоль), диметилсульфоксид (25 мл) в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 60°C. Раствор очищали обращенно-фазной колоночной хроматографией (C18, H₂O:CH₃CN = 13:87) с получением 2'-оксо-1'H-спиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-илбороновой кислоты в виде желтого твердого вещества (1,07 г, 74%).

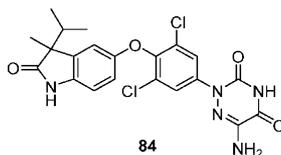
ЖХМС (ИЭР, m/z): 232 [M+H]⁺.

Последующую реакцию кросс-сочетания, снятие защиты и очистку проводили аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(3,3-диметил-2-оксо-1H-индол-5-ил)окси]фенил]-4H-1,2,4-триазин-3,5-диона с получением 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[1'H-спиро[циклопентан-1,3'-индол]-2'-онокси]фенил)-4H-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде белого твердого вещества (11,3 мг, 13%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 10,23 (с, 1H), 7,91 (с, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,72-6,75 (м, 1H), 6,43-6,48 (м, 3H), 1,89-2,01 (м, 6H), 1,70-1,81 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 474 [M+H]⁺.

Пример 71. Синтез соединения 84



3-Изопропил-3-метил-1H-индол-2-он получали в виде желтого твердого вещества после следующего метода получения, описанного в Molecules, 2017, 22, 1-18.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 190 [M+H]⁺.

В 40 мл сосуд загружали 3-изопропил-3-метил-1H-индол-2-он (2,80 г, 14,8 ммоль), NaOAc (1,23 г, 14,9 ммоль), уксусную кислоту (30 мл). Добавляли по каплям Br₂ (0,77 мл, 4,84 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 50 мин при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (ЕА:РЕ = 25:75) с получением 5-бром-3-изопропил-3-метил-1H-индол-2-она в виде белого твердого вещества (4 г, 95%).

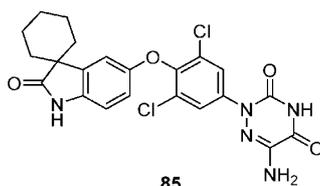
ЖХМС (ИЭР, m/z): 268 [M+H]⁺.

Последующее образование бороновой кислоты, реакцию кросс-сочетания, снятие защиты и очистку проводили аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(3,3-диметил-2-оксо-1H-индол-5-ил)окси]фенил]-4H-1,2,4-триазин-3,5-диона с получением 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(3-изопропил-3-метил-2-оксо-1H-индол-5-ил)окси]фенил]-4H-1,2,4-триазин-3,5-диона (52,8 мг, 29%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,28 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 7,89 (с, 2H), 6,86 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,54 -6,58 (м, 3H), 1,91-2,00 (м, 1H), 1,23 (с, 3H), 0,85 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,70 (д, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 476 [M+H]⁺.

Пример 72. Синтез соединения 85



6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-[1^H-спиро[циклогексан-1,3'-индол]-2'-онокси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион, белое твердое вещество, получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[1^H-спиро[циклопентан-1,3'-индол]-2'-онокси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 10,26 (с, 1Н), 7,90 (с, 2Н), 7,12 (с, 1Н), 6,76 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 6,49-6,53 (м, 3Н), 1,86 (шир., 2Н), 1,53 -1,62 (м, 8Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 488 [M+H]⁺.

Пример 73. Синтез соединений от 86 до 89.

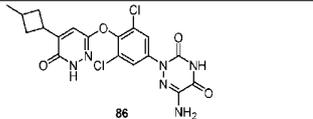
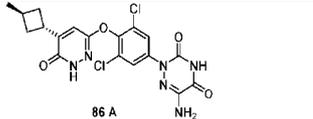
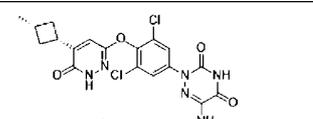
Соединение 86 получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона, где 3-метилциклобутан-1-карбоновую кислоту использовали вместо циклобутанкарбоновой кислоты. Соединение 86 очищали СФХ-ВЭЖХ [Колонка: (R,R)-Whelk-01, 2,12×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех (0,1% FA)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20 до 20 В за 41 мин; 254/220 нм] с получением соединения 86-А (RT1=31,945, 10,8 мг, чистота 98%, аналитическая колонка СОХ:(R,R)-Whelk, 0,46×5 см; 3,5 мкм, Нех (0,1% FA):EtOH = 75:25, 1,0 мл/мин, Rt: 3,788 мин), и соединения 86-В (RT2=37,638, 7,1 мг, чистота 98%, СФХ колонка:(R,R)-Whelk, 0,46×5 см; 3,5 мкм, Нех (0,1% FA): EtOH = 75:25, 1,0 мл/мин, Rt: 4,378 мин), оба в виде белого твердых веществ.

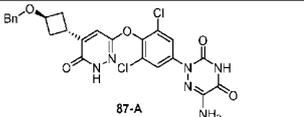
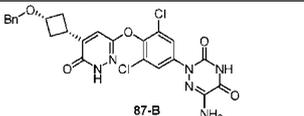
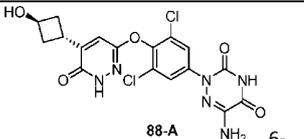
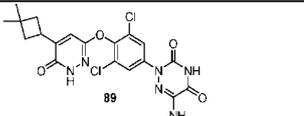
Соединения 87-А и 87-В получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона, за исключением того, что 3-(бензилокси)циклобутан-1-карбоновую кислоту использовали вместо циклобутанкарбоновой кислоты. 6-амино-2-(4-((5-(3-(бензилокси)циклобутил)-6-оксо-1,6-дигидро-пиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион выделяли препаративной ВЭЖХ (Колонка: колонка Xselect CSH F-pheny OBD, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 26 до 46 В за 9 мин; 220 нм; RT: 8,85 мин). Затем проводили хиральную препаративную ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех (0,1% FA)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40 до 40 В за 25 мин; 220/254 нм; RT: 10,881 мин; впрыскиваемый объем: 0,6 мл; число прогонов: 25) с получением соединения 87-А в виде белого твердого вещества (150 мг, 23%). Дополнительное разделение рацемической смеси потребовалось с помощью СФХ-препаративной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IG, 20×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: IPA (2 мМ NH₃·МЕОН); скорость потока: 40 мл/мин; градиент: 50% В; 220 нм; RT1: 7,1 мин; впрыскиваемый объем: 2 мл; число прогонов: 4) с получением 87-В в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (13,3 мг).

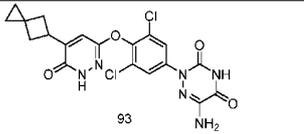
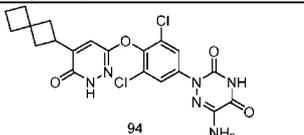
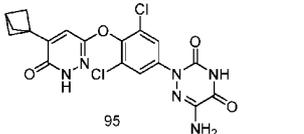
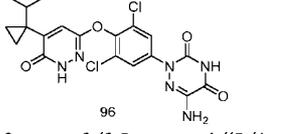
К соединению 87-А (130 мг, 0,239 ммоль) в ЕА (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг).

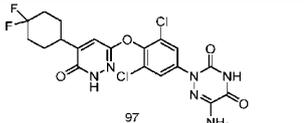
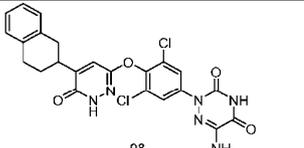
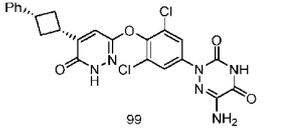
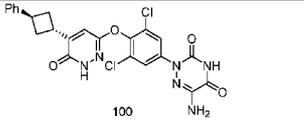
Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. в атмосфере Н₂. Смесь фильтровали через слой целита и промывали ЕА (20 мл) и СН₃ОН (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge Prep OBD C18, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·Н₂О), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 10 до 30 В за 7 мин; 220 нм; RT: 6,13 мин) с получением 88-А в виде белого твердого вещества (52,5 мг, 48%).

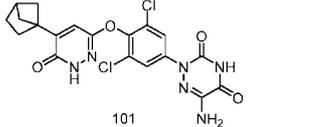
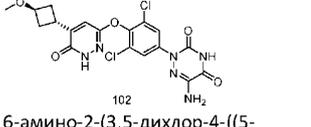
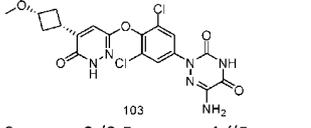
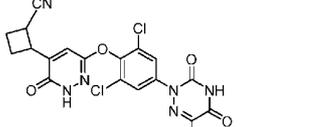
6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3,3-диметилциклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион получали аналогично тому, как было описано для 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона, исходя из 3,3-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты.

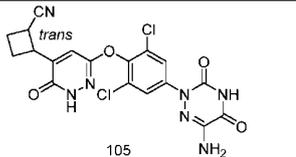
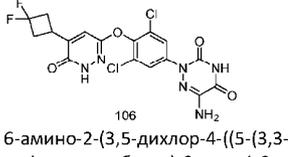
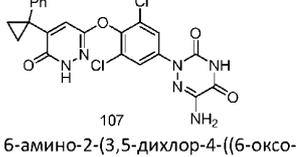
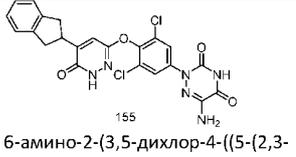
Структура	ЖХМС (ИЭР, m/z)	^1H ЯМР
 <p>86</p> <p>6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3-метилциклобутил)-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4H-1,2,4-триазин-3,5-дион</p>	451[M+H] ⁺	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,36 - 12,03 (м, 2H), 7,84 - 7,85 (м, 2H), 7,40 - 7,50 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 3,60 - 3,65 (м, 1H), 2,24 - 2,46 (м, 3H), 1,84 - 2,00 (м, 1H), 1,61 - 1,75 (м, 1H), 1,19 - 1,20 (м, 1H), 1,01 - 1,09 (м, 2H).
 <p>86 A</p> <p>6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-((1r,3r)-3-метилциклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	1 ^я элюируемый изомер помечен 86- А. 451 [M+H] ⁺	^1H ЯМР(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,13 - 12,27(м, 2H), 7,84 (с, 2H), 7,40 - 7,41 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 3,15 - 3,25 (м, 1H), 2,29 - 2,45 (м, 3H), 1,60 - 1,78 (м, 2H), 0,98 (д, J = 6,0 Гц, 3H).
 <p>86 B</p> <p>6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-((1s,3s)-3-метилциклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-</p>	2 ^я элюируемый изомер помечен 86- В. 451 [M+H] ⁺	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,14-12,27 (м, 2H), 7,84 (с, 2H), 7,49 - 7,50 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 3,59 - 3,65 (м, 1H), 2,23 - 2,38 (м, 3H), 1,88 - 1,98 (м, 2H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

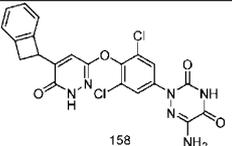
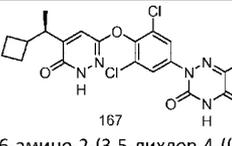
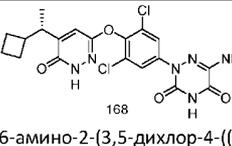
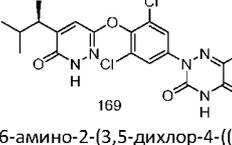
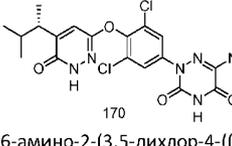
<p>ил)окси)фенил]-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>		
 <p>87-A</p> <p>6-Амино-2-(4-((5-((1r,3r)-3-(бензилокси)циклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	543 [M+H] ⁺	¹ НЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ м. д.: 12,28 (с, 1H), 12,19 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,44 - 7,47 (м, 1H), 7,24 - 7,37 (м, 5H), 6,53 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,03 - 4,11 (м, 1H), 2,99 - 3,06 (м, 1H), 2,53 - 2,63 (м, 2H), 1,93 - 2,05 (м, 2H).
 <p>87-B</p> <p>6-Амино-2-(4-((5-((1s,3s)-3-(бензилокси)циклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	543 [M+H] ⁺	¹ НЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,10 - 12,40 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,24 - 7,38 (м, 5H), 6,50 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,13 - 4,22 (м, 1H), 3,47 - 3,57 (м, 1H), 2,28 - 2,45 (м, 4H).
 <p>88-A</p> <p>Амино-2-[3,5-дихлор-4-[[6-оксо-5-[[1r,3r]-3-гидроксициклобутил]-1H-пиридазин-3-ил)окси)фенил]-4H-1,2,4-триазин-3,5-дион</p>	453 [M+H] ⁺	¹ НЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,10 - 12,42 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,38 - 7,41 (м, 1H), 6,51 (с, 2H), 5,09 - 5,15 (м, 1H), 4,06 - 4,13 (м, 1H), 2,88 - 2,95 (м, 1H), 2,50 - 2,60 (м, 2H), 1,85 - 1,93 (м, 2H).
 <p>89</p> <p>6-Амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3,3-диметилциклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	465 [M+H] ⁺	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,20 (с, 1H), 12,15 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,45(с, 1H), 6,54 (с, 2H), 3,34 - 3,32 (м, 1H), 2,08 - 2,06 (м, 2H), 2,06 - 1,93 (м, 2H), 1,24 (с, 3H), 1,10 (с, 3H)
<p>Следующие соединения получили аналогично тому, как описано для 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-циклобутил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона.</p>		

 <p>93</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	463 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,16 (с, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,54 (с, 1H), 6,46 (с, 2H), 3,72 - 3,67 (м, 1H), 2,34 (д, J = 8,4 Гц, 4H), 0,54 - 0,41 (м, 4H).
 <p>94</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	477 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,78-1,82 (м, 2H), 1,88-1,92 (м, 2H), 2,05-2,12 (м, 4H), 2,32 (тд, 2H, J = 9,3 Гц, 2,8 Гц), 3,36-3,38 (м, 1H), 6,51 (шир. с, 2H), 7,4 (д, 1H, J = 1,5 Гц), 7,84 (с, 2H), 12,13 (с, 1H), 12,26 (шир. с, 1H)
 <p>95</p> <p>6-амино-2-(4-((5-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	449 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,25 (с, 1H), 12,16 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,49 (с, 2H), 2,56 (с, 1H), 2,14 (с, 6H)
 <p>96</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(1-изопропилциклопропил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	463 [M-H] ⁻	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,64 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 0,77 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 0,80 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 1,94 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 6,51 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 12,14 (с, 1H), 12,27 (с, шпр., 1H)

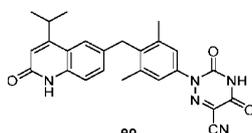
 <p>97</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(4,4-дифторциклогексил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	501 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7,85 (с, 2H), 7,48 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 2,90 (т, J = 11,6 Гц, 1H), 1,89 - 2,11 (м, 6H), 1,62 - 1,68 (м, 2H)
 <p>98</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	513 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,82-1,91 (м, 1H), 2,03-2,08 (м, 1H), 2,85-2,91 (м, 3H), 2,97-3,04 (м, 1H), 3,10-3,18 (м, 1H), 6,51 (с, 2H), 7,08-7,16 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 7,86 (с, 2H), 12,27 (шир. с, 1H), 12,29 (с, 1H)
 <p>99</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-((1s,3s)-3-фенилциклобутил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	513 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,11 - 12,31 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,32 - 7,37 (м, 4H), 7,20 - 7,24 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 3,58 - 3,66 (м, 2H), 3,38 - 3,49 (м, 2H), 2,53 - 2,63 (м, 2H)
 <p>100</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-((1r,3r)-3-фенилциклобутил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	513 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,14 - 12,34 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,29 - 7,33 (м, 4H), 7,17 - 7,23 (м, 1H), 6,54 (с, 2H), 3,46 - 3,58 (м, 2H), 2,63 - 2,70 (м, 2H), 2,20 - 2,29 (м, 2H).

 <p>101 6-амино-2-(4-((5-(бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	463 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м. д.: 12,27 (с, 1H), 12,13 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 2,08 (с, 1H), 1,71 - 1,95 (м, 6H), 1,47 - 1,55 (м, 2H)
 <p>102 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-((1г,3г)-3-метоксициклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	467 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,18-12,27 (м, 2H), 7,85-7,86 (м, 2H), 7,45-7,46 (м, 1H), 6,53 (с, 2H), 3,85-3,93 (м, 1H), 3,16-3,18 (м, 3H), 2,98-3,10 (м, 1H), 2,58-2,65(м, 2H), 1,90-1,99 (м, 2H)
 <p>103 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	467 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,19-12,27 (м, 2H), 7,85 - 7,86(м, 2H), 7,56-7,57 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 3,96 - 4,00 (м, 1H), 3,49-3,53(м, 1H), 3,17-3,18 (м, 3H), 2,36 - 2,42 (м, 2H), 2,24-2,32(м, 2H)
 <p>104 rac-6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(2-метилциклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	462 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,29 - 12,31 (м, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,59 - 7,64 (м, 1H), 5,85 (с, 2H), 3,78 - 3,97 (м, 2H), 2,56 - 2,66 (м, 1H), 2,10 - 2,32 (м, 3H)

 <p>105 <i>транс</i>-2-(6-(4-(6-амино-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3<i>H</i>)-ил)-2,6-дихлорфенокси)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)циклобутан-1-карбонитрил</p>	462 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,27 (с, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,59 (д, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 6,44 (с, 2H), 3,82 - 3,89 (м, 1H), 3,57 - 3,65 (м, 1H), 2,22 - 2,32 (м, 4H)
 <p>106 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3,3-дифторциклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-дион</p>	473 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,31-12,28 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,66 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 3,39- 3,31 (м, 1H), 2,94-2,86 (м, 4H)
 <p>107 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(1-фенилциклопропил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-дион</p>	499 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,21-1,25 (м, 2H), 1,37-1,43 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 7,17-7,27 (м, 1H), 7,26-7,34 (м, 4H), 7,58 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 12,17 (с, 1H), 12,26 (шир. с, 1H) м. д.
 <p>155 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(2,3-дигидро-1<i>H</i>-инден-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-дион</p>	499 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 3,1 (дд, 2H, <i>J</i> = 15,5 Гц, 8,2 Гц), 3,25 (дд, 2H, <i>J</i> = 15,5 Гц, 7,8 Гц), 3,72 (квинт., 1H, <i>J</i> = 8,2 Гц), 6,49 (с, 2H), 7,17 (дд, 2H, <i>J</i> = 5,7 Гц, 3,0 Гц), 7,26 (дд, 2H, <i>J</i> = 5,0 Гц, 2,8 Гц), 7,45 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 12,26 (шир. с, 1H), 12,27 (с, 1H) м. д.

 <p>158</p> <p>6-амино-2-(4-((5-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	485 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,25 -12,33 (м, 2H), 7,82 (с, 2H), 7,20 -7,40 (м, 5H), 6,52 (с, 2H), 4,71 (с, 1H), 3,63 - 3,69 (м, 1H), 3,19 - 3,24 (м, 1H)
 <p>167</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(1-циклобутилэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	465 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,18 -12,28 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 3,03 - 2,90 (м, 1H), 2,55 - 2,67 (м, 1H), 2,02 - 2,13 (м, 1H), 1,68 - 1,93 (м, 4H), 1,53 - 1,66 (м, 1H), 1,08 (д, J=6,9Гц, 3H)
 <p>168</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(1-циклобутилэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	465 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,18 -12,28 (м, 2H), 7,85 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 3,03 - 2,90 (м, 1H), 2,55 - 2,67 (м, 1H), 2,02 - 2,13 (м, 1H), 1,68 - 1,93 (м, 4H), 1,53 - 1,66 (м, 1H), 1,08 (д, J=6,9Гц, 3H)
 <p>169</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3-метилбутан-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	465 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,19 (с, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,46 (с, 1H), 6,51 (с, 2H), 2,78 - 2,87 (м, 1H), 1,92 - 2,03 (м, 1H), 1,23 (д, J=7,5Гц, 3H), 0,86 (д, J=6Гц, 6H)
 <p>170</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3-метилбутан-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	465 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,19 (с, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,46 (с, 1H), 6,51 (с, 2H), 2,78 - 2,87 (м, 1H), 1,92 - 2,03 (м, 1H), 1,23 (д, J=7,5Гц, 3H), 0,86 (д, J=6Гц, 6H)

Пример 74. Синтез соединения 90



Безводный ТГФ (5 мл) добавляли к смеси 6-бром-4-изопропилхинолин-2(1H)-она (получали, как в Synthesis (6), 934-942; 2011 и International Journal of Chemical Sciences, 7(3), 1784-1792; 2009) (400 мг, 1,50 ммоль) и NaH 60% (90 мг) при 0°C, в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до -78°C и трет-BuLi (1,94 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем раствор 2,2,2-трифтор-N-(4-формил-3,5-диметилфенил)ацетамида (368 мг) в безводн. ТГФ (5 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси при -78°C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при данной температуре в течение 1,5 ч и в конце гидролизовали насыщ. водн. NH₄Cl (8 мл) и выливали в ДХМ (50 мл). Органическую фазу промывали водой (3×), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (от 20 до 85% ЕА в циклогексане) с получением 2,2,2-трифтор-N-(4-(гидрокси(4-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)метил)-3,5-диметилфенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (162 мг, 25%).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 433 [M+H]⁺.

Et₃SiH (1,71 мл) и TMSOTf (0,039 мл) по каплям добавляли к раствору 2,2,2-трифтор-N-(4-(гидрокси(4-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил)метил)-3,5-диметилфенил)ацетамида (255 мг, 0,59 ммоль) в безводн. ДХМ (29 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, ледяную баню убирали, и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Additional Et₃SiH (0,57 мл) и добавляли TMSOTf (0,013 мл) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. Через 16, 36 и 42 ч добавляли дополнительную порцию Et₃SiH (0,57 мл) и TMSOTf (0,013 мл) и смесь перемешивали в течение 64 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха. Добавляли NaHCO₃ (насыщ. водн., 50 мл) и EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (150 мл), сушили над MgSO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат выпаривали досуха с получением 2,2,2-трифтор-N-(4-((4-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил)метил)-3,5-диметилфенил)ацетамида (306 мг), который использовали без очистки на следующей стадии.

¹H ЯМР (DMCO, 400 МГц) δ м.д.: 1,19 (д, J=6,8 Гц, 6H), 2,22 (с, 6H), 3,20 (гепт., J=6,8 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 6,31 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 11,09 (шир. с, 1H), 11,52 (шир. с, 1H).

ЖХМС: C₂₃H₂₃F₃N₂O₂ [M+H]⁺: 417.

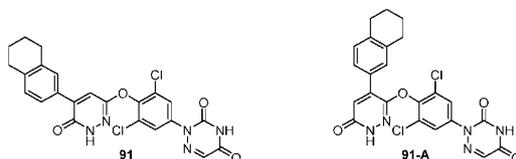
NaOH (94 мг) добавляли к раствору 2,2,2-трифтор-N-(4-((4-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил)метил)-3,5-диметилфенил)ацетамида (245 мг, 0,59 ммоль) в MeOH (25 мл) и воде (2,5 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 37 ч. Добавляли дополнительную порцию NaOH (23 мг) и нагревание продолжали в течение 24 ч. Затем реакционную смесь гасили водой (150 мл). Раствор экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (MeOH:ДХМ = 0-10%) с получением 6-(4-амино-2,6-диметил-бензил)-4-изопропилхиолин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (133 мг, 71%).

¹H-ЯМР (DMCO, 400 МГц): δ м.д.: 1,19 (д, J=6,8 Гц, 6H), 2,06 (с, 6H), 3,17 (гепт., J=6,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 6,29 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 2H), 11,50 (шир. с, 1H).

ЖХМС: C₂₁H₂₄N₂O [M+H]⁺: 321

2-(4-((4-Изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-6-ил)метил)-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил, соединение 90, получали аналогично тому, как было описано для 2-(4-[[3-изопропил-1-(4-метилбензолсульфонил)индол-5-ил]окси]-3,5-диметилфенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила, исходя из 6-(4-амино-2,6-диметилбензил)-4-изопропилхиолин-2(1H)-она.

Пример 75. Синтез соединения 91 и 91-A:



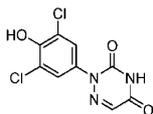
Воду (17 мл) добавляли к раствору (5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)бороновой кислоты (1 экв., 0,95 г, 5,4 ммоль), 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (1,12 г, 5,4 ммоль), Na₂CO₃ (1,14 г, 10,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (0,37 г, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (51 мл). Реакционную смесь вакуумировали и обратно наполняли N₂ (3×) и перемешивали при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь разбавляли в EA и промывали соевым раствором. Водную фазу экстрагировали EA (2×). Объединенные органические фазы сушили с Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 0 до 10% CH₃OH в ДХМ) с получением 6-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиридазин-3-амин (1,12 г, 80%) в виде бежевого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц ДМСO-d₆) δ м.д.: 1,75-1,76 (м, 4H), 2,76-2,77 (м, 4H), 6,32 (шир. с, 2H), 7,20-7,23 (м, 3H), 7,30 (с, 1H).

трет-Бутилнитрит (1,05 мл, 8,78 ммоль) добавляли к раствору 6-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиридазин-3-амин (1,14 г, 4,39 ммоль) и CuCl (0,87 г, 8,78 ммоль) в безводном CH₃CN (40 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь разбавляли в EA, промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (2×), промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 0 до 3% CH₃OH в ДХМ) с получением 3,6-дихлор-4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиридазина (0,81 г, 66%) в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц ДМСO-d₆) δ м.д.: 1,77 (м, 4H), 2,78 (м, 4H), 7,21-7,35 (м, 3H), 8,06 (с, 1H).

Получение 2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона.



Охлажденный раствор NaNO_2 (3,88 г, 56,2 ммоль) в воде (6,5 мл) добавляли к раствору 4-амино-2,6-дихлорфенола (10 г, 56,2 ммоль) в HCl 37% (23 мл, 281 ммоль) и воде (63 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Данную реакционную смесь медленно добавляли к смеси этил-N-(2-цианоацетил)карбамата (10,5 г, 67,4 ммоль), льда (20 г), воды (25 мл) и пиридина (225 мл) при 0°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Осадок фильтровали и промывали водой. Осадок растворяли в ДХМ и CH_3OH и выпаривали досуха с получением этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (11,94 г, 62%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. NaOAc (4 экв., 11,35 г, 0,14 моль) добавляли к раствору этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (11,94 г, 35 ммоль) в уксусной кислоте (330 мл) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь нагревали до кипения в течение 3 ч, а затем охлаждали до 0°C , добавляли воду (400 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем осадок отфильтровали, промывали водой, растворяли в CH_3OH и выпаривали досуха с получением 2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (6,48 г, 63%) в виде бежевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Смесь 2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (1 экв., 6,48 г, 21,7 ммоль), HCl 37% (16 мл, 195 ммоль) и AcOH (33 мл, 580 ммоль) в атмосфере N_2 перемешивали при 120°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь разбавляли в воде, и осадок фильтровали и промывали водой. Осадок растворяли в CH_3OH и выпаривали досуха с получением 2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (9,2 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H -ЯМР (400 МГц DMSO-d_6) δ м.д.: 7,57 (с, 2H), 10,66 (с, 1H), 12,57 (шир. с, 1H).

Раствор 2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (8,88 г, 27,9 ммоль) в меркаптоуксусной кислоте (14 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 170°C в течение 3 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь разбавляли в воде, и осадок фильтровали и промывали водой. Осадок растворяли в CH_3OH и выпаривали досуха с получением 2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (9,4 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H -ЯМР (DMSO , 300 МГц): δ м.д.: 4,37 (с, 1H), 7,54 (с, 2H), 7,61 (с, 1H).

Смесь 3,6-дихлор-4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиридазина (780 мг, 2,79 ммоль), 2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (766 мг, 2,79 ммоль), K_2CO_3 (1,16 мг, 8,38 ммоль) и CuI (266 мг, 1,4 ммоль) в безводном DMSO (13 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь разбавляли в EtOAc и промывали насыщ. водн. NH_4Cl (2 \times). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 \times) и объединяли органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 0 до 3% MeOH в ДХМ) с получением смеси 2-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона и 2-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (65:35, 593 мг, 41%) в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 516/518.

Смесь региоизомеров соединения (560 мг, 1,08 ммоль) и NaOAc (533 мг, 6,50 ммоль) в AcOH (11 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 118°C в течение 4 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь разбавляли в воде, фильтровали, промывали водой (3 \times) и н-пентаном. Осадок растворяли в EtOAc , сушили с Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в ДХМ) с получением двух фракций. Первую фракцию очищали растиранием с диэтиловым эфиром (3 \times) с получением 2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (286 мг, 53%) в виде бежевого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц DMSO-d_6) δ м.д.: 1,76 (шир. с, 4H), 2,77 (шир. с, 4H), 7,15-7,17 (м, 1H), 7,68-7,71 (м, 3H), 7,82 (с, 3H), 12,41 (с, 1H), 12,49 (шир. с, 1H).

ЖХМС: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 516/518.

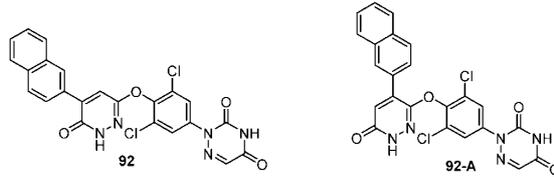
Вторую фракцию очищали растиранием с Et_2O (3 \times) с получением 2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (64 мг, 12%) в виде бежевого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц DMSO-d_6) δ м.д.: 1,77 (шир. с, 4H), 2,78 (шир. с, 4H), 7,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,22

(д, J=7,9 Гц, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,81 (с, 2H), 12,34 (д, J=2,5 Гц, 1H), 12,49 (шир. с, 1H).

ЖХМС: C₂₃H₁₆Cl₃N₅O₃ [M+H]⁺: 516/518.

Пример 76. Синтез соединений 92 и 92-А:



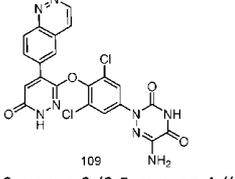
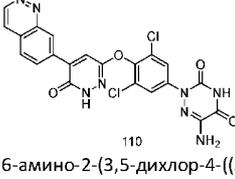
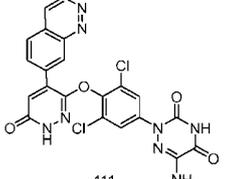
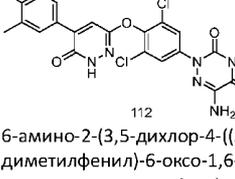
Указанные в заголовке соединения получали, используя метод, аналогичный описанному для 2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5 (2H,4H)-диона и 2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона, за исключением того, что 2-нафтилбороновую кислоту использовали в реакции арильного кросс-сочетания вместо (5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)бороновой кислоты.

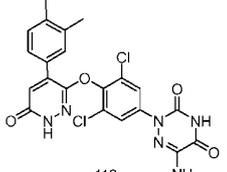
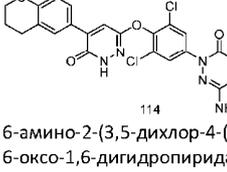
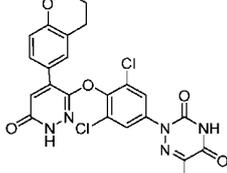
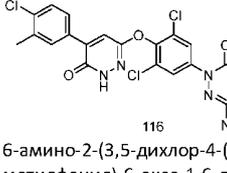
92: ¹H-ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ м.д.: 7,56-7,64 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,96-8,07 (м, 5H), 8,68 (с, 1H), 12,51 (с, 1H), 12,55 (с, 1H). ЖХМС: C₂₃H₁₃Cl₂N₅O₄ [M+H]⁺: 494/496.

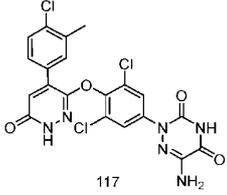
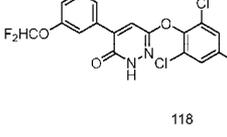
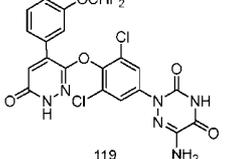
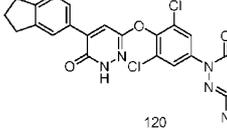
92-А: ¹H-ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ м.д.: 7,27 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,59-7,67 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,92 (дд, J=8,5 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,99-8,06 (м, 2H), 8,09 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,2 Гц, 1H), 12,45 (д, J=1,9 Гц, 1H), 12,49 (с, 1H). ЖХМС: C₂₃H₁₃Cl₂N₅O₄ [M+H]⁺: 494/496.

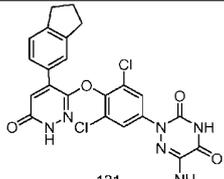
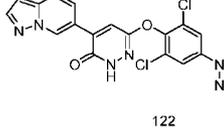
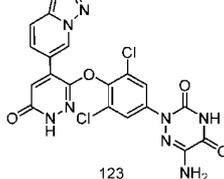
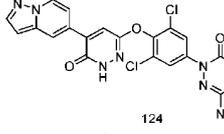
Следующие соединения получали аналогично тому, как описано для 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(нафталин-2-ил)-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4H-1,2,4-триазин-3,5-диона (соединение 67).

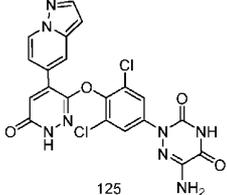
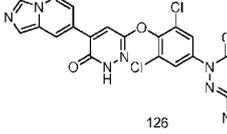
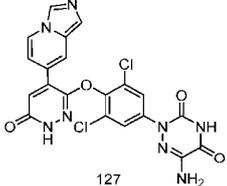
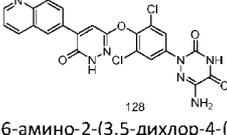
Структура	ЖХМС (ИЭР, m/z)	ЯМР
<p>108</p>	[M+H] ⁺ =511	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,56 (Br, 2H), 9,39(д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,71(с, 1H), 8,49-8,46(м, 1H), 8,42-8,38(м, 1H), 8,32-

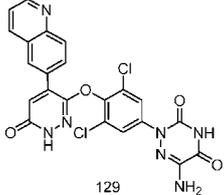
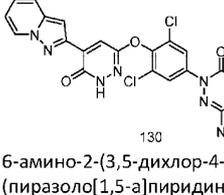
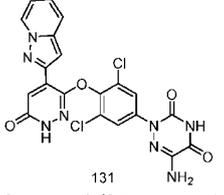
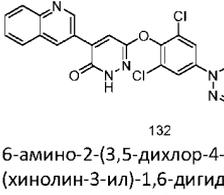
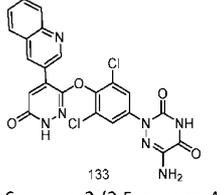
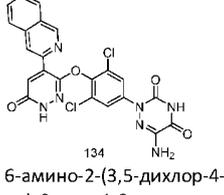
6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(циннолин-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-дион		8,21(м,1 <i>H</i>),8,07(с,1 <i>H</i>), 7,92(с, 2 <i>H</i>), 5,79 (Br,2 <i>H</i>)
 <p>109</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(циннолин-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-дион</p>	[M+H] ⁺ =511	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,54 (Br,1 <i>H</i>), 12,30(с, 1 <i>H</i>), 9,49(д, J = 3,0 Гц, 1 <i>H</i>), 8,64 (д, J = 4,4 Гц, 1 <i>H</i>),8,52(с,1 <i>H</i>),8,35-8,31(м,2 <i>H</i>), 7,91(с, 2 <i>H</i>), 7,37(с, 1 <i>H</i>), 6,33 (Br,2 <i>H</i>)
 <p>110</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(циннолин-7-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-дион</p>	[M+H] ⁺ =511	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,41 (Br,1 <i>H</i>), 9,45(д, J = 3,0 Гц, 1 <i>H</i>),9,21(с, 1 <i>H</i>), 8,39-8,37(м,1 <i>H</i>), 8,37-8,36(м,1 <i>H</i>), 8,28 (с,1 <i>H</i>), 8,23-8,17(м,1 <i>H</i>), 7,96(с,2 <i>H</i>), 6,10 (Br,2 <i>H</i>)
 <p>111</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(циннолин-7-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-дион</p>	[M+H] ⁺ =511	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,48 (Br,2 <i>H</i>), 9,48(д, J = 3,0 Гц, 1 <i>H</i>), 8,91(с, 1 <i>H</i>), 8,34-8,32(м,1 <i>H</i>), 8,29-8,25(м,2 <i>H</i>), 7,94 (с,2 <i>H</i>), 7,43(с, 1 <i>H</i>), 6,18 (Br,2 <i>H</i>)
 <p>112</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3,4-диметилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2<i>H</i>,4<i>H</i>)-дион</p>	[M+H] ⁺ =487	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,40 (с, 1 <i>H</i>), 12,28 (с, 1 <i>H</i>), 7,72-7,87 (м, 5 <i>H</i>), 7,77 (д, J = 7,8 Гц, 1 <i>H</i>), 6,53 (с, 2 <i>H</i>), 2,29 (с, 6 <i>H</i>)

 <p>113 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(3,4-диметилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =487	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,38 (с, 1H), 12,27 (с, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,51 - 7,57 (м, 2H), 7,31 (д, J= 7,8Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,51 (с, 2H), 2,29 (с, 6H)
 <p>114 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(хроман-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =515	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,37 С 12,29 (м, 2H), 7,86 С 7,78 (м, 5H), 6,83С 6,81 (м, 1H), 6,55 (с, 2H), 4,21 С 4,19 (м, 2H), 2,82 С 2,78 (м, 2H), 1,98С 1,95 (м, 6H)
 <p>115 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(хроман-6-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =515	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,92 (с, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,56 С 7,54 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,90С 6,88 (м, 1H), 6,54 (с, 2H), 4,21 С 4,19 (м, 2H), 2,83 С 2,80 (м, 2H), 1,97С 1,94 (м, 2H)
 <p>116 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(4-хлор-3-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =507	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,51 (шир., 1H), 12,27 (шир., 1H), 7,87 - 8,06 (м, 5H), 7,53 (д, J = 8,1Гц, 1H), 6,53 (с, 2H), 2,40 (с, 3H).

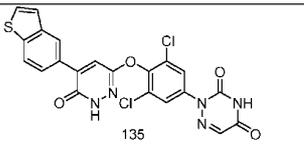
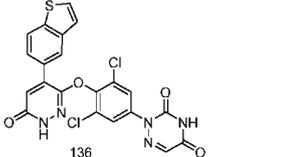
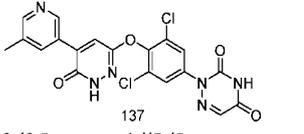
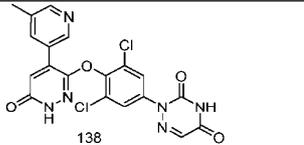
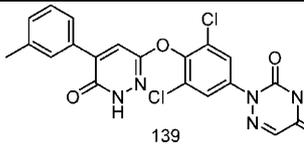
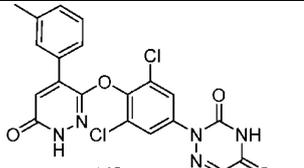
 <p>117 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(4-хлор-3-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =507	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,28 - 12,41 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,59 - 7,67 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,54 (с, 2H), 2,41 (с, 3H)
 <p>118 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(3-дифторметоксифенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =525	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,29-12,57 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,82 - 7,90 (м, 4H), 7,53 - 7,60 (м, 1H), 7,23 - 7,40 (м, 2H), 6,55 (с, 2H)
 <p>119 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(3-дифторметокси)фенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =525	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,28-12,46 (м, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,59 с 7,72 (м, 3H), 7,36-7,39 (м, 2H), 7,21-7,23 (м, 1H), 6,55 (с, 2H)
 <p>120 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =525	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,27 - 12,40 (м, 2H), 7,72 - 7,87 (м, 5H), 7,33 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,53 (с, 2H), 2,50 (т, J = 1,8 Гц, 4H), 2,01 - 2,11 (м, 2H)

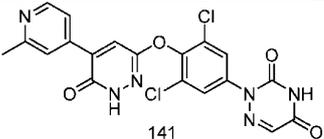
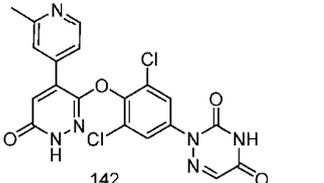
 <p>121</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =525	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,26 - 12,33 (м, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,55 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,53 (с, 2H), 2,91 - 2,96 (м, 4H), 2,01 - 2,11 (м, 2H)
 <p>122</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =499	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,64 (с, 1H), 12,29 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 8,09 - 8,18 (м, 2H), 7,76 - 7,89 (м, 4H), 6,66 - 6,71 (м, 1H), 6,53 (с, 2H)
 <p>123</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =499	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,44 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,11 - 8,15 (м, 1H), 7,82 - 7,89 (м, 3H), 7,57 - 7,62 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,70 - 6,74 (м, 1H), 6,54 (с, 2H)
 <p>124</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =499	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,60 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 8,70 - 8,77 (м, 2H), 8,08 - 8,11 (м, 2H), 7,88 (с, 2H), 7,46 - 7,49 (м, 1H), 6,82 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,54 (шир., 2H)

 <p>125</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =499	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 0,85 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,11 - 8,18 (м, 2H), 7,98 (с, 2H), 8,27 - 7,28 (м, 2H), 6,82 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,87 (шир., 2H)
 <p>126</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =499	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,52 (с, 1H), 8,80 с 8,81 (м, 1H), 8,39 с 8,47 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,87 (с, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,25 с 7,29 (м, 1H), 6,47 (с, 2H).
 <p>127</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =499	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,25 с 12,38 (м, 2H), 8,42 с 8,53 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,03 с 7,07 (м, 1H), 6,49 (с, 2H)
 <p>128</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(хинолин-6-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =510	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,52 (шир., 1H), 8,97 - 8,94 (м, 1H), 8,72 - 8,71 (м, 1H), 8,51 - 8,47 (м, 1H), 8,28 (д, J=1Гц, 1H), 8,05 - 8,02 (м, 4H), 7,62 - 7,60 (м, 1H), 5,65 (с, 2H)

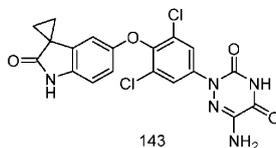
 <p>129</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(хинолин-6-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =510	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,01 с 8,99 (м, 1H), 8,49 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,01 (с, 2H), 7,65 - 7,62 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,56(с, 2H).
 <p>130</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =499	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,78 - 11,75 (м, 2H), 8,79 с 8,72 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,92 с 7,74 (м, 3H), 7,62 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,27-7,15(м, 1H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,49 (с, 2H)
 <p>131</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =499	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,84-8,82 (м, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,83 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,35 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,34-7,32 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,49 (с, 2H).
 <p>132</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(хинолин-3-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =510	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,38 (с, 1H), 9,04 (д, J = 2,0 Гц, 1h), 8,19 (с, 1H), 8,08 - 8,11 (м, 2H), 7,93 (с, 2H), 7,84 - 7,88 (м, 1H), 7,68 - 7,71 (м, 1H), 6,32 (с, 2H).
 <p>133</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(хинолин-3-ил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =510	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,25 (шир., 2H), 9,28 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,81 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,89 - 7,92 (м, 3H), 7,71 - 7,75 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,51 (с, 2H).
 <p>134</p> <p>6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((4-(изохинолин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	[M+H] ⁺ =510	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,53 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,80 - 7,93 (м, 4H), 7,62 (с, 1H), 6,33 (шир., 2H).

Следующие соединения получали аналогично тому, как описано для соединений 91 и 91-А.

Структура	ЖХМС (ИЭР, m/z)	¹ H ЯМР
 <p>135</p> <p>2-(4-((5-(бензо[b]тиофен-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>	[M+H] ⁺ =500	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,57 (д, 1Н, J = 5,4 Гц), 7,71 (с, 1Н), 7,83-7,86 (м, 3Н), 7,93 (дд, 1Н, J = 8,6 Гц, 1,8 Гц), 7,98 (с, 1Н), 8,12 (д, 1Н, J = 8,5 Гц), 8,59 (д, 1Н, J = 1,8 Гц), 12,50-12,52 (м, 2Н)
 <p>136</p> <p>2-(4-((4-(бензо[b]тиофен-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>	[M+H] ⁺ =500	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,21 (д, 1Н, J = 2,1 Гц), 7,58 (д, 1Н, J = 5,5 Гц), 7,70 (шир. с, 1Н), 7,77 (дд, 1Н, J = 8,6 Гц, 1,9 Гц), 7,82 (с, 2Н), 7,9 (д, 1Н, J = 5,5 Гц), 8,2 (д, 1Н, J = 8,7 Гц), 8,31 (д, 1Н, J = 1,6 Гц), 12,41 (шир. с, 1Н), 12,49 (шир. с, 1Н)
 <p>137</p> <p>2-(3,5-дихлор-4-((5-(5-метилпиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>	[M+H] ⁺ =459	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 2,37 (с, 3Н), 7,59 (шир. с, 1Н), 7,82 (с, 2Н), 8,02 (с, 1Н), 8,17-8,19 (м, 1Н), 8,51 (д, J = 1,7 Гц, 1Н), 8,91 (д, J = 1,9 Гц, 1Н), 12,50 (шир. с, 1Н), 12,57 (с, 1Н)
 <p>138</p> <p>2-(3,5-дихлор-4-((4-(5-метилпиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>	[M+H] ⁺ =459	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 2,40 (с, 3Н), 7,27 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,82 (с, 2Н), 8,00-8,04 (м, 1Н), 8,57 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 8,79 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 12,46 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 12,49 (с, 1Н)
 <p>139</p> <p>2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(m-толил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>	[M+H] ⁺ =458	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 2,38 (с, 3Н), 7,31 (д, 1Н, J = 7,6 Гц), 7,38 (т, 1Н, J = 7,6 Гц), 7,71 (с, 1Н), 7,75-7,78 (м, 2Н), 7,82 (с, 2Н), 7,86 (с, 1Н), 12,47 (с, 1Н), 12,50 (шир. с, 1Н)
 <p>140</p> <p>2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-4-(m-толил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион</p>	[M+H] ⁺ =458	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 2,38 (с, 3Н), 7,1 (д, 1Н, J = 2,2 Гц), 7,36 (д, 1Н, J = 7,6 Гц), 7,44 (т, 1Н, J = 7,7 Гц), 7,59-7,61 (м, 2Н), 7,70 (с, 1Н), 7,81 (с, 2Н), 12,38 (шир. с, 1Н), 12,49 (шир. с, 1Н)

 <p>141</p> <p>2-(3,5-дихлор-4-((5-(2-метилпиридин-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	<p>[M+H]⁺=459</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,55 (с, 3H), 7,72 (д, 1H, J = 1,8 Гц), 7,75 (дд, 1H, J = 5,0 Гц, J = 1,8 Гц), 7,82 (шир. с, 1H), 7,83 (с, 2H), 8,07 (с, 1H), 8,57 (д, 1H, J = 5,3 Гц), 12,50 (шир. с, 1H), 12,63 (с, 1H).</p>
 <p>142</p> <p>2-(3,5-дихлор-4-((4-(2-метилпиридин-4-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион</p>	<p>[M+H]⁺=459</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,62 (с, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,71 (д, 1H, J = 1,8 Гц), 7,73 (дд, 1H, J = 5,2 Гц, J = 1,8 Гц), 7,79 (шир. с, 1H), 7,82 (с, 2H), 8,72 (д, 1H, J = 5,4 Гц), 12,49 (с, 1H), 12,56 (шир. с, 1H).</p>

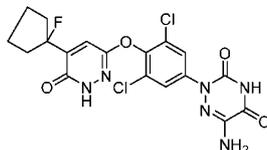
Пример 77. Синтез соединения 143



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как было описано для соединения 82, за исключением того, что 5'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он использовали вместо 5-бром-3,3-диметилиндолин-2-она.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1,44-1,48 (м, 2H), 1,55-1,60 (м, 2H), 6,43 (дд, J=8,4 Гц, 2,6 Гц, 1H), 6,49 (шир. с, 2H), 6,75 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,89 (с, 2H), 10,47 (с, 1H), 12,26 (шир. с, 1H).

Пример 78. Синтез соединения 144



В 500 мл круглодонную колбу загружали 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (26 мл) в ТГФ (100 мл) в атмосфере N₂. н-Бутиллитий (60,00 мл, 636,953 ммоль) добавляли по каплям при -78°C. Смесь нагревали до -45°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь охлаждали до -78°C и 3,6-дихлорпиридазин (10,00 г, 67,128 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Циклопентанон (60 мл) в ТГФ (50 мл) добавляли по каплям. Реакционный раствор перемешивали в течение 60 мин при -75°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали ЕА (3×100 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с ЕА/РЕ (2/5) с получением 1-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)циклопентан-1-ола (5 г, 28,76%) в виде желтого масла.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 233 [M+H]⁺.

В 100 мл круглодонную колбу загружали 1-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)циклопентан-1-ол (4,50 г, 19,306 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) в атмосфере N₂. Трифторид бис-(2-метоксиэтил)аминосеры (BAST) (12,81 г, 57,918 ммоль, 3,00 экв.) добавляли по каплям при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и фильтровали через целит, слой целита промывали дихлорметаном (2×50 мл), фильтрат промывали солевым раствором (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с РЕ/ЕА = 5/2 с получением 3,6-дихлор-4-(1-фторциклопентил)пиридазина (2,5 г, 44%) в виде желтого масла.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 235 [M+H]⁺.

К раствору 3,6-дихлор-4-(1-фторциклопентил) пиридазина (500,00 мг, 2,127 ммоль), трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (827,78 мг, 2,127 ммоль) и K₂CO₃ (881,86 мг, 6,381 ммоль, 3,00 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли CuI (81,01 мг, 0,425 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 110°C, а затем гасили водой (20 мл). Смесь подкисляли до pH ~5 с помощью HCl (1 M, водн.). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл).

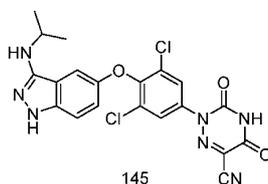
Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали EA/ PE (1:1) с получением 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(1-фторциклопентил)пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (250 мг, 24%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 487 [M+H]⁺.

К раствору 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(1-фторциклопентил)пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (200,00 мг, 0,410 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляли ацетат натрия (168,21 мг, 2,050 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., а затем гасили водой (10 мл), а затем перемешивали в течение 10 мин, полученное твердое вещество промывали водой (2×10 мл) и петролейным эфиром (2×5 мл), затем сушили в высоком вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (100 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с использованием следующих градиентных условий: Колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1%NH₃·H₂O), подвижная фаза В: CH₃CN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 29 до 49 В за 7 мин; 220 нм; RT1: 6,98; Очистка давала 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(1-фторциклопентил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (4 мг, 2,06%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,47 (с, 1Н), 12,27 (с, 1Н), 7,87 (с, 2Н), 7,53 (с, 1Н), 6,50 (с, 2Н), 2,50-2,49 (м, 2Н), 1,87-1,85 (м, 6Н).

Пример 79. Синтез соединения 145



Смесь 2-бром-5-гидроксибензонитрила (5 г, 25,25 ммоль), 1,2,3-трихлор-5- нитробензола (5,72 г, 25,25 ммоль) и K₂CO₃ (5,23 г, 37,88 ммоль) в ДМФА (185 мл) в атмосфере N₂ перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. реакцию смесь разбавляли в воде и фильтровали. Осадок промывали водой и растворяли в ДХМ.

Раствор сушили с MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха, получая 2-бром-5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)бензонитрил (9,65 г, 98%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 7,36 (дд, J=8,9 Гц, 3,1 Гц, 1Н), 7,71 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 7,88 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 8,58 (с, 2Н).

Раствор гидразона бензофенона (1,89 г, 9,64 ммоль), Pd(OAc)₂ (98 мг, 0,44 ммоль) и BINAP (300,1 мг, 0,48 ммоль) в толуоле (17 мл) вакуумировали и обратно наполняли N₂ (3×) и реакцию смесь нагревали при 100°C в течение 3 мин. После охлаждения до комн. темп. добавляли 2-бром-5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)бензонитрил (3,4 г, 8,76 ммоль), Cs₂CO₃ (4 г, 12,27 ммоль) и толуол (5,1 мл). Реакционный сосуд снова вакуумировали и обратно заполнили N₂ (3×) и реакцию смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь отфильтровали через слой целита, целит промывали ДХМ и раствор выпаривали досуха, получая 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-(2-(дифенилметил)гидразинил)бензонитрил в виде темно-красного твердого вещества (4,41 г, колич.), которое использовали без дополнительной очистки.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 6,76 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 7,15 (дд, J=9,3 Гц, 2,9 Гц, 1Н), 7,32-7,37 (м, 6Н), 7,59-7,63 (м, 4Н), 7,73 (д, J=9,3 Гц, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 8,31 (с, 2Н).

Моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (3,33 г, 17,5 ммоль) добавляли к раствору 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-2-(2-(дифенилметил)гидразинил)бензонитрила (4,4 г, 8,74 ммоль) в MeOH (61 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 21 ч. После охлаждения до комн. темп. реакцию смесь разбавляли насыщ. водн. Na₂CO₃ и экстрагировали EA (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×) и водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (от 20 до 70% EA в ДХМ) с получением 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1Н-индазол-3-амин (1,45 г, 49%) в виде желтого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 5,20 (с, 2Н), 6,99 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,08 (дд, J=9,0 Гц, 2,4 Гц, 1Н), 7,26 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 8,57 (с, 2Н), 11,40 (с, 1Н).

Трифторуксусный ангидрид (0,36 мл, 2,57 ммоль) добавляли к раствору 5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1Н-индазол-3-амин (435 мг, 1,28 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Затем реакцию смесь разбавляли в воде и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией, и растворитель фильтрат выпаривали досуха. Неочищенную смесь очи-

щали флэш-хроматографией на силикагеле (от 20 до 60% ЕА в циклогексане) с получением N-(5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индазол-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (558 мг, колич.) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 7,05 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=9,1 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,56 (с, 2H), 11,82 (с, 1H), 13,18 (с, 1H).

Раствор NH₄Cl (685,9 мг, 12,82 ммоль) в воде (6,4 мл) добавляли к раствору N-(5-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-1H-индазол-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (558 мг, 1,28 ммоль) в этаноле (13 мл) в атмосфере N₂. Fe (358,1 мг, 6,41 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. После охлаждения до комн. темп. добавляли HCl 37% (1 мл), и реакционную смесь разбавляли в воде. Медленно добавляли K₂CO₃ до щелочного pH и полученный раствор экстрагировали ЕА (3×). Объединенные органические слои сушили с Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха, получая N-(5-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-1H-индазол-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид (365 мг, 70%) в виде зеленого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 5,60 (с, 2H), 6,73 (с, 2H), 6,85 (с, 1H), 7,08 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J=9,0 Гц, 1H), 11,74 (с, 1H), 13,01 (с, 1H).

Раствор NaNO₂ (94,8 мг, 1,37 ммоль) в воде (13,7 мл) добавляли к раствору N-(5-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-1H-индазол-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (265 мг, 0,65 ммоль) в HCl 37% (5,7 мл, 69,1 ммоль), уксусной кислоте (17,5 мл) и воде (13,7 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Параллельно раствор этил-N-(2-цианоацетил)карбамата (153,2 мг, 0,98 ммоль) в воде (16,5 мл) и пиридине (5,7 мл) перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Первую реакционную смесь быстро добавляли ко второй. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли в воде и фильтровали. Осадок промывали водой с получением этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-(2,2,2-трифторацетамидо)-1H-индазол-5-ил)окси)-фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (170 мг, 45%) в виде бежевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Ацетат натрия (97,5 мг, 1,19 ммоль) добавляли к раствору этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((3-(2,2,2-трифторацетамидо)-1H-индазол-5-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (170 мг, 0,3 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. После охлаждения до 0°C реакционную смесь разбавляли в воде, перемешивали в течение 30 мин при 0°C и фильтровали. Осадок промывали водой и пентаном. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в ДХМ) с получением N-(5-(2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-1H-индазол-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (45 мг, 29%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХМС: C₁₉H₈Cl₂F₃N₇O₄ [M+H]⁺: 525.

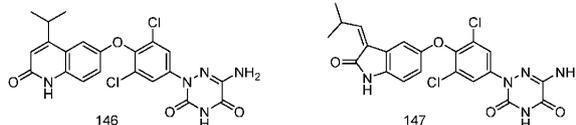
Раствор N-(5-(2,6-дихлор-4-(6-циано-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)фенокси)-1H-индазол-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (158 мг, 0,3 ммоль) в аммиаке (15 мл, 7 N в MeOH) в атмосфере N₂ перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха с получением 2-(4-((3-амино-1H-индазол-5-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (127 мг, 98%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 5,25 (шир. с, 2H), 6,96 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=9,2 Гц, 2,6 Гц, 1H), 7,09 (шир. с, 1H), 7,24 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 2H), 11,34 (шир. с, 1H).

Ацетон (0,109 мл, 1,48 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-((3-амино-1H-индазол-5-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (127 мг, 0,3 ммоль) в этаноле (1,5 мл), ТГФ (1,5 мл) и уксусной кислоте (0,3 мл) в атмосфере N₂. После охлаждения до 0°C добавляли NaCNBH₃ (2 экв., 37,1 мг, 0,59 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли в воде и фильтровали. Осадок промывали водой. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в ДХМ) и полученный продукт растворяли в МТВЕ и фильтровали. Раствор выпаривали досуха с получением 2-(3,5-дихлор-4-((3-(изопропиламино)-1H-индазол-5-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (12 мг, 9%) в виде красного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1,17 (д, J=6,4 Гц, 6H), 3,76 (шир. с, 1H), 5,67 (с, 1H), 6,98 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,5 Гц, 8,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 2H), 11,34 (с, 1H), 13,28 (шир. с, 1H).

Пример 80. Синтез соединения 146 и 147:



Смесь 4-амино-2,6-дихлор-фенола (30 г, 168,52 ммоль) и Вос₂O (91,95 г, 421,31 ммоль, 96,79 мл) в

ТГФ (400 мл) нагревали до 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали хроматографией с силикагелем (элюент 0-15% EA/PE) с получением трет-бутил N-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)карбамата (35 г, 125,84 ммоль, выход 75%) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,19 (с, 1H), 6,27 (шир. с, 1H), 5,55 (с, 1H), 1,44 (с, 10H).

Смесь трет-бутил-N-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)карбамата (33,14 г, 119,15 ммоль) и 2-бром-4-фтор-1-нитро-бензола (31,46 г, 142,98 ммоль) и Cs₂CO₃ (54,35 г, 166,81 ммоль) в CH₃CN (500 мл) нагревали до 65°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали для удаления CH₃CN и разбавляли EA (500 мл) и органический слой промывали H₂O (200 мл×2). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением неочищенного вещества, очищали хроматографией с силикагелем (элюент 0-15% EA/PE) с получением трет-бутил-N-[4-(3-бром-4-нитрофенокси)-3,5-дихлорфенил]карбамата (20 г, 41,83 ммоль, выход 35%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,97 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 2H), 7,18 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=2,6, 9,0 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 1,56 (с, 9H).

Смесь трет-бутил-N-[4-(3-бром-4-нитрофенокси)-3,5-дихлорфенил]карбамата (21,5 г, 44,97 ммоль) и ТФУ (51,27 г, 449,68 ммоль, 33,29 мл) в ДХМ (200 мл) перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали. NaHCO₃ (насыщ. водн., 500 мл) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили. 4-(3-бром-4-нитрофенокси)-3,5-дихлоранилин (16,1 г, 39,18 ммоль, выход 87%, чистота 92%) получали в виде желтого твердого вещества. К раствору 4-(3-бром-4-нитрофенокси)-3,5-дихлоранилина (5 г, 13,23 ммоль) в AcOH (60 мл) добавляли HCl (12 M, 11,02 мл). Смесь охлаждали до 5°C на ледяной бане. Раствор NaNO₂ (2,74 г, 39,68 ммоль) в H₂O (30 мл) добавляли к вышеупомянутому суспендированному раствору, поддерживая температуру между 5-10°C. Смесь перемешивали при 5°C в течение 30 мин. Раствор этил-N-(2-цианоацетил)карбамата (2,48 г, 15,87 ммоль) в пиридине (25 мл) медленно добавляли к светло-желтому прозрачному раствору. Смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч, а затем 20°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали, и отфильтрованное твердое вещество разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали H₂O (200 мл×2). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Этил-N-[2-[[4-(3-бром-4-нитрофенокси)-3,5-дихлорфенил]гидразоно]-2-циано-ацетил]карбамат (6,7 г, 12,29 ммоль, выход 93%) получали в виде красного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10,94 (с, 1H), 8,13-8,06 (м, 3H), 7,51 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,7, 9,1 Гц, 1H), 4,21 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Смесь этил-N-[2-[[4-(3-бром-4-нитрофенокси)-3,5-дихлорфенил]гидразоно]-2-циано-ацетил]-карбамата (2 г, 3,67 ммоль) и Et₃N (1,86 г, 18,34 ммоль, 2,55 мл) в DMFA (30 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 18 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли EA (200 мл) и промывали H₂O (3×100 мл) и соевым раствором (3×100 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент 0-100% EA/PE, затем 0-10% MeOH/EA). 2-[4-(3-бром-4-нитрофенокси)-3,5-дихлорфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (1,3 г, 2,60 ммоль, выход 61,74%) получали в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8,10 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,61 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,8, 9,1 Гц, 1H).

К раствору 2-[4-(3-бром-4-нитрофенокси)-3,5-дихлорфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (12,1 г, 24,25 ммоль) в AcOH (20 мл) добавляли HCl (70 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали для удаления HCl и AcOH. H₂O (80 мл) добавляли и смесь охлаждали до 0°C. Осажденное твердое вещество выделяли фильтрацией и сушили с получением 2-[4-(3-бром-4-нитрофенокси)-3,5-дихлорфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (10,06 г, 19,42 ммоль, выход 80%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 13,19-12,22 (м, 1H), 8,09 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 2H), 7,63 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,7, 9,1 Гц, 1H).

Смесь 2-[4-(3-бром-4-нитрофенокси)-3,5-дихлорфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (9,06 г, 17,49 ммоль) и DPPA (7,22 г, 26,23 ммоль) и Et₃N (7,08 г, 69,95 ммоль) в трет-BuOH (15 мл) нагревали до 85°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь разбавляли EA (30 мл) и промывали H₂O (10 мл×2). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали хроматографией с силикагелем (элюент 0-50% EA/PE).

трет-Бутил-N-[2-[4-(3-бром-4-нитрофенокси)-3,5-дихлорфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамат (5,2 г, 8,83 ммоль, выход 45,47%) получали в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12,66 (шир. с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,08 (дд, J=2,7, 9,1 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H).

К раствору трет-бутил-N-[2-[4-(3-бром-4-нитрофенокси)-3,5-дихлорфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (1 г, 1,70 ммоль) в ТГФ (20 мл), MeOH (10 мл) и H₂O (5 мл) добавляли Fe

(473,92 мг, 8,49 ммоль) и NH_4Cl (453,95 мг, 8,49 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EA (50 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-[4-(4-амино-3-бром-фенокси)-3,5-дихлорфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (700 мг, 1,25 ммоль, выход 74%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: 12,30 (шир. с, 1H), 9,15 (с, 1H), 7,88(с, 2H), 6,87 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71-6,64 (м, 1H), 5,10 (шир. с, 2H), 1,45 (с, 9H).

К раствору трет-бутил-N-[2-[4-(4-амино-3-бром-фенокси)-3,5-дихлорфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (700 мг, 1,25 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли DIEA (485,35 мг, 3,76 ммоль) и 4-метилпент-2-еноилхлорид (199,17 мг, 1,50 ммоль, 11,69 мкл) при 25°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент 0-35% ТГФ/PE) с получением трет-бутил-N-[2-[4-[3-бром-4-[[4-метилпент-2-еноил]амино]фенокси]-3,5-дихлорфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (370 мг, 564,61 мкмоль, выход 45,10%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: 12,65 (шир. с, 1H), 9,52 (с, 1H), 9,09 (шир. с, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,53 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,80 (дд, J=6,3, 15,4 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,18 (уш. д, J=15,1 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,05 (д, J=6,8 Гц, 6H).

К раствору трет-бутил-N-[2-[4-[3-бром-4-[[4-метилпент-2-еноил]амино]фенокси]-3,5-дихлорфенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (320 мг, 488,31 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли TEA (148,24 мг, 1,46 ммоль, 203,90 мкл) и три-трет-бутилфосфан палладия (24,96 мг, 48,83 мкмоль) при 25°C . Затем смесь перемешивали при 130°C в течение 1,5 ч. ЖХМС показал полное поглощение исходного материала и обнаружили масс-пик желаемого продукта. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EA (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Колонка: Welch Xtimate C18 150 \times 30 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: от 50% CH_3CN в воде (0,225% FA) до 80% CH_3CN в воде (0,225% FA)] с получением трет-бутил-[2-[3,5-дихлор-4-[[4-изопропил-2-оксо-1H-хинолин-6-ил]окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (20 мг, 34,82 мкмоль, ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: (шир. с, 1H), 11,66 (с, 1H), 9,15 (шир. с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,35 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=2,6, 9,0 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 3,20 (уш. д, J=6,4 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,21 (д, J=6,8 Гц, 6H)), в виде желтого твердого вещества и трет-бутил-N-[2-[3,5-дихлор-4-[(3Z)-3-(2-метилпропилиден)-2-оксо-индолин-5-ил]оксифенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (26 мг, 45,26 мкмоль, ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: 12,63 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,25 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=10,0 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=2,5, 8,5 Гц, 1H), 3,14 (кд, J=6,7, 16,5 Гц, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,14 (д, J=6,5 Гц, 6H), в виде желтого твердого вещества.

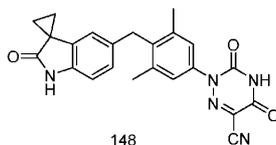
К раствору трет-бутил-N-[2-[3,5-дихлор-4-[[4-изопропил-2-оксо-1H-хинолин-6-ил]окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (20 мг, 34,40 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 43,00 мкл) при 15°C . Смесь перемешивали при 15°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Колонка: Welch Xtimate C18 150 \times 30 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: от 30% CH_3CN в воде (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3) до 60% CH_3CN в воде (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)] с получением 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[[4-изопропил-2-оксо-1H-хинолин-6-ил]окси]фенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (1,95 мг, 4,07 мкмоль, выход 11,82%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: 12,30 (шир. с, 1H), 11,65 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,34 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=2,7, 8,9 Гц, 1H), 6,56 (шир. с, 2H), 6,39 (сдн), 3,23-3,14 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 6H).

К раствору трет-бутил-N-[2-[3,5-дихлор-4-[(3Z)-3-(2-метилпропилиден)-2-оксо-индолин-5-ил]оксифенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (26 мг, 45,26 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 0,057 мл) при 15°C . Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ [Колонка: Welch Xtimate C18 150 \times 30 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: от 10% CH_3CN в воде (0,2% FA) до 50% CH_3CN в воде (0,2% FA) с получением 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(3Z)-3-(2-метилпропилиден)-2-оксоиндолин-5-ил]оксифенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (4,64 мг, 9,73 мкмоль, чистота 99,44%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: 12,30 (шир. с, 1H), 10,44 (с, 1H), 7,91 (с, 2H), 7,24 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,78(д, J=8,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=9,9 Гц, 1H), 6,54 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,53-6,50 (м, 2H), 3,14 (тд, J=6,5, 9,8 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,5 Гц, 6H).

Пример 81. Синтез соединения 148



Безводный ТГФ (20 мл) добавляли к смеси 5'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (400 мг, 1,68 ммоль) и NaH 60% (1,5 экв., 101 мг) при 0°C в атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до -78°C и трет-BuLi (2,2 экв., 2,17 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем раствор 2,2,2-трифтор-N-(4-формил-3,5-диметилфенил)ацетамида (1 экв., 412 мг) в безводном ТГФ (5 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси при -78°C. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комн. темп. в течение 2 ч и в конце гасили NH₄Cl (насыщ. водн., 4 мл) и выливали в CH₂Cl₂ (100 мл). Органическую фазу промывали водой (3×), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 0 до 50% ЕА в циклогексане) с получением 2,2,2-трифтор-N-(4-(гидрокси(2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-ил)метил)-3,5-диметилфенил)ацетамида (269 мг, 40%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1,38-1,52 (м, 4H), 2,20 (с, 6H), 5,75 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,06 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,92 (с, 1H), 7,28 (с, 2H), 10,46 (с, 1H), 11,06 (шир. с, 1H), Et₃SiH (0,64 мл).

TMSOTf (0,027 мл) по каплям добавляли в раствор 2,2,2-трифтор-N-(4-(гидрокси(2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-ил)метил)-3,5-диметилфенил)ацетамида (268 мг, 0,66 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (30 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, в этот момент ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением N-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-ил)метил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (229 мг, 89%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1,41-1,48 (м, 4H), 2,18 (с, 6H), 3,91 (с, 2H), 6,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 2H), 10,43 (с, 1H), 11,06 (шир. с, 1H).

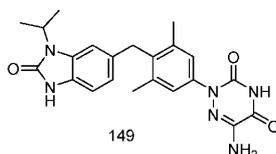
NaOH (6 экв., 141 мг) добавляли к раствору N-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-ил)метил)фенил)-2,2,2-трифторацетамида (229 мг, 0,59 ммоль) в CH₃OH (25 мл) и воде (2,5 мл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 60°C в течение 23 ч. Затем смесь гасили водой (100 мл). Полученный раствор экстрагировали CH₂Cl₂ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением 5'-(4-амино-2,6-диметилбензил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (147 мг, 85%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1,40-1,46 (м, 4H), 2,02 (с, 6H), 3,76 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,26 (с, 2H), 6,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 10,39 (с, 1H).

трет-Бутилнитрит (0,090 мл) и пиридин (0,12 мл) добавляли к раствору 5'-(4-амино-2,6-диметилбензил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (1 экв., 147 мг, 0,503 ммоль) и этил-N-(2-цианоацетил)карбамата (118 мг) в безводном CH₃CN (15,5 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комн. темп. добавляли NaOAc (6 экв., 248 мг), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительную порцию NaOAc (82 мг) и нагревание продолжали в течение 64 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли воду (50 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и полученный раствор экстрагировали ЕА (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 0 до 7,5% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением 2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-ил)метил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (143 мг, 69%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1,42-1,50 (м, 4H), 2,24 (с, 6H), 3,98 (с, 2H), 6,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 10,45 (с, 1H), 12,98 (шир. с, 1H).

Пример 82. Синтез соединения 149



Безводный ТГФ (6 мл) добавляли к смеси 6-бром-1-изопропил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (полученный согласно Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(15), стр. 3600-3603, 300 мг,

1,18 ммоль) и NaH 60% (70,6 мг, 1,76 ммоль) при 0°C, в атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до -78°C и трет-BuLi (1,5 мл, 2,59 ммоль, 1,7 М в пентане) добавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем раствор 4-бром-2,6-диметилбензальдегида (250,6 мг, 1,18 ммоль) в безводном ТГФ (3,8 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси при -78°C. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. в течение 1 ч, а затем гасили насыщ. водн. NH₄Cl и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические фазы промывали водой (3×), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 0 до 60% AcOEt в циклогексане) с получением 6-((4-бром-2,6-диметилфенил)(гидрокси)метил)-1-изопропил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (277 мг, 61%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1,36-1,43 (м, 6H), 2,22 (с, 6H), 4,53 (п, J=6,9 Гц, 1H), 5,85 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,12 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,21 (с, 2H), 10,66 (с, 1H).

Et₃SiH (0,69 мл, 4,27 ммоль) и TMSOTf (28,8 мкл, 0,16 ммоль) по каплям добавляли к раствору 6-((4-бром-2,6-диметилфенил)(гидрокси)метил)-1-изопропил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (277 мг, 0,71 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (32,2 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, в этот момент ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха, получая 6-(4-бром-2,6-диметилбензил)-1-изопропил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (242 мг, 91%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

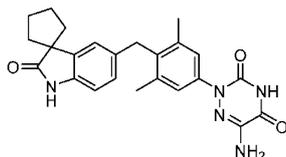
Раствор 6-(4-бром-2,6-диметилбензил)-1-изопропил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (195 мг, 0,52 ммоль), 6-амино-4-[(бензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-3,5-диона (142,6 мг, 0,57 ммоль), K₂CO₃ (288,8 мг, 2,09 ммоль), CuBr (74,9 мг, 0,52 ммоль) и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (74,3 мг, 0,52 ммоль) в безводном ДМСО (3,9 мл) в атмосфере N₂ перемешивали при 120°C в течение 4 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь разбавляли в воде и фильтровали. Осадок промывали водой и растворяли в CH₂Cl₂. Раствор сушили с Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением 6-амино-2-((бензилокси)метил)-2-(4-((3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)-3,5-диметилфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (81 мг, 29%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1,39 (д, J=6,9 Гц, 6H), 2,25 (с, 6H), 4,06 (с, 2H), 4,51 (п, J=6,9 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 6,38 (с, 2H), 6,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 7,26-7,35 (м, 5H), 10,63 (с, 1H).

VBr₃ (1,2 мл, 1,2 ммоль, 1 М в CH₂Cl₂) добавляли по каплям к раствору с получением 6-амино-4-((бензилокси)метил)-2-(4-((3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)-3,5-диметилфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (81 мг, 0,15 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем по каплям добавляли холодный CH₃OH при 0°C и реакционную смесь медленно нагревали до комн. темп. затем выпаривали досуха и неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 10% CH₃OH в CH₂Cl₂). Полученный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (от 5 до 100% CH₃CN в воде (0,1% ТФУ)) с получением 6-амино-2-(4-((3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)-3,5-диметилфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (26 мг, 41%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1,39 (д, J=6,9 Гц, 6H), 2,23 (с, 6H), 4,04 (с, 2H), 4,51 (гепт., J=7,0 Гц, 1H), 6,30 (с, 2H), 6,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,20 (с, 2H), 10,67 (с, 1H), 12,07 (с, 1H).

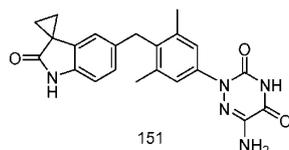
Пример 83. Синтез соединения 150



6-Амино-2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-ил)метил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион получали с использованием метода, аналогичного описанному для соединения 149, где 5'-бромспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он использовали на первой стадии вместо 6-бром-1-изопропил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1,65-1,73 (м, 2H), 1,84-1,98 (м, 6H), 2,21 (с, 6H), 3,96 (с, 2H), 6,29 (с, 2H), 6,59 (дд, J=7,9 Гц, 1H); 6,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 10,17 (с, 1H), 12,07 (с, 1H).

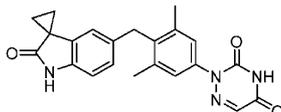
Пример 84. Синтез соединения 151



6-Амино-2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-ил)метил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион получали с использованием метода, аналогичного описанному для соединения 149, где 5'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он использовали на первой стадии вместо 6-бром-1-изопропил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 1,42-1,49 (м, 4Н), 2,20 (с, 6Н), 3,94 (с, 2Н), 6,30 (с, 2Н), 6,58 (дд, $J=8,0$ Гц, 1,9 Гц, 1Н), 6,76 (дд, $J=5,2$ Гц, 3,3 Гц, 2Н), 7,19 (с, 2Н), 10,44 (с, 1Н), 12,08 (шир. с, 1Н).

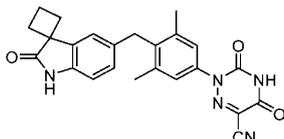
Пример 85. Синтез соединения 152



КОН (10 экв., 140 мг, 2,49 ммоль) добавляли к раствору 2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-ил)метил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (103 мг, 0,25 ммоль) в воде (1,3 мл) и EtOH (1,3 мл) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, добавляли воду и 1н. водный раствор HCl добавляли до кислого pH. Затем водный слой экстрагировали EtOAc (3 \times). Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха, получая 2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-ил)метил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (102 мг, 95%) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки. Раствор 2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-ил)метил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (1 экв., 69 мг, 0,16 ммоль) в меркаптоуксусной кислоте (25 экв., 276 мкл, 4 ммоль) быстро перемешивали и нагревали до 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комн. темп. реакцию перенесли в воду, фильтровали и промывали водой. Осадок растворяли в MeOH и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0 до 5% MeOH в ДХМ), растирали с MeCN (2 \times) и совместно выпаривали с EtOH (2 \times) с получением 2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-ил)метил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (11 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,43-1,48 (м, 4Н), 2,23 (с, 6Н), 3,96 (с, 2Н), 6,59 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 6,77 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,17 (с, 2Н), 7,61 (с, 1Н), 10,44 (с, 1Н), 12,30 (шир. с, 1Н).

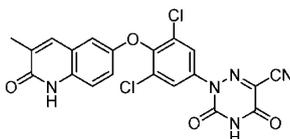
Пример 86. Синтез соединения 153



2-(3,5-Диметил-4-((2'-оксоспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-5'-ил)метил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил получали с использованием метода, аналогичного описанному для получения 2-(3,5-диметил-4-((2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-ил)метил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила, где 5'-бромспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он использовали вместо 5'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 2,11-2,27 (м, 10Н), 2,37-2,43 (м, 2Н), 4,04 (с, 2Н), 6,60 (дд, $J=8,0$ Гц, 2,0 Гц, 1Н), 6,66 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,18 (с, 2Н), 7,37 (с, 1Н), 10,13 (с, 1Н), 12,99 (шир. с, 1Н).

Пример 87: Получение соединения 154



К раствору 6-бром-3-метил-1Н-хинолин-2-она (3 г, 12,60 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaH (2,02 г, 50,40 ммоль, 60% чистота) при 20°C . Смесь перемешивали при 40°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли SEM-Cl (4,20 г, 25,20 ммоль, 4,46 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением NH_4Cl (насыщ. водн., 20 мл) при 10°C , а затем разбавляли H_2O (60 мл) и экстрагировали EA (3 \times 60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EA/PE = 0-10%) с получением 6-бром-3-метил-

1-(2-триметилсилилэтоксиметил)хинолин-2-она (3,25 г, 8,82 ммоль, выход 70%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,64 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 5,79 (с, 2H), 3,77-3,65 (м, 2H), 2,29 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 1,03-0,89 (м, 2H), 0,04-0,05 (м, 9H).

Смесь 6-бром-3-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)хинолин-2-она (3,25 г, 8,82 ммоль, 1 экв.), Pin_2B_2 (3,36 г, 13,24 ммоль, 1,5 экв.), KOAc (2,60 г, 26,47 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (720,55 мг, 882,34 мкмоль) в диоксане (60 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией с силикагелем ($\text{EA/PE} = 0-10\%$) с получением 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)хинолин-2-она (4,1 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,99 (с, 1H), 7,93 (дд, $J=1,1$, 8,4 Гц, 1H), 7,64-7,54 (м, 2H), 5,83 (с, 2H), 3,79-3,66 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,41 (с, 12H), 1,02-0,89 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

К раствору 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)хинолин-2-она (4,1 г, 9,87 ммоль) в ацетоне (60 мл) и H_2O (30 мл) добавляли NaIO_4 (21,11 г, 98,70 ммоль, 5,47 мл) и NH_4OAc (7,61 г, 98,70 ммоль) при 20°C . Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (60 мл) и экстрагировали EA (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли при пониженном давлении, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением [3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-6-хинолинил]бороновой кислоты (2,7 г, 7,38 ммоль, выход 75%, чистота 91%) в виде розового твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,20 (с, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,03-7,95 (м, 1H), 7,90-7,81 (м, 1H), 7,55 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 3,68 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 2,26-2,16 (м, 3H), 0,94 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 0,05-0,05 (м, 9H).

К раствору [3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-6-хинолинил]бороновой кислоты (500 мг, 1,50 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли 4 Å MS (5 г, 1,50 ммоль), N -(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)- N -диметилформамидин (384,69 мг, 1,65 ммоль), бис-(трифторметилсульфонилокси)медь (542,64 мг, 1,50 ммоль) и триэтиламин (759,08 мг, 7,50 ммоль) при 15°C . Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч в атмосфере O_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EA (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле ($\text{EA/PE} = 0-35\%$) с получением N' -[3,5-дихлор-4-[[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-6-хинолинил]окси]фенил]- N,N -диметилформамидина (250 мг, 480,29 мкмоль, выход 32%) в виде зеленого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,56 (с, 1H), 7,53 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,11 (дд, $J=2,8$, 9,2 Гц, 1H), 7,01 (с, 2H), 6,81 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 3,73-3,66 (м, 2H), 3,07 (уш. д, $J=11,0$ Гц, 6H), 2,23 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 0,98-0,92 (м, 2H), -0,01-0,04 (м, 8H), -0,01-0,04 (м, 1H).

К раствору N -[3,5-дихлор-4-[[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-6-хинолинил]окси]фенил]- N,N -диметил-формамидина (658 мг, 1,26 ммоль) в изопропанол (20 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (630,76 мг, 12,60 ммоль) при 20°C . Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EA (2×30 мл). Водную фазу доводили до pH 7 с помощью 1 М водн. HCl . Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией с силикагелем ($\text{EA/PE} = 0-30\%$) с получением 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-3-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)хинолин-2-она (387 мг, 831,46 мкмоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7,77 (с, 1H), 7,48 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=2,9$, 9,3 Гц, 1H), 6,94 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 5,67 (с, 4H), 3,60-3,54 (м, 2H), 2,08 (д, $J=0,6$ Гц, 3H), 0,89-0,81 (м, 2H), -0,04--0,15 (м, 9H).

К смеси 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-3-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил) хинолин-2-она (387 мг, 831,46 мкмоль, чистота 80%) в AcOH (5 мл) добавляли HCl (12 М, 0,554 мл). Затем по каплям добавляли раствор NaNO_2 (137,69 мг, 2,00 ммоль) в H_2O (5 мл), поддерживая температуру ниже 0°C . После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь этил- N -(2-цианоацетил)карбамата (207,72 мг, 1,33 ммоль) в пиридине (2,5 мл) по каплям добавляли к полученному раствору диазониевой соли при ниже 0°C и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл), затем экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией с силикагелем (EA в $\text{PE} = 0-40\%$) с получением этил- N -[2-циано-2-[[3,5-дихлор-4-[[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-6-хинолинил]окси]фенил]гидразоно]ацетил]карбамата (315 мг,

497,97 мкмоль, выход 74,8%) в виде желтого твердого вещества.

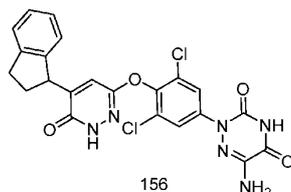
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 10,93 (шир. с, 1H), 10,89 (с, 1H), 8,07 (с, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,51 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=3,0, 9,3$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,24-4,18 (м, 2H), 3,58 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 2,08 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 1,25- 1,19 (м, 3H), 0,86 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), -0,05--0,12 (м, 9H).

N-[2-Циано-2-[[3,5-дихлор-4-[[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-6-хинолинил]-окси]фенил]гидразоно]ацетилкарбамат (315 мг, 497,97 мкмоль) в AcOH (10 мл) добавляли NaOAc (204,25 мг, 2,49 ммоль). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем гасили добавлением насыщ. водн. NaHCO_3 (15 мл), затем разбавляли H_2O (25 мл) и экстрагировали EA (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[3,5-дихлор-4-[[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-6-хинолинил]окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (300 мг, 406,48 мкмоль, выход 81,6%, чистота 79%) в виде оранжевого твердого вещества.

Смесь 2-[3,5-дихлор-4-[[3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-6-хинолинил]окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (265 мг, 359,06 мкмоль, чистота 79,5%), ТВАФ (1 М, 10,77 мл) в ТГФ (10 мл) дегазировали и продували N_2 три раза, затем смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили NH_4Cl (насыщ. водн., 20 мл) при 15°C , а затем разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. NH_4Cl (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Колонка: Welch Xtimate C18 150×30 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: от 48% CH_3CN в воде (0,225% FA) до 78% CH_3CN в воде (0,225% FA)] с получением 2-[3,5-дихлор-4-[[3-метил-2-оксо-1H-хинолин-6-ил]окси]фенил]-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (60,05 мг, 128,59 мкмоль, выход 35,8%, чистота 98%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 13,28 (шир. с, 1H), 11,75 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,31 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=2,8, 8,9$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 2,05 (с, 3H).

Пример 88. Синтез соединения 156



В 40 мл сосуд загружали 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (10,3 г, 73,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) в атмосфере азота, *n*-бутиллитий (26,8 мл, 67,1 ммоль) добавляли по каплям при -75°C . Реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 30 мин. 3,6-Дихлорпиридазин (5 г, 33,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли по каплям при -75°C . Реакционный раствор перемешивали в течение 30 мин. 2,3-Дигидро-1H-инден-1-он (5,32 г, 40,3 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли по каплям при -75°C . Реакционный раствор перемешивали в течение 90 мин при -75°C . Реакционный раствор перемешивали в течение 90 мин при -75°C . Полученный раствор гасили NH_4Cl (насыщ. водн., 100 мл). Полученный раствор экстрагировали EA (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с EA/PE (1/4) с получением 2,28 г (выход 12%) 1-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-ола в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8,17 (с, 1H), 7,28-7,37 (м, 2H), 7,14-7,19 (м, 1H), 6,41 (м, 1H), 3,21-3,32 (м, 1H), 3,02-3,11 (м, 1H), 2,70-2,81 (м, 1H), 2,19-2,27 (м, 1H).

ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

В 40 мл сосуд загружали 1-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2,3-дигидроинден-1-ол (800 мг, 2,85 ммоль), 4-метилбензолсульфовую кислоту (245 мг, 1,42 ммоль), толуол (10 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C . Полученный раствор гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали EA (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с EA/PE (1/9) с получением 520 мг (выход 50%) 3,6-дихлор-4-(3H-инден-1-ил)пиридазина в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,59-7,62 (м, 2H), 7,33-7,40 (м, 2H), 7,23-7,26 (м, 1H), 6,92 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 3,68 (шир., 2H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

В 100 мл круглодонную колбу загружали 3,6-дихлор-4-(3H-инден-1-ил)пиридазин (800 мг, 0,380 ммоль), гидрат оксида платины (400 мг), EA (5 мл), этанол (5 мл). Содержимое колбы помещали в атмосферу водорода. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Твердые веще-

ства отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с ЕА/РЕ (12/88) с получением 165 мг (выход 19%) 3,6-дихлор-4-(2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)пиридазина в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7,31-7,40 (м, 3Н), 7,08 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 7,01 (с, 1Н), 4,74 (т, $J=7,5$ Гц, 1Н), 3,05 (т, $J=7,5$ Гц, 2Н), 2,74-2,86 (м, 1Н), 1,94-2,06 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

В 40 мл сосуд загружали 3,6-дихлор-4-(2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)пиридазин (200 мг, 0,754 ммоль), трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамат (382 мг, 0,981 ммоль), карбонат калия (313 мг, 2,26 ммоль), CuI (57,5 мг, 0,302 ммоль), ДМСО (10 мл) в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при 110°C . Реакционный раствор гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем этилацетатом/петролейным эфиром (1/1) с получением 120 мг (выход 21%) 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде коричневого твердого вещества.

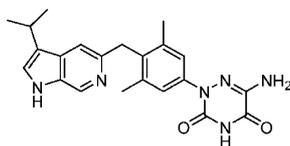
ЖХМС (ИЭР, m/z): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

В 40 мл сосуд загружали 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[6-хлор-5-(2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-дион (120 мг, 0,232 ммоль, 1,00 экв.), ацетат натрия (114 мг, 1,39 ммоль), уксусную кислоту (5 мл) в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C . Реакционную смесь выливали в воду (5 мл). Твердые вещества собирали фильтрацией с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием следующих градиентных условий: Колонка: XBridge Prep OBD C18, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05%ТФУ), подвижная фаза В: CH_3CN ; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 48 до 68 В за 7 мин; 220 нм; RT1: 5,38; Очистка давала 26,6 мг (выход 31%) 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 12,27-12,36 (м, 2Н), 7,84 (с, 2Н), 7,33 (д, $J=6,3$ Гц, 1Н), 7,16-7,26 (м, 3Н), 7,03 (с, 1Н), 6,53 (с, 2Н), 4,55 (т, $J=7,2$ Гц, 1Н), 2,88-3,09 (м, 2Н), 2,42-2,45 (м, 1Н), 2,08-2,18 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 89. Синтез соединения 157



К раствору 5-бром-3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридина (1,9 г, 4,83 ммоль) в MeOH (20 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли Et_3N (1,47 г, 14,49 ммоль, 2,02 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (706,97 мг, 0,966 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм), затем разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали ЕА (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (ЕА в РЕ 0-30%) с получением метил-3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридин-5-карбоксилата (1,61 г, 4,29 ммоль, выход 88,77%, чистота 99,2%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 9,34 (д, $J=0,6$ Гц, 1Н), 8,38 (д, $J=0,6$ Гц, 1Н), 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,49 (д, $J=0,8$ Гц, 1Н), 7,28-7,23 (м, 3Н), 4,02 (с, 3Н), 3,14 (спт, $J=6,8$ Гц, 1Н), 2,37 (с, 3Н), 1,35 (д, $J=6,9$ Гц, 6Н).

К раствору метил 3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридин-5-карбоксилата (1,0 г, 2,66 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 7,99 мл) по каплям при -65°C . После добавления полученную смесь перемешивали при -65°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили метанолом (10 мл) и лимонной кислотой (насыщ. водн., 10 мл). Смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали ЕА (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент 0-15% ЕА/РЕ) с получением 3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридин-5-карбальдегида (807 мг, 2,28 ммоль, выход 85,61%, чистота 96,694%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 10,18 (с, 1Н), 9,42 (д, $J=0,8$ Гц, 1Н), 8,23 (д, $J=0,9$ Гц, 1Н), 7,85 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,53 (д, $J=0,8$ Гц, 1Н), 7,31 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 3,16 (тд, $J=6,8$, 13,4 Гц, 1Н), 2,40 (с, 3Н), 1,37 (д, $J=6,9$ Гц, 6Н).

К раствору 5-бром-2-йод-1,3-диметил-бензола (544,88 мг, 1,75 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 0,701 мл) при -70°C в течение 30 мин. После добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч, затем 3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридин-5-карбальдегид (200 мг, 584,09 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по каплям при -70°C . Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Затем смесь перемешивали в течение 12 ч при 20°C . Реакционную смесь гасили добавлением NH_4Cl (насыщ. водн., 80 мл) при 15°C , экстрагировали ЕА (3×40 мл). Объединенные органические слои объединяли с такими же предыдущими загрузками, промывали H_2O (60 мл), сушили над Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент 0-15% ЕА/РЕ) с получением (4-бром-2,6-диметилфенил)-[3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил]метанола (341 мг, 646,48 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 9,15 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 7,09 (с, 2H), 6,87 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,25 (с, 1H), 2,85 (дд, $J=6,0, 6,9$ Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,13 (дд, $J=1,9, 6,9$ Гц, 6H).

(4-Бром-2,6-диметилфенил)-[3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил]метанол (1,11 г, 2,10 ммоль) и HI (1,47 г, 6,31 ммоль, 0,864 мл, чистота 55%) перенесли в микроволновую пробирку в AcOH (24 мл). Герметично закрытую пробирку нагревали при 140°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь гасили добавлением NaHCO_3 (насыщ. водн., 50 мл) при 25°C , затем разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ЕА (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией с силикагелем (элюент 0-15% ЕА/РЕ) с получением 5-[(4-бром-2,6-диметилфенил)метил]-3-изопропил-1-(*i*-толилсульфонил)-пирроло[2,3-с]пиридина (920 мг, 1,80 ммоль, выход 85%) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 9,12 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,15 (с, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 2,84 (спт, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,33-2,26 (м, 3H), 2,15 (с, 6H), 1,13 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

Смесь 5-[(4-бром-2,6-диметилфенил)метил]-3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридина (340 мг, 398,25 мкмоль), Pin_2B_2 (202,26 мг, 796,50 мкмоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (32,52 мг, 39,82 мкмоль), KOAc (97,71 мг, 995,62 мкмоль) в DMCO (5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ЕА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт объединяли с предыдущей загрузкой, затем очищали хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ: ЕА (от 1/0 до 6/1) с получением 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридина (350 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 9,12 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,45 (с, 2H), 7,24 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,17 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 2,79 (тд, $J=6,5, 13,4$ Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,17 (с, 6H), 1,29 (с, 12H), 1,10 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Смесь 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридина (680 мг, 1,22 ммоль), NaIO_4 (781,21 мг, 3,65 ммоль, 202,39 мкл), NH_4OAc (281,53 мг, 3,65 ммоль) в ацетоне (20 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 42 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали ЕА (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , РЕ:ЕА = 1:2) с получением 4-[[3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]бороновой кислоты (380 мг, 785,31 мкмоль, выход 64,5%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. Смесь 6-амино-4-(бензилоксиметил)-2H-1,2,4-триазин-3,5-дион (186,22 мг, 750,18 мкмоль), [4-[[3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]бороновой кислоты (330 мг, 681,98 мкмоль), пиридина (107,89 мг, 1,36 ммоль), 4 Å MS (5 г, 681,98 мкмоль) и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (61,93 мг, 340,99 мкмоль) в ДМФА (10 мл) дегазировали и продували O_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч в атмосфере O_2 . ЕА (60 мл) добавляли и перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Затем фильтровали и фильтрат промывали H_2O (3×20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , РЕ:ЕА = 1:2) с получением 6-амино-4-(бензилоксиметил)-2-[4-[[3-изопропил-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (120 мг, 138,10 мкмоль, выход 20%, чистота 78%) в виде желтой смолы.

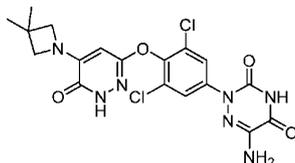
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 9,12 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,3$ Гц, 3H), 7,35- 7,23 (м, 7H), 7,18-7,13 (м, 4H), 6,83 (с, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 2,90-2,81 (м, 2H), 2,30 (с, 4H), 2,22 (с, 6H), 1,13 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

К раствору 6-амино-4-(бензилоксиметил)-2-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (120 мг, 138,10 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли VBr_3 (276,79 мг, 1,10 ммоль, 0,106 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь добавляли по каплям к метанолу (5 мл) при 0°C и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-амино-2-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (160 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

К раствору 6-амино-2-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (160 мг, 286,40 мкмоль) в ТГФ (6 мл) добавляли ТВАФ (1 М, 5,73 мл) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. водн. NH_4Cl (10 мл) при 25°C, затем разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали ЕА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Колонка: Welch Xtimate C18 150×30 мм×5 мкм; подвижная фаза: от 15% CH_3CN в воде (0,225% FA) до 45% CH_3CN в воде (0,225% FA)] с получением 6-амино-2-[4-[[3-изопропил-1-Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-1,2,4-триазин-3,5-диона (12,34 мг, 30,30 мкмоль, выход 10,6%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 11,15 (шир. с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,18 (с, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,31 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,01 (тд, J=7,0, 13,7 Гц, 1H), 2,31 (с, 6H), 1,23 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Пример 90. Синтез соединения 159



К перемешиваемой смеси 3,4,6-трихлорпиридазина (4,00 г, 21,808 ммоль) и 3,3-диметилазетидина (2,93 г, 23,989 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли K_2CO_3 (9,04 г, 65,424 ммоль) порциями при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 40°C и гасили водой (150 мл) при комн. темп. Полученную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали водой (2×50 мл) и сушили под ИК-лампой с получением 3,6-дихлор-4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридазина (4,6 г, 88,15%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 6,21 (с, 1H), 4,00 (с, 4H), 1,38 (с, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси 3,6-дихлор-4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридазина (4,60 г, 19,818 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли NaOCH_3 (1,28 г, 23,693 ммоль) по каплям при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и концентрировали при пониженном давлении. Затем добавляли воду (60 мл). Полученную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали водой (2×40 мл) и сушили под ИК-лампой с получением 6-хлор-4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-3-метоксипиридазина (4,22 г, 87%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 6,02 (с, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,86-3,91 (м, 4H), 1,35 (с, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси 6-хлор-4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-3-метоксипиридазина (4,00 г, 17,568 ммоль), N'-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-N,N-диметилметанимида (4,09 г, 17,568 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,73 г, 2,635 ммоль) и (R)-1-[(S)-2-(дициклогексилфосфино)ферроценил]этилди-трет-бутилфосфина (1,46 г, 2,631 ммоль) в диоксане (80 мл) добавляли Cs_2CO_3 (11,45 г, 35,135 ммоль) порциями при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (60 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×120 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{метанолом}$ (40/1) с получением N-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-метоксипиридазин-3-ил]окси]фенил)-N,N-диметилметанимида (6 г, 74,05%) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7,90 (с, 1H), 7,07 (с, 2H), 6,11 (с, 1H), 3,81-3,91 (м, 7H), 2,90-3,05 (м, 6H), 1,26-1,30 (м, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси N-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-метоксипиридазин-3-ил]окси]фенил)-N,N-диметилметанимида (2,00 г, 4,713 ммоль) в CH_3CN (20 мл) добавляли TMSI (1,89 г, 9,446 ммоль) по каплям при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при

70°C и гасили водой (50 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3×60 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с CH_2Cl_2 /метанолом (16:1) с получением N-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-N,N-диметилметанимида (950 мг, 44,70%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 11,62 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,02 (с, 2H), 5,80 (с, 1H), 3,59-4,13 (м, 4H), 3,01 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 1,24 (с, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемому раствору N-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-N,N-диметилметанимида (950,00 мг, 2,315 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли этилендиамин (626,19 мг, 10,419 ммоль) по каплям при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с CH_2Cl_2 /метанолом (49/1) с получением 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-2Н-пиридазин-3-она (420 мг, 49,53%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 11,59 (с, 1H), 6,60 (с, 2H), 5,74 (с, 1H), 5,53 (с, 2H), 3,86 (шир., 4H), 1,24 (с, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемому раствору 6-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)-4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-2Н-пиридазин-3-она (250,00 мг, 0,706 ммоль) в HCl (8,0 мл), уксусной кислоте (22 мл) и воде (16 мл) добавляли нитрит натрия (102,0 мг, 1,483 ммоль) в воде (2 мл), по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин при 0°C. Этил-N-(2-цианоацетил)карбамат (165,0 мг, 1,059 ммоль) в воде (52 мл) и пиридине (8 мл) перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Добавляли указанный выше раствор в смесь, и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали водой (2×10 мл) и сушили под ИК-лампой с получением этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (300 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 12,07-12,10 (м, 1H), 11,66 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 7,93 (с, 2H), 5,83 (с, 1H), 4,15-4,22 (м, 2H), 3,61-4,01 (м, 4H), 1,26 (с, 9H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (300 мг, 0,574 ммоль) в DMA (8 мл) добавляли KOAc (225,47 мг, 2,297 ммоль) порциями при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при 110°C и гасили водой (15 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×40 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (300 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 13,27 (с, 1H), 11,70 (с, 1H), 7,73 (с, 2H), 5,91 (с, 1H), 3,92 (шир., 4H), 1,27 (с, 6H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (180,00 мг, 0,378 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли NaOH (8 мл, 2M) по каплям при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 55°C и разбавляли водой (30 мл) при комн. темп. Полученную смесь экстрагировали ЕА (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (180 мг, неочищенная) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемой смеси 2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (180,00 мг, 0,363 ммоль) и триэтиламина (147,11 мг, 1,454 ммоль) в трет-бутаноле (5 мл) добавляли дифенилфосфорилазид (300,05 мг, 1,090 ммоль) по каплям при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 85°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали ЕА (3×40 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюировали дихлорметаном/метанолом (24/1) с получением трет-бутил-N-[2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-

3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (48 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 12,79 (с, 1Н), 11,13 (с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,55 (с, 2Н), 5,72 (с, 1Н), 4,02 (с, 4Н), 1,51 (с, 9Н), 1,25 (с, 6Н).

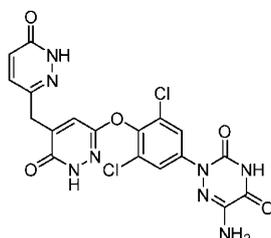
ЖХМС (ИЭР, m/z): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-*N*-[2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (38,00 мг, 0,067 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл) по каплям при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 19×150 мм, 5 мкм 13 нм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4CO_3 + 0,1% NH_4OH), подвижная фаза В: Ацетонитрил; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20 В до 39 В за 8 мин; 254 нм; RT1:6,52) с получением 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-[[5-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси]фенил)-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (8,1 мг, 26%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 11,67 (шир., 2Н), 7,79 (с, 2Н), 6,44 (с, 2Н), 5,87 (с, 1Н), 3,77 (шир., 4Н), 1,27 (с, 6Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 91. Синтез соединения 160



В 500 мл автоклав загружали 3-хлор-6-метоксипиридазин (50,00 г, 345,877 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15,18 г, 20,753 ммоль), триэтиламин (12,25 г, 121,057 ммоль) и метанол (150 мл) и CO (30 атм.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 дней. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с РЕ/ЕА (3/1) с получением метил-6-метоксипиридазин-3-карбоксилата (16,4 г, 27%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8,10 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 7,07 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 4,25 (с, 3Н), 4,06 (с, 3Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 169 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору метил-6-метоксипиридазин-3-карбоксилата (16,40 г, 97,531 ммоль) в метаноле (55 мл) и ТГФ (275 мл) добавляли NaBH_4 (11,07 г, 292,592 ммоль) и CaCl_2 (10,82 г, 97,531 ммоль) порциями. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и гасили водой и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с метанол/ CH_2Cl_2 (1/17) с получением (6-метоксипиридазин-3-ил)метанола (10,5 г, 73%) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ м.д.: 7,24 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 7,22 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 4,79 (с, 2Н), 4,10 (с, 3Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 141 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору (6-метоксипиридазин-3-ил)метанола (10,20 г, 72,783 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли периодина Десса-Мартина (43,22 г, 101,897 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и гасили водой (200 мл). Полученный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (3×200 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с ЕА/РЕ (1/3) с получением 6-метоксипиридазин-3-карбальдегида (7,5 г, 67%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 10,27 (с, 1Н), 7,97 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 7,12 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 4,29 (с, 3Н).

ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 139 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (6,83 г, 48,332 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли *n*-бутиллитий (17,7 мл, 2,5 М в гексане, 44,304 ммоль) при -85°C в атмосфере азота, а затем раствору давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем раствор охлаждали до -85°C и добавляли раствор 3,6-дихлорпиридазина (6 г, 40,277 ммоль) в ТГФ (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при -85°C в течение 30 мин и добавляли раствор 6-метоксипиридазин-3-карбальдегида (6,12 г, 44,304 ммоль) в ТГФ (25 мл). Полученный раствор перемешивали при -85°C в течение 1 ч и гасили NH_4Cl (водн., 100 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (1×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентри-

ровали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с ЕА/РЕ (2/3) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колонкой С18 (CH₃CN/вода = 1/3) с получением (3,6-дихлорпиридазин-4-ил)(6-метоксипиридазин-3-ил)метанола (2,38 г, 18,52%) в виде коричневого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,94 (с, 1Н), 7,52 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,13 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 6,27 (с, 1Н), 4,76 (b, 1Н), 4,29 (с, 3Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 287 [M+H]⁺.

К раствору (3,6-дихлорпиридазин-4-ил)(6-метоксипиридазин-3-ил)метанола (4 г, 13,93 ммоль) в CH₂Cl₂ (160 мл) добавляли 2,6-лутидин (5,9718 г, 55,73 ммоль) и тионилхлорид (3,3151 г, 27,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и гасили водой (100 мл). Полученный раствор экстрагировали CH₂Cl₂ (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с ЕА/РЕ (1/3) с получением 3,6-дихлор-4-[хлор(6-метоксипиридазин-3-ил)метил]пиридазин (2,6 г, 61,2%) в виде желтого масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8,07 (с, 1Н), 7,65 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,12 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 6,43 (с, 1Н), 4,16 (с, 3Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 305 [M+H]⁺.

К раствору 3,6-дихлор-4-[хлор(6-метоксипиридазин-3-ил)метил]пиридазина (2,600 г, 8,510 ммоль) в толуоле (104 мл) добавляли трибутиловогидрид (4954 мг, 17,019 ммоль) и 2,2'-азо-бис-(2-метилпропионитрил) (279,47 мг, 1,702 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и гасили водой (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с ЕА/РЕ (1/2) с получением 3,6-дихлор-4-[(6-метоксипиридазин-3-ил)метил]пиридазина (1,9 г, 76%) в виде желтого масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7,55 (с, 1Н), 7,41 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 7,05 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 4,35 (с, 2Н), 4,16 (с, 3Н).

ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 271 [M+H]⁺.

К раствору 3,6-дихлор-4-[(6-метоксипиридазин-3-ил)метил]пиридазина (1,100 г, 4,058 ммоль) и 4-амино-2,6-дихлорфенола (866,74 мг, 4,869 ммоль) в ДМСО (22 мл) добавляли K₂CO₃ (1401,94 мг, 10,144 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч и гасили водой (100 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с ЕА/РЕ (1/2) с получением 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-[(6-метоксипиридазин-3-ил)метил]пиридазин-3-ил]окси)анилина (430 мг, 25%) в виде коричневого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 7,68-7,71 (м, 2Н), 7,26 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 6,72 (с, 2Н), 4,97 (b, 2Н), 4,40 (с, 2Н), 3,99 (с, 3Н).

ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 412 [M+H]⁺.

К раствору 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-[(6-метоксипиридазин-3-ил)метил]пиридазин-3-ил]окси)анилина (435,00 мг, 1,054 ммоль) в воде (32 мл), конц. HCl (12 мл) и уксусной кислоте (36 мл) добавляли нитрит натрия (152,73 мг, 2,214 ммоль) в воде (5 мл) по каплям при 0°C. После добавления реакцию перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Затем реакцию перемешивали медленно добавляли к раствору этил-N-(2-цианоацетил)карбамата (246,89 мг, 1,581 ммоль) в воде (32 мл) и пиридина (14 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку сушили под ИК-лампой с получением этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-((6-метоксипиридазин-3-ил)метил)пиридазин-3-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (410 мг, 62,01%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 579 [M+H]⁺.

К раствору этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-((6-метоксипиридазин-3-ил)метил)пиридазин-3-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (410,00 мг, 0,707 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли ацетат натрия (290,3 мг, 3,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 4 ч и охлаждали до комн. темп. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку растворяли в ДМФА и очищали колонкой С18 (CH₃CN/вода = 2/3) с получением 2-[3,5-дихлор-4-[(5-[(6-метоксипиридазин-3-ил)метил]-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси)-фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (270 мг, 67%) в виде коричневого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: 7,83-7,87 (м, 2Н), 7,78 (с, 2Н), 7,56 (с, 1Н), 4,15 (с, 3Н), 2,05 (с, 2Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 515 [M+H]⁺.

Раствор 2-[3,5-дихлор-4-([5-[(6-метоксипиридазин-3-ил)метил]-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (160,00 мг, 0,311 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) и конц. HCl (водн. 2,5 мл) перемешивали при 105°C в течение 3 ч. Значение pH реакционной смеси довели до 10 с помощью NaHCO₃ (насыщ. водн.) и экстрагировали EA (2×20 мл) и органические слои отбрасывали. Значение pH водных слоев довели до 4 с конц. HCl и экстрагировали изопропанолом/CHCl₃ (1/3) (2×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[3,5-дихлор-4-([5-[(6-гидроксипиридазин-3-ил)метил]-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил]окси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (120 мг, 66,8%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 520 [M+H]⁺.

К раствору 2-[3,5-дихлор-4-([6-оксо-5-[(6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)метил]-1Н-пиридазин-3-ил]окси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (110 мг, 0,211 ммоль) в трет-бутаноле (4 мл) добавляли DPPA (174,57 мг, 0,634 ммоль) и триэтиламин (85,58 мг, 0,846 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EA (50 мл). Полученную смесь промывали раствором гидрокарбоната натрия (3×30 мл) и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-[3,5-дихлор-4-([6-оксо-5-[(6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)метил]-1Н-пиридазин-3-ил]окси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (60 мг, 38%) в виде белого твердого вещества.

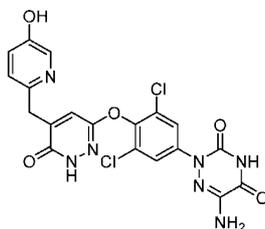
ЖХМС (ИЭР, m/z): 591 [M+H]⁺.

К раствору трет-бутил-N-[2-[3,5-дихлор-4-([6-оксо-5-[(6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)метил]-1Н-пиридазин-3-ил]окси)фенил]-3,5-диоксо-4Н-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (60 мг, 0,101 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: CH₃CN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 10 до 35 В за 7 мин; 220 нм; RT1:6,35) с получением 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-([6-оксо-5-[(6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)метил]-1Н-пиридазин-3-ил]окси)фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (5,7 мг, 11,32%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 7,86 (с, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,47 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,88 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,48 (с, 2H), 3,83 (с, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 491 [M+H]⁺.

Пример 92. Синтез соединения 161



трет-Бутоксид калия (43,19 г, 384,869 ммоль) добавляли к 6-метилпиридин-3-олу (40,00 г, 366,542 ммоль) в ТГФ (1,6 л) при 0°C. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. CH₃I (54,63 г, 384,869 ммоль) добавляли по каплям при 0°C и перемешивание продолжали при комн. темп. в течение ночи. Добавляли воду (500 мл) и смесь выпаривали до половины своего объема и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с EA/PE (1/3) с получением 5-метокси-2-метилпиридина (17,5 г, 36,8%).

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ м.д.: 8,09 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,46 (с, 3H).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 124 [M+H]⁺.

К раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (13,76 г, 97,438 ммоль) в ТГФ (75 мл) добавляли н-бутиллитий (39 мл, 2,5 М в гексане, 97,438 ммоль) при -75°C в атмосфере азота, а затем раствору давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем раствор охлаждали до -75°C и добавляли раствор 5-метокси-2-метилпиридина (10,00 г, 81,198 ммоль) в ТГФ (75 мл). Реакционную смесь перемешивали при -75°C в течение 30 мин и добавляли раствор 3,4,6-трихлорпиридазина (17,87 г, 97,438 ммоль) в ТГФ (50 мл). Полученный раствор перемешивали при -75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (водн., 100 мл). Полученный раствор экстрагировали EA (3×300 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (1×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с

EA/PE (1/3) с получением 3,6-дихлор-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]пиридазина (3,2 г, 13,8%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ м.д.: 8,19-8,20 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,33-7,48 (м, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,89 (с, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 3,6-дихлор-4-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]пиридазина (3,20 г, 11,847 ммоль) в ДМСО (90 мл) добавляли 4-амино-2,6-дихлорфенол (2,53 г, 14,216 ммоль) и карбонат калия (4,91 г, 35,541 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч и гасили водой (100 мл). Полученный раствор экстрагировали EA (3×200 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 с ацетонитрилом/водой (2/3) с получением 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]пиридазин-3-ил)окси]анилина (1,51 г, 165,13%) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 8,27 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,39-7,52 (м, 2H), 6,70 (с, 2H), 4,80 (шир., 2H), 4,26 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 3,5-дихлор-4-[(6-хлор-5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]пиридазин-3-ил)окси]анилина (1,50 г, 3,635 ммоль) в уксусной кислоте (130 мл), концентрированной HCl (45 мл) и воде (100 мл) добавляли раствор нитрита натрия (0,53 г, 7,633 ммоль) в воде (10 мл) по каплям при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Затем реакционную смесь быстро добавляли к смеси этил-N-(2-цианоацетил)карбамата (0,85 г, 5,452 ммоль) в пиридине (50 мл) и воде (100 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Осажденные твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой и PE (50 мл) с получением этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиридазин-3-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (1,03 г, 45,5%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору этил-(2-циано-2-(2-(3,5-дихлор-4-((6-хлор-5-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиридазин-3-ил)окси)фенил)гидразинилиден)ацетил)карбамата (1,00 г, 1,785 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) добавляли ацетат натрия (0,73 г, 8,923 ммоль). Смесь перемешивали при 105°C в течение 3 ч и гасили водой (100 мл). Осажденные твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой и PE (20 мл). Остаток хроматографировали на колонке C18 с CH_3CN /водой (2/3) с получением 2-[3,5-дихлор-4-([5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (200 мг, 20,27%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 2-[3,5-дихлор-4-([5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (200,00 мг, 0,390 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при 105°C в течение 3 ч. pH реакционной смеси доводили до 10 с помощью NaHCO_3 (насыщ. водн.) и экстрагировали EA (2×20 мл) и органические слои отбрасывали. Значение pH водных слоев доводили до 4 с помощью концентрированной соляной кислоты и экстрагировали изопропанолом/хлороформом (1/3) (2×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[3,5-дихлор-4-([5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (200 мг, 77,15%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 2-[3,5-дихлор-4-([5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (200 мг, 0,375 ммоль) в трет-бутиловом спирте (8 мл) добавляли DPPA (309,63 мг, 1,125 ммоль), триэтиламин (151,80 мг, 1,500 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EA (50 мл). Полученную смесь промывали раствором гидрокарбоната натрия (3×30 мл) и солевым раствором.

Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 с CH_3CN /водой (1/2) с получением трет-бутил-N-[2-[3,5-дихлор-4-([5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (112 мг, 47,38%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

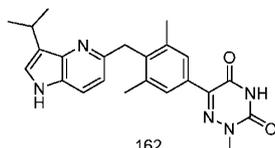
К раствору трет-бутил-N-[2-[3,5-дихлор-4-([5-[(5-метоксипиридин-2-ил)метил]-6-оксо-1H-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-3,5-диоксо-4H-1,2,4-триазин-6-ил]карбамата (50,00 мг, 0,083 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли VBr_3 (414,50 мг, 1,655 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комн. темп. В течение 2 дней. Реакционную смесь гасили метанолом и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄CO₃ + 0,1% NH₄OH), подвижная фаза В: CH₃CN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 10 до 30 В за 8 мин; 254 нм; RT1:6,65) с получением 6-амино-2-[3,5-дихлор-4-[(5-[(5-гидроксипиридин-2-ил)метил]-6-оксо-1Н-пиридазин-3-ил)окси]фенил]-4Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (8 мг, 19,41%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,26 (шир., 2Н), 9,82 (шир., 1Н), 8,07 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 7,85 (с, 2Н), 7,13-7,28 (м, 3Н), 6,49 (шир., 2Н), 3,89 (с, 2Н).

ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 490 [M+H]⁺.

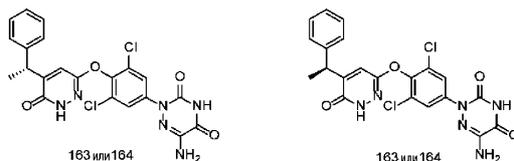
Пример 93. Синтез соединения 162



Смесь 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-b]пиридина (200 мг, 322,27 мкмоль, чистота 90%), 6-бром-2-метил-1,2,4-триазин-3,5-диона (69,71 мг, 338,38 мкмоль), K₂CO₃ (89,08 мг, 644,54 мкмоль) и палладия;трифенилфосфана (74,48 мг, 64,45 мкмоль) в диоксане (8 мл) и H₂O (1,6 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EA (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией с силикагелем (Элюент 0-50% EA/PE) с получением 6-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-2-метил-1,2,4-триазин-3,5-диона (96 мг, 106,73 мкмоль, выход 33,12%, чистота 62%) в виде желтого твердого вещества.

К раствору 6-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметил-фенил]-2-метил-1,2,4-триазин-3,5-диона (96 мг, 172,15 мкмоль) в ТГФ (8 мл) добавляли TBAF (1 М, 1,38 мл) при 20°C. После добавления смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч. ЖХМС показал полное поглощение исходного материала и обнаружили 29% желаемого масс-пика. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NH₄Cl (120 мл) и экстрагировали EA (30 мл×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Колонка: Phenomenex luna C18 80×40 мм×3 мкм; подвижная фаза: от 15% CH₃CN в воде (0,05% HCl) до 45% CH₃CN в воде (0,05% HCl)] с получением 6-[4-[[3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-b] пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-2-метил-1,2,4-триазин-3,5-диона, 6-[4-[[3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-2-метил-1,2,4-триазин-3,5-диона (14,07 мг, 33,87 мкмоль, выход 19,68%, чистота 97,13%) в виде белого твердого вещества.

Пример 94. Синтез соединений 163 и 164:



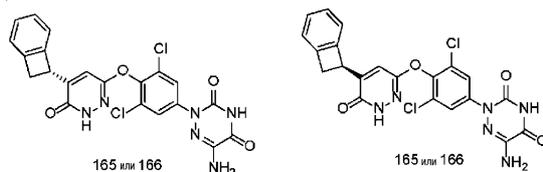
Синтез 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((6-оксо-5-(1-фенилэтил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона 6-бром-4-изопропил-1,5-нафтиридин-2(1Н)-он синтезировали с использованием метода, аналогичного описанному для синтеза 6-амино-2-(3,5-дихлор-4-((5-(2-фтор-3-метилфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона, где (1-фенилвинил)бороновую кислоту использовали вместо (2-фтор-3-метилфенил)бороновой кислоты.

Неочищенный продукт (200 мг) очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IE-3, 4,6×50 мм, 3 мкм, гексан (0,1% ТФУ):EtOH = 55:45, скорость потока: 1 мл/мин) с получением первого желаемого энантиомера (Rt: 2,340 мин), соединения 163 (37,9 мг, 19,69%), в виде белого твердого вещества. И второго элюируемого изомера (Rt: 2,903 мин), соединения 164 (41,5 мг, 21,65%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,24-12,27 (м, 2Н), 7,85 (с, 2Н), 7,51 (с, 1Н), 7,31-7,35 (м, 4Н), 7,21-7,26 (м, 1Н), 6,52 (с, 2Н), 4,27-4,33 (м, 1Н), 1,55 (д, J=7,2 Гц, 3Н).

ЖХМС (ИЭР, m/z): 487 [M+H]⁺.

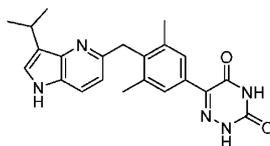
Пример 95. Синтез соединений 165 и 166:



Хиральное разделение выполняли на 6-амино-2-(4-((5-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-3,5-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дионе с получением соединений 165 (Rt: 2,845 мин на хиральной ВЭЖХ) и 166 (Rt: 3,697 мин на хиральной ВЭЖХ) (Условия хиральной ВЭЖХ: название колонки: (R,R)-WHELK-O1 4,6×50 мм 3,5 мкм, подвижная фаза: Hex (0,1% DEA):этанол = 70:30, температура: 25°C, поток 1,000 мл/мин, прибор: Agilent 1260).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,33 (шир., 2H), 7,84 (с, 2H), 7,19-7,39 (м, 5H), 6,50 (с, 2H), 4,71 (с, 1H), 3,63-3,69 (м, 1H), 3,19-3,24 (м, 1H).

Пример 96. Синтез соединения 171



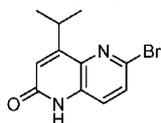
Смесь 5-[[2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридина (320 мг, 0,516 ммоль, чистота 90%), 6-бром-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (148,48 мг, 0,773 ммоль), K₂CO₃ (142,53 мг, 1,03 ммоль) и палладия;трифенилфосфана (119,17 мг, 0,103 ммоль) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EA (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Элюент 0-50% EA/PE) с получением 6-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (246 мг, 0,453 ммоль, выход 88%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (ИЭР, m/z): 544 [M+H]⁺.

К раствору 6-[4-[[3-изопропил-1-(п-толилсульфонил)пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметил-фенил]-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (200 мг, 0,368 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли TBAF (1 M, 1,84 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл), экстрагировали EA (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Колонка: Phenomenex luna C18 80×40 мм×3 мкм; подвижная фаза: от 10% CH₃CN в воде (0,05% HCl) до 40% CH₃CN в воде (0,05% HCl)], затем растворяли в EA (20 мл), промывали NH₄Cl (насыщ. водн., 20 мл), солевым раствором (20 мл) и концентрировали с получением 6-[4-[[3-изопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-ил]метил]-3,5-диметилфенил]-2-метил-1,2,4-триазин-3,5-диона (5 мг, 12,84 мкмоль, выход 3,5%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 12,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 12,04 (с, 1H), 10,80 (шир. с, 1H), 7,58-7,52 (м, 3H), 7,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,24-3,16 (м, 1H), 2,37 (с, 6H), 1,33 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Пример 97. Синтез 6-бром-4-изопропил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она



К раствору 2,6-дибромпиридин-3-амина (30 г, 119,09 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляли Et₃N (36,15 г, 357,27 ммоль, 49,73 мл) и 2,2-диметилпропаноилхлорид (28,72 г, 238,18 ммоль, 29,31 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (насыщ. водн., 100 мл), экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (Элюент 0-20% EA/PE) с получением N-(2,6-дибромпиридин-3-ил)пиваламида (41,4 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,18 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,3 Гц, 1H), 1,24 (с, 9H).

К раствору N-(2,6-дибромпиридин-3-ил)пиваламида (21 г, 62,50 ммоль) в толуоле (300 мл) добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M, 62,50 мл) при -70°C в атмосфере N₂, смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли 2-метилпропаналь (9,01 г, 124,99 ммоль, 11,41 мл), полученную смесь

перемешивали при -70°C в течение 2 ч. Смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl (60 мл) при -70°C , затем нагревали до 10°C , разбавляли H_2O (200 мл) и экстрагировали ЕА (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% ЕА в РЕ) с получением N-(6-бром-2-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-3-ил)пиваламида (13 г, 37,71 ммоль, выход 30,17%, чистота 95,5%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: 10,27 (с, 1H), 8,50 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,45 (дд, $J=4,6, 6,8$ Гц, 1H), 2,06-1,93 (м, 1H), 1,21 (с, 9H), 0,93 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,77 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

К раствору N-(6-бром-2-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-3-ил)пиваламида (13 г, 39,49 ммоль) в ДХМ (350 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (50,24 г, 118,46 ммоль, 36,67 мл) порциями при 20°C . После добавления смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. ЖХМС показал полное поглощение исходного материала и 47,3% желаемого продукта образовалось при 220 нм. Смесь гасили добавлением насыщ. водн. Na_2SO_3 (100 мл) и насыщ. водн. NaHCO_3 (200 мл), экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ЕА в РЕ=0-10%) с получением N-(6-бром-2-изобутирилпиридин-3-ил)пиваламида (11 г, 33,48 ммоль, выход 84,80%, чистота 99,6%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: 11,59 (с, 1H), 8,94 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,02 (спт, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,26 (с, 9H), 1,13 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

К раствору LDA (2 М, 35,30 мл) в ТГФ (250 мл) добавляли трет-бутилацетат (8,20 г, 70,60 ммоль, 9,47 мл) при -70°C , смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли N-(6-бром-2-изобутирилпиридин-3-ил)пиваламид (11 г, 33,62 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -70°C , полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl (100 мл) при -70°C . Затем нагревали до 20°C , разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали ЕА (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% ЕА в РЕ) с получением трет-бутил-3-(6-бром-3-пиваламидопиридин-2-ил)-3-гидрокси-4-метилпентаноата (14,92 г, 26,55 ммоль, выход 78,98%, чистота 78,9%) в виде желтого масла. Реакцию поставили на 4 загрузки.

трет-Бутил 3-(6-бром-3-пиваламидопиридин-2-ил)-3-гидрокси-4-метилпентаноат (2 г, 3,56 ммоль, 78,9% pure) и NBr (18,42 ммоль, 5 мл, 20%) переносили в микроволновую пробирку в диоксане (1 мл). Герметично закрытую пробирку нагревали при 160°C в течение 25 мин при облучении в микроволновом реакторе. Объединенную реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и ЕА (100 мл). Суспензию фильтровали и фильтрат экстрагировали ЕА (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-70% ЕА в РЕ) с получением 6-бром-4-изопропил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (4,36 г, 15,64 ммоль, выход 60,60%, чистота 95,8%) в виде желтого твердого вещества

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.: 11,89 (шир. с, 1H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,60 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,70-3,56 (м, 1H), 1,23 (д, $J=7,0$ Гц, 6H).

Пример 98. Методология ЖХМС.

1. Описание условий ЖХМС.

Несколько различных условий были использованы для оценки чистоты, времени удерживания и $[\text{M}+\text{H}]^+$ или $[\text{M}-\text{H}]^-$ соединений, описанных в данном документе, с использованием методов ЖХМС. Условия перечислены в табл. 1 ниже. Все данные были получены с использованием прибора Shimadzu ЖХМС-2020, если не указано иное. Для всех условий температура колонки составляла 40°C , а время прогонки составляло 3 мин, за исключением случаев, когда указано иное. Скорость потока приведена в единицах мл/мин. "С" представляет собой числовой индикатор для перечисленного состояния ЖХМС, на которое затем ссылаются в табл. 2 ниже.

Таблица 1

С	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток
1	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 3,0x50 мм) темп. колонки: 40°C	A: H ₂ O +0,05% ТФУ B: CH ₃ CN +0,05% ТФУ	От 95% А до 5% А за 1,99 мин, выдерживая в течение 0,6 мин, до 95% А за 0,15 мин, выдерживая в течение 0,25 мин	1,5
2	ACE Excel 3 Super (3,0 мкм, 3,0x50 мм) темп. колонки: 40°C	A: H ₂ O + 5 мМ NH ₄ HCO ₃ B: CH ₃ CN	От 90% А до 5% А за 2,09 мин, выдерживая в течение 0,6 мин, до 90% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,25 мин	1,2
3	YMC-Triart C18 (3,0 мкм, 3,0x50 мм) темп. колонки: 40°C	A: H ₂ O +0,04% NH ₄ OH B: CH ₃ CN	От 90% А до 5% А за 1,89 мин, выдерживая в течение 0,8 мин, до 90% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,25 мин	1,5
4	Poroshell HPH-C18 (2,7 мкм, 3,0x50 мм) темп. колонки: 40°C	A: 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + NH ₃ H ₂ O B: CH ₃ CN	От 90% А до 5% А за 1,99 мин, выдерживая в течение 0,6 мин, до 90% А за 0,15 мин, выдерживая в течение 0,25 мин	1,2
5	HALO C18 (2,0 мкм, 3,0x30 мм) темп. колонки: 40°C	A: H ₂ O +0,05% ТФУ B: CH ₃ CN +0,05% ТФУ	От 95% А до 50% А за 1,79 мин, до 5% А за 0,7 мин, выдерживая в течение 0,3 мин, до 95% А за 0,01 мин, выдерживая в течение 0,19 мин. Время прогонки 3 мин	1,5
5A	HALO C18 (2,7 мкм, 3,0 x 50 мм), темп. колонки: 40°C		От 95% А до 0% А за 1,99 мин, выдерживая в течение 0,7 мин, до 95% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,15 мин. Время прогонки 2,9 мин	
5B	(2,7 мкм, 3,0 x50 мм), темп. колонки: 45°C		От 70% А до 5% А за 3,99 мин, выдерживая в течение 0,8 мин, до 95% А за 0,2 мин, выдерживая в течение 0,2 мин. Время прогонки 5,2 мин	1,5
5C	(2,7 мкм, 3,0 x50 мм), темп. колонки: 45°C	От 95% А до 45% А за 2,99 мин, до 0% А за 1 мин, выдерживая в течение 0,6 мин, до 95% А за 0,1 мин, выдерживая в течение 0,5 мин. Время прогонки 5,2 мин		

6	Shim-pack XR-ODS (2,2 мкм, 3,0x50 мм) темп. колонки: 40°C		От 95% А до 0% А за 1,99 мин, выдерживая в течение 0,7 мин, до 95% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,25 мин	1,2
7	Xselect CSH C18 (2,5 мкм, 3,0x50 мм) темп. колонки: 40°C	A: H ₂ O /0,1% FA B: CH ₃ CN/0,1% FA	От 95% А до 5% А за 2,09 мин, выдерживая в течение 0,6 мин, до 95% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,25 мин	1,2
8	CORTECS C18 (2,7 мкм, 2,1x50 мм) темп. колонки: 40°C	A: H ₂ O +0,05% ТФУ B: CH ₃ CN +0,05% ТФУ	От 95% А до 0% А за 1,99 мин, выдерживая 0,8 мин, до 95% А за 0,1 мин, выдерживая в течение 0,1 мин.	1,0
9	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 3,0x50 мм) темп. колонки: 40°C	A: H ₂ O +0,05% ТФУ B: CH ₃ CN +0,05% ТФУ	От 95% А до 0% А за 1,99 мин, выдерживая 0,8 мин, до 95% А за 0,1 мин, выдерживая в течение 0,1 мин.	1,5
10			От 95% А до 5% А за 1,99 мин, выдерживая 0,7 мин, до 95% А за 0,1 мин, выдерживая в течение 0,2 мин.	1,0
11	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 3,0x50 мм), темп. колонки: 45°C	A: H ₂ O +0,05% ТФУ B: CH ₃ CN +0,05% ТФУ	От 95% А до 60% А за 3,19 мин, до 0% А за 0,8 мин, выдерживая в течение 0,6 мин, до 95% А за 0,1 мин, выдерживая в течение 0,5 мин. Время прогонки: 5,2 мин	1,5
12	Kinetex 2,6 мкм EVO C18 100A (2,6 мкм, 3,0x50 мм), темп. колонки: 40°C	A: H ₂ O + 5 мМ NH ₄ HCO ₃ B: CH ₃ CN	От 90% А до 5% А за 1,99 мин в течение 0,6 мин, до 90% А за 0,15 мин в течение 0,10 мин. Время прогонки: 2,85 мин	1,2
12A			От 90% А до 5% А за 1,99 мин, выдерживая 0,7 мин, до 90% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,10 мин. Время прогонки: 2,85 мин	
13	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 3,0x50 мм), темп. колонки: 40°C	A: H ₂ O +0,05% ТФУ B: CH ₃ CN +0,05% ТФУ	От 95% А до 40% А за 3,19 мин, до 5% А за 0,9 мин, выдерживая в течение 0,9 мин, до 95% А за 0,1 мин, выдерживая в течение 0,2 мин. Время прогонки: 5,3 мин	1,5

13B			От 95% А до 30% А за 3,59 мин, до 5% А за 0,6 мин, выдерживая в течение 0,8 мин, до 95% А за 0,1 мин, выдерживая в течение 0,2 мин	
14A /B/F	Xtimate C18 2,1x30 мм, 3 мкм темп. колонки: 50°C	A: H ₂ O (4 л) +ТФУ (1,5мл) B: CH ₃ CN (4 л)+ТФУ (0,75 мл)	От 90% А до 20% А за 3 минут и выдерживая при 20% в течение 0,5 минут до 90% А за 0,01 мин. выдерживая до 0,49 мин. Время прогонки: А/В/Ф: 4 мин	14A:0,8 14B:1,2 14F:1,0
14C			От 95% А до 5% А за 0,9 минут и выдерживая при 5% в течение 0,2 минут, до 95% А за 0,01 мин выдерживая в течение 0,49 мин. Время прогонки 2 мин	1,2
14D			От 95% А до 5% А за 0,9 минут и выдерживая при 5% в течение 0,2 минут, до 95% А за 0,01 мин выдерживая в течение 0,49 мин. Время прогонки 2 мин	
14E			От 10% В до 80% В за 0,9 минут и выдерживая при 80% в течение 0,6 минут до 10% В за 0,01 мин, выдерживая в течение 0,49 мин. Время прогонки 2 мин	
15	Agilent Poroshell 120, EC-C18, 4,6x100 мм – 4 мкм темп. колонки: 30°C Agilent 1260 Infinity II	A: 0,1% FA в H ₂ O B: 0,05% FA в CH ₃ CN	2,0 мин 98% А, от 98% А до 0% А за 10 мин. выдерживая в течение 3,4 мин. Время прогонки: 15,4 мин	1
16A	HALO 90A C18 (2,0 мкм, 2,1x30 мм) темп. колонки: 40°C	A: H ₂ O +0,05%ТФУ B: CH ₃ CN +0,05%ТФУ	От 95% А до 0% А за 2,19 мин. выдерживая в течение 0,5 мин, до 95% А за 0,05 мин. выдерживая в течение 0,25 мин. Время прогонки: 3 мг/мл	1
16B			От 95% А до 50% А за 2,79 мин, до 0% А за 1 мин, выдерживая в течение 0,6 мин, до 95% А за 0,1 мин, выдерживая в течение 0,5 мин. Время прогонки: 5 мин	1

16С			От 95% А до 40% А за 2,79 мин, до 0% А за 1 мин, выдерживая в течение 0,6 мин, до 95% А за 0,1 мин, выдерживая в течение 0,5 мин. Время прогонки: 5 мин	1
17	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 3,0x50 мм) Темп. колонки: 45°C	А: H ₂ O /0,05%ТФУ В: CH ₃ CN /0,05%ТФУ Время прогонки: 5,2 мин	От 95% А до 50% А за 2,99 мин, до 0% А за 1,0 мин, выдерживая в течение 0,6 мин, до 95% А за 0,1 мин, выдерживая в течение 0,5 мин	1,5
18	Kinetex EVO C18 100А (2,6 мкм, 3,0x50 мм) темп. колонки: 40°C	А: H ₂ O/5 мМ NH ₄ HCO ₃ В: CH ₃ CN	От 90% А до 5% А за 2,99 мин, выдерживая в течение 0,6 мин, до 90% А за 0,10 мин, выдерживая в течение 0,30 мин. Время прогонки: 4 мин	1,2
18В			От 90% А до 60% А за 3,19 мин, до 5% за 0,8 мин, выдерживая в течение 0,9 мин, до 90% А за 0,2 мин, выдерживая в течение 0,20 мин. Время прогонки: 5,3 мин	
19	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 3,0x50 мм), темп. колонки: 40°C	А: H ₂ O/0,05%ТФУ В: CH ₃ CN/0,05%ТФУ	От 95% А до 5% А за 1,99 мин, выдерживая в течение 0,7 мин, до 95% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,25 мин	1,5
19А			От 95% А до 0% А за 1,99 мин, выдерживая в течение 0,7 мин, до 95% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,25 мин. Время прогонки 3 мин	
19В			От 95% А до 0% А за 1,09 мин, выдерживая в течение 0,6 мин, до 95% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,1 мин. Время прогонки 1,85 мин	
20	HALO 90А C18 (2,0 мкм, 3,0 x 30 мм), темп. колонки: 40°C	А: H ₂ O/0,05%ТФУ В: CH ₃ CN/0,05%ТФУ	От 95% А до 50% А за 3,09 мин, до 5% А за 1,0 мин, выдерживая в течение 0,9 мин, до 95% А за 0,1 мин, выдерживая в течение 0,2 мин. Время прогонки: 5,3 мин	1,5

20A			От 95% А до 0% А за 1,99 мин, выдерживая в течение 0,7 мин, до 95% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,25 мин. Время прогонки: 3 мин	
20B			От 95% А до 0% А за 1,99 мин, выдерживая в течение 0,7 мин, до 95% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,45 мин. Время прогонки 3,2 мин	
20C			От 95% А до 60% А за 3,09 мин, до 10% А за 1,0 мин, выдерживая в течение 0,9 мин, до 95% А за 0,1 мин, выдерживая в течение 0,2 мин. Время прогонки: 5,3 мин	
21			От 90% А до 5% А за 1,99 мин, выдерживая в течение 0,7 мин, до 90% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,25 мин	
21A	Poroshell HPH-C18(2,7 мкм, 3,0x50 мм), Темп. колонки: 40 °С	А: 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ +NH ₃ H ₂ O В: CH ₃ CN	От 90% А до 55% А за 2,99 мин, до 5% за 1 мин, выдерживая в течение 0,7 мин, до 90% А за 0,2 мин, выдерживая в течение 0,1 мин (Время прогонки 5 мин)	1,2
21B			От 90% А до 60% А за 2,99 мин, до 5% за 1 мин, выдерживая в течение 0,7 мин, до 90% А за 0,2 мин, выдерживая в течение 0,1 мин. Время прогонки 5 мин	
22	Ascentis Express C18 (2,7 мкм, 4,6x100 мм) Темп. колонки: 40 °С		От 90% А до 5% А за 7,99 мин, выдерживая в течение 2,0 мин, до 90% А за 0,5 мин, выдерживая в течение 1,5 мин. Время прогонки: 12 мин	1,5
23	HALO C18 (2,7 мкм, 3,0x50 мм) Темп. колонки: 40 °С	А: Вода/0,05%ТФУ В: CH ₃ CN/0,05%ТФУ	От 95% А до 0% А за 1,99 мин, выдерживая в течение 0,7 мин, до 95% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,25 мин. Время прогонки: 3 мин	1,5
24	HPH-C18 (2,7 мкм, 3,0*50 мм)	А: 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ +NH ₃ H ₂ O В: CH ₃ CN	От 90% А до 50% А за 2,99 мин, до 5% А за 0,3 мин выдерживая в течение 0,45 мин	1,2
	Темп. колонки: 35°С		мин, до 90% А за 0,05 мин, выдерживая в течение 0,2 мин. Время прогонки 4 мин	

2. Результаты ЖХМС.

Результаты характеристики ЖХМС и конкретный набор условий, используемых для раскрытых в данном документе соединений, представлены в табл. 2.

Таблица 2

№ соединения	Rt (мин)	[M+H] ⁺ или [M-H] ⁻	Метод ЖХМС
1	1,660	[M-H] ⁻ =454	2
2	1,035	[M-H] ⁻ =414	3
3	1,394	[M+H] ⁺ =414	4
4	1,217	[M-H] ⁻ =470	4
5	1,461	[M-H] ⁻ =480	4
6	1,428	[M-H] ⁻ =516	4
7	1,429	[M-H] ⁻ =488	4
8	1,375	[M+H] ⁺ =454	5
9	0,734	[M+H] ⁺ =453	3
10	1,392	[M+H] ⁺ =425	6
11	1,379	[M+H] ⁺ =434	1
12	1,304	[M+H] ⁺ =449	8
13	0,808	[M+H] ⁺ =468	4
14	1,310	[M+H] ⁺ =439	1
15	1,489	[M+H] ⁺ =453	1
16	1,363	[M+H] ⁺ =424	8
17	1,131	[M-H] ⁻ =437	4
18	1,592	[M+H] ⁺ =457	1
19	1,572	[M+H] ⁺ =457	1
20	2,692	[M+H] ⁺ =499	13
21	1,331	[M+H] ⁺ =485	1
22	1,536	[M+H] ⁺ =573	1
23	1,504	[M+H] ⁺ =438	1
24	2,246	[M+H] ⁺ =453	11
25	1,141	[M+H] ⁺ =440	9
26	1,234	[M+H] ⁺ =467	10
27	1,004	[M+H] ⁺ =490	9
28	1,133	[M+H] ⁺ =460	12
29	1,293	[M+H] ⁺ =454	9
30	0,950	[M+H] ⁺ =439	9
31	1,862	[M+H] ⁺ =415	14A
32	10,91	[M+H] ⁺ =443	15

№ соединения	Rt (мин)	[M+H] ⁺ или [M-H] ⁻	Метод ЖХМС
33	1,427	[M+H] ⁺ =470	9
34	1,036	[M+H] ⁺ =502	4
35	1,237	[M+H] ⁺ =439	1
36	1,107	[M+H] ⁺ =423	16A
37	1,099	[M+H] ⁺ =405	16A
38	1,075	[M+H] ⁺ =385	9
39-A	2,295	[M+H] ⁺ =439	16B
39-B	2,298	[M+H] ⁺ =439	16B
40-A	2,614	[M+H] ⁺ =447	16B
40	1,229	[M+Na] ⁺ =459	9
41	1,441	[M+H] ⁺ =446	16A
42	1,323	[M+H] ⁺ =451	9
43	0,865	[M+H] ⁺ =416	4
44	1,193	[M+H] ⁺ =471	16A
45	1,348	[M-H] ⁻ =508	12
46	1,348	[M-H] ⁻ =502	4
47	1,199	[M-H] ⁻ =412	4
48	1,361	[M-H] ⁻ =454	4
49	1,394	[M-H] ⁻ =468	4
50	1,324	[M-H] ⁻ =466	4
51	1,182	[M-H] ⁻ =456	4
52	2,541	[M+H] ⁺ =458	16C
53	1,338	[M+H] ⁺ =448	9
54	0,992	[M+H] ⁺ =390	14C
55	1,144	[M+H] ⁺ =405	14C
56	2,557	[M+H] ⁺ =391	14B
57	10,149	[M+H] ⁺ =415	15
58	1,576	[M+H] ⁺ =465	18
59	0,796	[M+H] ⁺ =467	4
60	1,020	[M+H] ⁺ =441	1
60-A	0,933	[M+H] ⁺ =423	4
61	1,191	[M+Na] ⁺ =523	9

62	1,042	[M+H] ⁺ =453	1
63	1,013	[M+H] ⁺ =459	4
63-A	2,290	[M+H] ⁺ =459	11
64	1,410	[M+H] ⁺ =491	1
65	2,657	[M+Na] ⁺ =495	17
66	1,195	[M+H] ⁺ =416	14C
67	1,525	[M+H] ⁺ =509	19
67-A	1,105	[M+H] ⁺ =509	21
68	1,452	[M+H] ⁺ =493	19
68-A	1,340	[M+H] ⁺ =493	19
69	1,084	[M+H] ⁺ =477	21
69-A	0,988	[M+H] ⁺ =477	21
70	1,428	[M+H] ⁺ =473	19
70-A	1,313	[M+H] ⁺ =473	19
71	1,518	[M+H] ⁺ =487	19
71-A	1,392	[M+H] ⁺ =487	19
72	1,286	[M+H] ⁺ =513	21
72-A	2,349	[M+H] ⁺ =513	21
73	1,393	[M+H] ⁺ =439	1
74	0,849	[M+H] ⁺ =460	14D
75	2,167	[M+H] ⁺ =449	14B
75-A	0,928	[M+H] ⁺ =459	14D
76	1,209	[M+H] ⁺ =495	19
77	2,348	[M+H] ⁺ =481	17
78	1,238	[M+H] ⁺ =427	9
79	0,977	[M+H] ⁺ =417	21
80	1,019	[M+H] ⁺ =469	21
81	1,017	[M+H] ⁺ =513	21
82	1,223	[M+H] ⁺ =448	19
83	1,079	[M+H] ⁺ =474	21
84	2,612	[M+H] ⁺ =476	17
85	2,864	[M+H] ⁺ =488	20
86	1,270	[M+H] ⁺ =451	19
86-A	1,268	[M+H] ⁺ =451	19
86-B	1,219	[M+H] ⁺ =451	19
87-A	1,462	[M+H] ⁺ =543	20
87-B	1,453	[M+H] ⁺ =543	20
88-A	0,910	[M+H] ⁺ =453	20
89	2,872	[M+H] ⁺ =465	13
90	9,502	[M+H] ⁺ =442	15
91	11,305	[M+H] ⁺ =498	15
92	10,622	[M+H] ⁺ =494	15
93	2,276	[M+H] ⁺ =463	21A
94	10,309	[M+H] ⁺ =477	15
95	1,231	[M+H] ⁺ =449	12A
96	9,653	[M+H] ⁺ =463	15
97	1,352	[M+H] ⁺ =501	19
98	10,265	[M+H] ⁺ =513	15
99	1,195	[M+H] ⁺ =513	21
100	1,188	[M+H] ⁺ =513	21
101	1,448	[M+H] ⁺ =463	19
102	0,973	[M+H] ⁺ =467	20B
103	2,502	[M+H] ⁺ =467	20C
104	1,647	[M+H] ⁺ =462	24
105	1,712	[M+H] ⁺ =462	24
106	1,416	[M+H] ⁺ =473	19A
107	9,809	[M+H] ⁺ =499	15
108	0,842	[M+H] ⁺ =511	21
109	0,727	[M+H] ⁺ =511	21
110	0,86	[M+H] ⁺ =511	21
111	0,751	[M+H] ⁺ =511	21
112	1,341	[M+H] ⁺ =487	5A
113	1,34	[M+H] ⁺ =487	19A
114	1,146	[M+H] ⁺ =515	5B
115	1,023	[M+H] ⁺ =515	21
116	2,964	[M+H] ⁺ =507	13B
117	2,709	[M+H] ⁺ =507	5C
118	2,733	[M+H] ⁺ =525	13
119	1,257	[M+H] ⁺ =525	19A
120	2,733	[M+H] ⁺ =525	13
121	1,257	[M+H] ⁺ =525	19A
122	1,208	[M+H] ⁺ =499	19
123	1,098	[M+H] ⁺ =499	19
124	0,94	[M+H] ⁺ =499	21
125	1,941	[M+H] ⁺ =499	18B
126	2,381	[M+H] ⁺ =499	22
127	0,731	[M+H] ⁺ =499	21
128	0,941	[M+H] ⁺ =510	21
129	0,844	[M+H] ⁺ =510	21
130	2,283	[M+H] ⁺ =499	21B
131	1,842	[M+H] ⁺ =499	21B
132	1,003	[M+H] ⁺ =510	21
133	0,906	[M+H] ⁺ =510	21
134	1,196	[M+H] ⁺ =510	19A
135	10,362	[M+H] ⁺ =500	15
136	9,674	[M+H] ⁺ =500	15
137	7,539	[M+H] ⁺ =459	15
138	7,52	[M+H] ⁺ =459	15
139	10,135	[M+H] ⁺ =458	15
140	9,48	[M+H] ⁺ =458	15
141	6,874	[M+H] ⁺ =459	15
142	6,669	[M+H] ⁺ =459	15
143	8,458	[M+H] ⁺ =446	15
144	1,124	[M+H] ⁺ =469	21
145	9,305	[M+H] ⁺ =472	15
146	0,831	[M+H] ⁺ =474	14D
147	0,870	[M+H] ⁺ =474	14A
148	9,338	[M+H] ⁺ =414	15
149	8,28	[M+H] ⁺ =421	15
150	8,915	[M+H] ⁺ =432	15
151	8,195	[M+H] ⁺ =404	15
152	8,695	[M+H] ⁺ =389	15
153	9,801	[M+H] ⁺ =428	15
154	1,963	[M+H] ⁺ =456	14A
155	9,865	[M+H] ⁺ =499	15
156	1,418	[M+H] ⁺ =499	19A
157	0,740	[M+H] ⁺ =405	14D
158	1,239	[M+H] ⁺ =485	23
159	1,533	[M+H] ⁺ =466	19A
160	0,696	[M+H] ⁺ =491	21
161	0,705	[M+H] ⁺ =490	20A
162	0,681	[M+H] ⁺ =404	14E
163	1,125	[M+H] ⁺ =487	21
164	1,122	[M+H] ⁺ =487	21
165	0,945	[M+H] ⁺ =485	19B
166	1,373	[M+H] ⁺ =485	19A
167	2,345	[M+H] ⁺ =465	21A
168	1,092	[M+H] ⁺ =465	21
169	1,041	[M+H] ⁺ =453	21
170	1,046	[M+H] ⁺ =453	21
171	1,036	[M+H] ⁺ =390	14F

Пример 99. Биологические исследования.

Биохимический анализ THR.

Использовали анализ коактиватора бета-рецептора тироидного рецептора

TR-FRET с небольшими оптимизированными модификациями протокола производителя (Invitrogen). В анализе используют меченное тербием антитело против GST, меченный глутатион-S-трансферазой (GST) рецептор щитовидной железы человека, бета или альфа, лиганд-связывающий домен (LBD) и коактиваторный пептид SRC2-2, меченный флуоресцеином. Антитело взаимодействует с LBD, где агонист также связывается, что приводит к увеличению аффинности к пептиду-коактиватору SRC2-2, вызывая перенос энергии акцепторного флуорофора и сдвиг эмиссии FRET с 495 на 520 нм. Перенос энергии детектируют как увеличение излучения флуоресценции акцептора флуоресцеина и уменьшение

излучения флуоресценции донора тербия. Анализ проводят в 384-луночном черном планшете в конечном объеме 20 мкл. Последовательное разведение различных тест-агонистов проводили в ДМСО (конечная концентрация ДМСО 1%) и добавляли в тестовый планшет. LBD бета тироидного рецептора добавляют в планшет в конечной концентрации 1 нМ, а затем смесь коактиваторного пептида SRC2-2, меченного флуоресцеином, и меченного тербием антитела против GST в конечных концентрациях 200 и 2 нМ соответственно. Инкубируют пробу 1 ч при комн. темп., защищенную от света. Затем TR-FRET измеряют на многоканальном планшет-ридере Victor (Perkin Elmer) с использованием длины волны возбуждения 340 нм с фильтрами излучения 495 и 520 нм. Количественный анализ выражается выражением отношения интенсивностей (520: 495) и полученных кривых активации; значения EC₅₀ получали с использованием сигмоидального уравнения доза-ответ (переменный наклон) в GraphPad™ Prism 8.0.

Репортерный анализ НЕК293Т.

Репортерный анализ THR-альфа/бета/RXR (анализ 2).

Цель данного анализа - оценить влияние соединений на путь ядерного рецептора тироидного гормона в клетках НЕК293Т. С данной целью клетки НЕК293Т временно трансфицируют репортером люциферазы под контролем элемента ответа щитовидной железы (TRE), плазмиды экспрессии RXR и плазмиды экспрессии THR альфа или THR бета. Трансфицированные клетки стимулируют тестируемыми соединениями в течение 18-24 ч, прежде чем активация пути тироидных гормонов измеряют с помощью считывания люциферазы.

Методика. За 24 ч до трансфекции приблизительно 7×10^5 НЕК293Т (ATCC, номер по каталогу CRL-3216) высевают в одну лунку 6-луночного планшета с использованием DMEM (Hyclone, номер по каталогу SH30022) с добавлением 10% FBS (Gibco, каталог № 16000-044) и инкубируют в течение ночи. Комплексы для трансфекции получают смешиванием 12 мкл липофектамина 2000 (каталог Invitrogen № 11668019) с 4 мкг смеси плазмид в соотношении 1:1:4 (TR-альфа или TR-бета: RXR: TRE-Luc) в 200 мкл OptiMem (номер по каталогу Invitrogen 11058-021) и добавляли в клетки. После инкубации в течение ночи трансфицированные клетки повторно засевают (1×10^4 клеток/лунка, 30 мкл/лунка) в микропланшет 384 и инкубируют в течение дополнительных 5-6 ч. Готовят десять пятикратных разведений исследуемых веществ в ДМСО и в клетки распределяют 30 нл. Чистый ДМСО служит отрицательным контролем, тогда как Т3 (номер по каталогу MCE HY-A0070) и GC-1 (номер по каталогу MCE HY-14823) используют в качестве положительного контроля. Приблизительно через 18-24 ч после добавления соединения 384-луночным планшетам дают возможность приспособиться к комнатной температуре, 30 мкл One-Glo (номер по каталогу Promega E6120) добавляют в каждую лунку и измеряют люминесценцию на планшет-ридере Perkin Elmer Enspire. Процент агонизма рассчитывают с использованием следующего уравнения: $100 \times (\text{образец} - \text{отрицательный контроль}) / (\text{положительный контроль} - \text{отрицательный контроль})$. Дифференциальная экспрессия гена Nuh-7 (анализ 3).

Удаление сыворотки.

Анионообменную смолу AG® 1-X8 (аналитическая чистота, 200-400 меш, хлоридная форма; 1401451, Bio-Rad) предварительно промывали дистиллированной водой три раза; вода отделяли от смолы центрифугированием. Фетальную бычью сыворотку (FBS) инкубировали с промытой смолой (50 мг смолы/мл FBS; масса смолы представляет собой сухой вес смолы перед промывкой) в течение 5 ч при комнатной температуре на роторе. FBS отделяли от смолы центрифугированием и инкубировали с новой промытой смолой в течение 18 ч при комнатной температуре на роторе. Обработанный смолой FBS (rFBS) отделяли центрифугированием, а затем стерилизовали фильтрованием (0,22 мкМ PES мембрана).

Культура клеток и обработка лекарственными средствами.

Клетки Nuh-7 культивировали в среде DMEM (10-013-СМ, Corning) с добавлением 10% FBS и 1% Pen-Strep при 37°C и менее 5% CO₂. Когда достигалось 70-80% конfluenceности, клетки удаляли трипсинизацией. Среду отсасывали из чашки для культивирования клеток, монослой клеток промывали 1× PBS и в чашку добавляли 0,05% раствор трипсина, 0,53 мМ EDTA (25-052-CV, Corning). После 3 мин инкубации клетки были полностью отделяли многократным пипетированием раствора на монослой. В чашку добавляли равный объем DMEM с добавлением 10% rFBS и 1% Pen-Strep (DMEM, обедненная ТН) для инактивации трипсина. Суспензию клеток центрифугировали при 350 x g при комнатной температуре в течение 3 мин. Супернатант аспирировали, а осадок клеток ресуспендировали в обедненной ТН DMEM. Плотность клеток определяли количественно с помощью анализатора жизнеспособности клеток Vi-CELL XR (Beckman Coulter) и клетки высевали на 96-луночные планшеты с коллагеном I (356407, Corning) из расчета 50000 клеток/лунку в 150 мкл DMEM, обедненной ТН; внешние лунки по периметру не использовали, чтобы избежать краевого эффекта. После 24-часовой инкубации среду заменили средой с лекарственным средством. Все соединения серийно разводили в ДМСО, и конечные концентрации достигали разбавлением в ТН-обедненной DMEM (0,1% ДМСО). Клетки инкубировали в среде с лекарственным средством в течение 24 ч. Обработку проводили в биологических дубликатах.

Лизис клеток и RT-qPCR.

Через 24 ч в среде с лекарственным средством клетки лизировали непосредственно на культуральных планшетах и получали кДНК с использованием набора TaqMan™ Fast Advanced Cells-to-CT™

(A35374, Invitrogen) и следуя протоколу производителя. RT-qPCR для СРТ1А (Hs00912671_ml) и двух генов домашнего хозяйства, АСТВ (Hs01060665_gl) и TFG (Hs02832013_gl), выполняли с использованием TaqMan™ Fast Advanced Master Mix. Реакции RT-qPCR выполняли на qTOWER³ 84 G (Analytik Jena) в технических дубликатах.

Данные анализа.

Значения ΔRn получали с помощью программного обеспечения qPCRsoft384 1.0, а экспрессию гена СРТ1А определяли количественно с помощью метода 2- $\Delta\Delta Ct$. Кривые доза-ответ были построены с использованием GraphPad Prism 8 с использованием четырехпараметрического логистического уравнения без верхнего ограничения для получения EC_{50} и E_{max} .

Соединения формулы (I) активны как агонисты THR-бета, как проиллюстрировано в табл. 3, где:

для анализа 1: "А" указывает на $EC_{50} < 50$ нМ, "В" указывает на $EC_{50} \geq 50$ и < 250 нМ, "С" указывает на $EC_{50} \geq 250$ и < 1000 нМ, "D" указывает на $EC_{50} \geq 1000$ и < 25000 нМ, а буква "Е" указывает на $EC_{50} > 25000$ нМ;

для анализа 2: "А" указывает на $EC_{50} < 50$ нМ, "В" указывает на $EC_{50} \geq 50$ и < 250 нМ, "С" указывает на $EC_{50} \geq 250$ и < 1000 нМ, "D" указывает на $EC_{50} \geq 1000$ и < 10000 нМ, а буква "Е" указывает на $EC_{50} > 10000$ нМ.

Таблица 3

Номер соединения	Категория активности	
	Анализ 1	Анализ 2
	1	2
1	А	В
2	А	В
3	А	В
4	А	Д
5	А	С
6	Е	
7	Е	
8	Е	
9	Д	
10	В	В
11	А	В
12	С	Д
13	Е	Е
14	Е	
15	Е	Е
16	В	В

047363

17	A	D
18	A	D
19	A	D
20	E	E
21	B	E
22	E	
23	D	
24	E	
25	D	
26	E	
27	E	
28	B	C
29	C	C
30	E	
31	A	C
32	A	B
33	C	
34	D	
35	D	D
35-A	B	E
36	A	A
37	B	B
38	C	C
39-A	A	B
39-B	A	A
40-A	C	D
40	A	B
41	A	A
42	A	B
43	A	
44	B	E
45	A	B
46	A	D
47	A	D
48	A	B
49	A	C
50	A	B
51	D	E
52	B	E
53	A	C
54	A	A
55	A	A
56	A	B
57	A	B
58	A	B

047363

59	D	D
60	C	D
60-A	A	C
61	A	B
61-A	A	A
61-B	B	C
62	D	E
63	B	B
63-A	E	E
64	A	B
65	A	B
66	B	D
67	B	B
67-A	A	
68	A	A
68-A	E	
69	B	B
69-A	E	
70	A	A
70-A	E	
71	A	A
71-A	E	
72	B	B
72-A	A	B
73	B	B
74	D	E
75	A	A
75A	A	
76	D	C
77	B	B
78	C	
79	D	E
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	B
85	A	
86-A	B	B
86-B	B	C
87-A	C	E
87-B	E	
88-A	D	E
89	A	
90	A	E

047363

91	A	B
91-A	A	B
92	B	B
92-A	A	C
93	B	C
94	B	B
95	B	B
96	A	A
97	C	D
98	B	B
99	B	E
100	B	B
101	B	B
102	D	D
103	D	D
104	C	D
105	D	
106	C	D
107	A	B
108	E	
109	E	
110	E	
111	E	
112	B	B
113	B	C
114	B	C
115	B	C
116	B	B
117	B	E
118	A	A
119	D	E
120	A	B
121	B	B
122	D	
123	E	
124	D	E
125	D	
126	E	
127	E	
128	E	E
129	C	E

130	E	
131	D	
132	E	
133	C	
134	A	C
135	E	
136	D	
137	D	
138	E	
139	B	A
140	E	
141	D	
142	E	
143	A	A
144	B	C
145	A	D
146	A	A
147	A	A
148	A	D
149	A	A
150	A	A
151	A	A
152	A	A
153	A	
154	B	E
155	B	C
156	A	B
157	A	A
158	A	B
159	B	B
160	D	E
161	C	D
162	A	
163	E	
164	A	
165	A	
166	B	
167	B	
168	A	
169	A	
170	B	

Соединения формулы (I) могут обладать активностью в качестве агонистов ТНЕ-альфа, как проиллюстрировано в табл. 4, где:

для анализа 1: "А" указывает на $EC_{50} < 50$ нМ, "В" указывает на $EC_{50} \geq 50$ и < 250 нМ, "С" указывает на $EC_{50} \geq 250$ и < 1000 нМ, "D" указывает на $EC_{50} \geq 1000$ и < 25000 нМ, а буква "Е" указывает на $EC_{50} > 25000$ нМ;

для анализа 2, "А" указывает на $EC_{50} < 50$ нМ, "В" указывает на $EC_{50} \geq 50$ и < 250 нМ, "С" указывает на $EC_{50} \geq 250$ и < 1000 нМ, "D" указывает на $EC_{50} \geq 1000$ и < 10000 нМ, а буква "Е" указывает на $EC_{50} > 10000$ нМ.

Таблица 4

Номер соединения	Категория активности	
	Анализ 1	Анализ 2
1	A	C
2	A	C
3	E	C
4	E	E
5	E	D
6	E	
7	E	
8	D	
9	E	
10	C	B
11	B	C
12	D	D
13	C	D
14	E	
15	E	E
16	C	C
17	E	E
18	E	D
19	E	D
20	E	E
21	E	E
22	E	
23	D	
24	E	
25	D	
26	E	
27	E	
28	C	D
29	D	C
30	E	
31	A	D
32	A	B
33	C	
34	E	
35	D	D
35-A	C	B
36	B	A
37	C	B
38	D	E
39-A	C	B
39-B	B	A
40-A	C	D
40	B	C
41	A	A
42	C	C
43	A	A
44	E	E
45	A	C
46	E	E
47	A	D
48	A	C
49	A	C
50	A	C
51	E	E
52	D	E
53	C	D
54	A	A
55	A	B
56	C	B
57	A	C
58	C	C
59	D	E
60	D	D
60-A	B	C

047363

61	C	C
61-A	B	B
61-B	D	C
62	D	E
63	C	C
63-A	E	E
64	C	C
65	C	D
66	C	D
67	D	E
67-A	E	D
68	B	B
68-A	E	
69	C	B
69-A	E	
70	B	B
70-A	E	
71	B	B
71-A	E	
72	E	E
72-A	B	E
73	C	C
74	D	E
75	B	C
75-A	B	E
76	E	E
77	C	C
78	D	
79	D	D
80	B	B
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	B
85	A	A
86-A	C	C
86-B	D	D
87-A	C	E
87-B	E	
88-A	E	E
89	C	D
90	B	E
91	D	E
91-A	D	E
92	D	E

047363

92-A	D	E
93	C	D
94	C	D
95	C	C
96	B	B
97	D	E
98	E	E
99	E	E
100	E	E
101	C	B
102	D	E
103	E	E
104	D	E
105	D	
106	D	D
107	D	C
108	E	
109	E	
110	E	
111	E	
112	C	D
113	C	E
114	E	E
115	E	E
116	E	E
117	E	E
118	B	B
119	E	E
120	E	E
121	C	E
122	D	
123	E	
124	D	E
125	E	
126	E	
127	E	
128	E	E
129	E	E
130	D	
131	D	
132	E	
133	E	
134	C	E
135	E	
136	D	
137	E	
138	E	
139	B	B
140	E	
141	E	
142	E	
143	A	A
144	C	D
145	A	D
146	B	B
147	A	A
148	A	D
149	A	A
150	A	A
151	A	A
152	A	A
153	A	

154	E	
155	E	E
156	B	D
157	C	B
158	C	D
159	C	D
160	D	E
161	C	E
162	B	
163	E	
164	B	C
165	C	
166	E	
167	D	
168	B	
169	C	
170	E	

Соединения формулы (I) обладают активностью в качестве агонистов THR-альфа/бета, как проиллюстрировано в табл. 5, где:

для анализов 1 и 2: "C" указывает на $E_{\max} < 50\%$, "B" указывает на $E_{\max} \geq 50$ и $< 75\%$, "A" указывает на $E_{\max} \geq 75\%$.

Таблица 5

Номер соединения	Категория активности			
	Анализ 1		Анализ 2	
	THR α	THR β	THR α	THR β
1	C	B	A	A
2	C	A	A	A
3	C	B	A	A
4	C	C	B	A
5	C	C	B	A
6	C	C		
7	C	C		
8	C	C		
9	C	C		
10	B	B	A	A
11	C	C	A	A
12	B	A	A	A
13	C	C	A	A
14	C	C		
15	C	C	C	C
16	C	B	A	A
17	C	C	C	A
18	C	C	B	A
19	C	C	C	A
20	C	C	C	C
21	C	C	C	C
22	C	C		
23	C	C		
24	C	C		
25	B	B		
26	C	C		
27	C	C		
28	B	C	B	A
29	B	B	A	A
30	A	B		
31	C	B	A	A
32	B	A	A	A
33	C	A		
34	C	C		
35	B	B	C	B
35-A	B	C	C	A

047363

36	B	B	C	B
37	B	B	B	A
38	A	B	C	A
39-A	B	C	A	A
39-B	B	B	A	A
40-A	C	C	C	A
40	B	B	A	A
41	B	B	B	A
42	C	B	A	A
43	A	A	A	A
44	C	C	C	C
45	C	C	A	A
46	C	C	C	B
47	C	C	A	A
48	B	B	A	A
49	C	C	C	A
50	B	B	A	A
51	A	C	C	C
52	C	C	B	A
53	C	B	A	A
54	C	B	B	A
55	B	B	A	A
56	C	C	B	A
57	C	C	A	A
58	C	C	B	A
59	C	C	B	A
60	C	C	A	A
60-A	C	C	C	B
61	B	C	A	A
61-A	B	B	B	A
61-B	C	C	C	A
62	C	C	B	A
63	C	C	B	A
63-A	C	C	C	C
64	C	C	C	B
65	C	C	C	A
66	C	B	B	A
67	C	C	C	B
67-A	C	C	C	C
68	C	B	B	A
68-A	C	C		
69	C	C	B	B
69-A	C	C		
70	C	C	B	A
70-A	C	C		

047363

71	C	C	B	A
71-A	C	C		
72	C	C	C	B
72-A	C	C	C	B
73	B	C	A	A
74	C	B	C	C
75	A	A	A	A
75-A	C	B	C	B
76	C	C	C	B
77	B	C	A	A
78	C	C		
79	C	B	B	A
80	B	B	A	A
81	B	B	A	A
82	A	A	A	A
83	B	B	A	B
84	B	C	A	A
85	C	C	B	A
86-A	C	C	B	A
86-B	C	C	C	A
87-A	C	C	C	C
87-B	C	C		
88-A	C	C	A	C
89	C	C	C	B
90	C	C	C	B
91	B	C	C	B
91-A	C	C	C	B
92	C	C	C	C
92-A	B	C	C	C
93	C	C	C	B
94	C	C	C	B
95	C	C	C	A
96	C	C	B	A
97	C	C	C	C
98	C	C	C	C
99	A	C	C	C
100	C	C	C	C
101	C	C	C	B
102	C	C	C	C
103	C	C	C	C
104	B	C	C	B
105	C	C		
106	C	C	C	B
107	C	C	C	B
108	C	C		

109	C	C		
110	C	C		
111	C	C		
112	C	C	C	C
113	C	C	C	C
114	C	C	C	C
115	C	C	C	C
116	C	C	C	C
117	C	C	C	C
118	C	B	B	B
119	C	C	C	C
120	C	C	C	B
121	C	C	C	B
122	C	C		
123	C	C		
124	C	C	C	C
125	C	C		
126	C	C		
127	C	C		
128	C	C	C	C
129	C	C	C	C
130	C	C		
131	C	C		
132	C	C		
133	C	C		
134	C	C	C	B
135	C	C		
136	C	C		
137	C	C		
138	C	C		
139	C	C	C	B
140	C	C		
141	C	C		
142	C	C		
143	A	B	A	A
144	C	C	B	B
145	B	C	B	B
146	C	C	C	B
147	C	B	A	A
148	B	C	C	B
149	C	C	A	A
150	C	C	B	B
151	A	B	B	B
152	B	C	B	B
153	C	C		
154	C	C		C
155	C	C	C	C
156	C	C	C	B
157	B	A	B	A
158	C	C	C	B
159	C	C	C	B
160	C	C	C	C
161	C	C	C	C
162	C	B		
163	C	C		
164	C	C	B	A
165	C	C		
166	C	C		
167	C	C		
168	B	C		
169	C	C		
170	C	C		

Соединения формулы (I) обладают активностью в качестве агонистов ТНЕ, как проиллюстрировано в табл. 6, где:

для анализа 3 в столбце EC_{50} : "А" указывает на $EC_{50} < 100$ нМ, "В" указывает на $EC_{50} \geq 100$ и < 1000 нМ, "С" указывает на $EC_{50} \geq 1000$ нМ; в столбце E_{max} : "С" указывает на $E_{max} \geq 50\%$, "В" указывает на $E_{max} \geq 50$ и $< 75\%$, "А" указывает на $E_{max} \geq 75\%$.

Таблица 6

Соединение	Категория активности	
	Анализ 3	
	EC ₅₀	E _{max}
Эталон (ТЗ)	A	A
1	B	A
10	A	B
11	A	A
13	C	A
16	B	C
18	C	A
31	B	A
39-A	A	B
39-B	A	A
40	A	A
42	A	B
43	A	A
52	C	A
54	A	A
55	A	A
61-A	A	B
61-B	C	A
67	C	A
67-A	B	C
70	A	B
72	B	A
72-A	B	A
75-A	C	A
83	A	A
86-A	A	B
89	B	A
90	C	B
93	A	B
94	B	B
101	A	C
112	B	A
114	B	B
115	C	A
120	B	A
121	B	B
145	B	A
146	B	A
148	B	A
151	A	A
157	A	A
158	C	C
164	A	B

Пример 100. Данные рентгеновской дифракции.

Химические структуры соединений 67 и 67-А подтверждали рентгеновской кристаллографией, как описано ниже.

Экспериментальные данные. Одиночные бесцветные кристаллы соединения 67, перекристаллизовывали из смеси ТГФ и ацетонитрила медленным испарением. Выбирали подходящий кристалл размерами 0,39×0,20×0,10 мм³ и закрепляли на нейлоновой петле с паратонным маслом на дифрактометре Bruker APEX-II CCD. Кристалл держали при постоянной T=173(2) К во время сбора данных. Структуру решили с помощью программы решения XT (Sheldrick, 2015) с использованием двойных методов и с использованием OLEX2 в качестве графического интерфейса. Модель уточняли с помощью ShelXL 2018/3 (Sheldrick, 2015) с использованием полной матричной минимизации методом наименьших квадратов на F₂.

Кристаллографические данные C₂₉H₂₅Cl₂N₇O₅, M_r=622,46, триклинная, P-1 (No. 2), a=8,91530(10) Å, b=10,93240(10) Å, c=16,2174(2) Å, α=75,7870(10)°, β=83,5020(10)°, γ=67,6090(10)°, V=1416,39(3) Å³, T=173(2) К, Z=2, Z'=1, μ(CuKα)=2,518, 22070 измеренных отражений, 5231 уникальных (R_{int}=0,0434), которые использовали во всех расчетах. Конечный wR₂ составлял 0,1228 (все данные) и R₁ составлял 0,0445 (I>2(I)).

Экспериментальные данные

Одиночные бесцветные блочные кристаллы соединения 67-А перекристаллизовывали из ТГФ медленным испарением. Выбирали подходящий кристалл размерами 0,14×0,07×0,04 мм³ и закрепляли на нейлоновой петле с паратонным маслом на дифрактометре Bruker APEX-II CCD. Кристалл держали при постоянной T=173(1) К во время сбора данных. Структуру решали с помощью ShelXT (Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. A71, 3-8) программы решения с использованием двойных методов и с использованием OLEX2 в качестве графического интерфейса. Модель уточняли ShelXL (Sheldrick, Acta Cryst. A64 2008, 112-122) с использованием полной матричной минимизации методом наименьших квадратов на F².

Кристаллографические данные C₂₇H₂₂Cl₂N₆O₅, M_r=581,40, моноклинная, C2/c (No. 15), a=38,956(17) Å, b=8,001(3) Å, c=23,093(13) Å, β=125,580(12)°, α=γ=90°, V=5854(5) Å³, T=173(1) К, Z=8, Z'=1, μ(CuKα)=2,389, 44732 измеренных отражений, 5360 уникальных (Rint=0,1596), которые использовали во всех расчетах. Конечный wR2 составлял 0,3362 (все данные) и R7 составлял 0,1018 (I>2(I)).

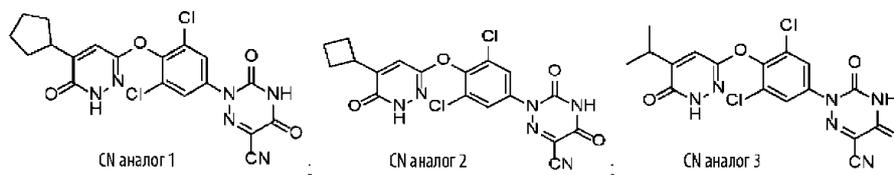
Пример 101. Сравнение соединений 42, 40 и 10 с аналогами CN.

Соединения 42, 40 и 10 имеют R₉=NH₂. Эти соединения сравнивали с прямыми аналогами, где R₉=CN, в репортере НЕК293Т репортерном анализе THR-альфа/бета/RXR.

Таблица 7

Репортерный анализ НЕК293Т Репортерный анализ
THR-альфа/бета/RXR

	Соединение 42	Аналог CN 1	Соединение 40	Аналог CN 2	Соединение 10	Аналог CN 3
EC ₅₀ α (мкМ)	0,834 (87%)	>10	0,564 (95%)	9,65 (35%)	0,191 (79%)	16,9 (62%)
EC ₅₀ β (мкМ)	0,077 (94%)	>10	0,058 (92%)	3,78 (81%)	0,050 (91%)	2,37 (93%)
Соотношение (α/β)	11 (n = 5)	--	10 (n = 3)	2,5 (n = 1)	4 (n = 7)	>4 (n = 4)



Ссылки:

1. Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., Wymer, M., 2016. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64(1): 73e84.
2. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7): 1592-609. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.001. Epub 2012 May 15.
3. Serfaty, L., Lemoine, M., 2008. Definition and natural history of metabolic steatosis: clinical aspects of NAFLD, NASH and cirrhosis. *Diabetes and Metabolism* 34 (6 Pt 2): 634e637.
4. *Hepatology*. 2012 Oct; 56(4): 1580–1584. doi: 10.1002/hep.26031
5. Dulai, P.S., Singh, S., Patel, J., Soni, M., Prokop, L.J., Younossi, Z., et al., 2017. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 65(5): 1557e1565.
6. Younossi, Z.M., Loomba, R., Rinella, M.E., Bugianesi, E., Marchesini, G., Neuschwander-Tetri, B.A., et al., 2018. Current and future therapeutic regimens for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatology* 68(1): 349e360.
7. *Thyroid*. 2002 Jun;12(6): 441-6. Mechanism of thyroid hormone action. Harvey CB, Williams GR.

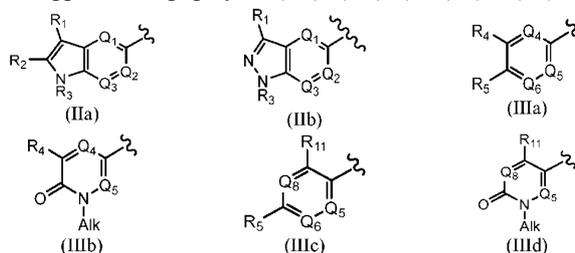
8. A.L. Bookout, Y. Jeong, M. Downes, R.T. Yu, R.M. Evans, D.J. Mangelsdorf Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. *Cell*, 126 (2006), pp. 789-799
9. F. Flamant, J.D. Baxter, D. Forrest, S. Refetoff, H.H. Samuels, T.S. Scanlan, B. Vennstrom, J. Samarut International union of pharmacology. LIX. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: thyroid hormone receptors. *Pharmacol. Rev.*, 58 (2006), pp. 705-711
10. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005 Apr 1;15(7): 1835-40. Novel heterocyclic thymomimetics. Haning H1, Woltering M, Mueller U, Schmidt G, Schmeck C, Voehringer V, Kretschmer A, Pernerstorfer J.
11. *Expert Opin Ther Pat*. 2010 Feb;20(2): 213-28.
doi: 10.1517/13543770903567069. Thyromimetics: a review of recent reports and patents (2004 - 2009). Hirano T1, Kagechika H.
12. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 10;9: 382.
doi: 10.3389/fendo.2018.00382. eCollection 2018. Thyroid Hormones, Thyromimetics and Their Metabolites in the Treatment of Liver Disease. Kowalik MA, Columbano A, Perra A
13. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Sep 25;104(39): 15490-5. Epub 2007 Sep 18. Targeting thyroid hormone receptor-beta agonists to the liver reduces cholesterol and triglycerides and improves the therapeutic index. Erion MD1, Cable EE, Ito BR, Jiang H, Fujitaki JM, Finn PD, Zhang BH, Hou J, Boyer SH, van Poelje PD, Linemeyer DL.

Вариант осуществления изобретения 1. Соединение формулы (I)

(I) TL-L_a-CE-HD

или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, амид или сложный эфир, где:

i) TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId):



где каждый из Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, Q₆ и Q₈ независимо представляет собой азот или -CR_b-, где каждый R_b независимо представляет собой водород, галоген или низший алкил;

R₁ представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную карбоциклическую алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарилалкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную С-карбоксо или О-карбоксогруппу, -CN, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре;

R₂ представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или CN;

R₃ представляет собой водород или низший алкил;

R₄ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную карбоциклическую алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарилалкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно

замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре; и

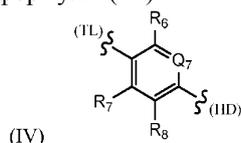
R_5 представляет собой гидроксильную, NH_2 , алкиламино, алканоиламино или алкилсульфониламино; или

R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членную необязательно замещенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенную гетероарильную группу; или

R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спироциклического кольца или от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спирогетероциклического кольца; или

когда Q_6 представляет собой азот и R_5 представляет собой гидроксильную, тогда таутомер фрагмента формулы (III) и Alk представляет собой водород или необязательно замещенный алкил;

ii) SE представляет собой фрагмент формулы (IV)



где каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из галогена, $-\text{CN}$, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, необязательно замещенного низшего алкенила или циклопропила;

R_8 выбран из водорода, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, циано или галогена;

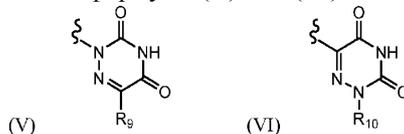
необязательно R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное карбоциклическое, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо;

Q_7 представляет собой азот или $-\text{CR}_c-$, где R_c представляет собой водород, галоген или низший алкил;

(TL) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с TL-L_a- ; и

(HD) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $-\text{HD}$;

iii) HD представляет собой фрагмент формулы (V) или (VI):



где R_9 выбран из водорода, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{C}(\text{R}_d)_3$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{OR}_d$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{N}(\text{R}_d)_2$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{S}(=\text{O})_q\text{R}_d$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{CN}$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_d$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}_d$, $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{HeAr}$ или $-(\text{C}(\text{R}_d)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_d)_2$;

каждый R_d независимо представляет собой водород или необязательно замещенный низший алкил;

каждый q независимо выбран из 0, 1 или 2; и

каждый n независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R_{10} представляет собой водород, $-\text{C}(\text{R}_c)_3$, где каждый R_c независимо представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный низший алкил; и

R_{11} представляет собой арильную группу, предпочтительно замещенную низшим алкилом, галогеном, циклоалкилом; или бициклическую кольцевую систему, содержащую ароматические или насыщенные кольца; или бициклический гетероцикл, содержащий ароматические или насыщенные кольцевые системы

iv) L_a независимо представляет собой связь; $-(\text{C}(\text{R}_a)_2)_n-$; кислород; серу; $-\text{NR}_a-$; где каждый R_a независимо представляет собой водород или низший алкил; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

Вариант осуществления изобретения 2. Соединение по варианту осуществления изобретения 1, где R_1 представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу и необязательно замещенную C -карбоксигруппу.

Вариант осуществления изобретения 3. Соединение по варианту осуществления изобретения 2, где алкил выбран из группы, состоящей из метила, этила, n -пропила, изопропила, n -бутила, изобутила и трет-бутила.

Вариант осуществления изобретения 4. Соединение по варианту осуществления изобретения 3, где по меньшей мере один атом углерода перечисленных алкильных фрагментов является перфторированным.

Вариант осуществления изобретения 5. Соединение по варианту осуществления изобретения 3, где алкил замещен циклоалкилом или арилом.

Вариант осуществления изобретения 6. Соединение по варианту осуществления изобретения 5, где циклоалкил выбран из группы, состоящей из циклопропила, цикlopентила и циклогексила.

Вариант осуществления изобретения 7. Соединение по варианту осуществления изобретения 5, где арил представляет собой необязательно замещенный фенил.

Вариант осуществления изобретения 8. Соединение по варианту осуществления изобретения 2, где карбоциклическая группа представляет собой циклогексан или цикlopентан.

Вариант осуществления изобретения 9. Соединение по варианту осуществления изобретения 2, где арильная группа представляет собой фенил.

Вариант осуществления изобретения 10. Соединение по варианту осуществления изобретения 2, где С-карбоксогруппа представляет собой фрагмент формулы $-C(=O)-O-R$, где R выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила.

Вариант осуществления изобретения 11. Соединение по варианту осуществления изобретения 1, где R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила.

Вариант осуществления изобретения 12. Соединение по варианту осуществления изобретения 1, где Q_1 , Q_2 , Q_3 и Q_4 представляют собой $-CR_b-$, где каждый R_b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила.

Вариант осуществления изобретения 13. Соединение по варианту осуществления изобретения 1, где каждый из Q_5 и Q_6 независимо представляет собой азот или $-NH$.

Вариант осуществления изобретения 14. Соединение по варианту осуществления изобретения 13, где Q_5 представляет собой азот и Q_6 представляет собой $-NH$.

Вариант осуществления изобретения 15. Соединение по варианту осуществления изобретения 1, где R_4 выбран из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила.

Вариант осуществления изобретения 16. Соединение по варианту осуществления изобретения 1, где R_5 представляет собой гидроксильную группу.

Вариант осуществления изобретения 17. Соединение по варианту осуществления изобретения 1, где каждый из R_6 и R_7 независимо представляет собой хлор, бром и йод.

Вариант осуществления изобретения 18. Соединение по варианту осуществления изобретения 17, где каждый из R_6 и R_7 независимо представляет собой $-CN$, необязательно замещенный низший алкил или необязательно замещенный низший алкокси, причем низший алкил и алкильная группа низшего алкокси независимо друг от друга выбраны из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила и трет-бутила.

Вариант осуществления изобретения 19. Соединение по варианту осуществления изобретения 1, где R_6 и R_7 являются одинаковыми.

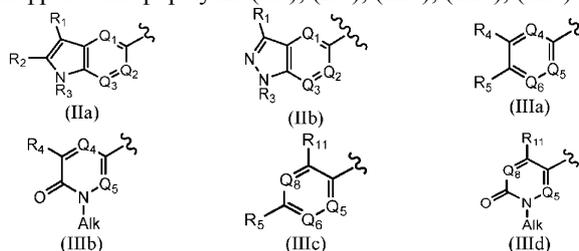
Вариант осуществления изобретения 20. Соединение по варианту осуществления изобретения 1, где каждый из R_6 и R_7 независимо представляет собой хлор или метил.

Вариант осуществления изобретения 21. Соединение по варианту осуществления изобретения 1, где R_8 представляет собой водород.

Вариант осуществления изобретения 22. Соединение по варианту осуществления изобретения 1, где R_c представляет собой водород или метил.

Вариант осуществления изобретения 23. Соединение по варианту осуществления изобретения 1, где:

TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId);



где каждый из Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Q_5 , Q_6 и Q_8 , независимо представляет собой азот или $-CR_b-$, где каждый R_b независимо представляет собой водород, галоген или низший алкил;

R_1 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную карбоциклическую алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарилалкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную С-карбоксо или О-карбоксогруппу, $-CN$, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкиль-

ную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре;

R_2 представляет собой галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или CN;

R_3 представляет собой водород;

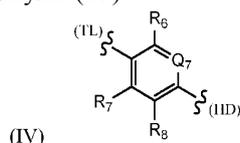
R_4 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную карбоциклическую алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарилалкильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре; и

R_5 представляет собой гидроксид, NH_2 , алкиламино, алканоиламино или алкилсульфонамино; или

R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членную необязательно замещенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенную гетероарильную группу; или

R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спироциклического кольца или от 7 до 11-членного, необязательно замещенного спирогетероциклического кольца; или когда Q_6 представляет собой азот и R_5 представляет собой гидроксид, тогда таутомер фрагмента формулы (III) и Alk представляет собой водород или необязательно замещенный алкил;

SE представляет собой фрагмент формулы (IV)



где каждый из R_6 и R_7 независимо выбран из галогена, -CN, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, необязательно замещенного низшего алкенила или циклопропила;

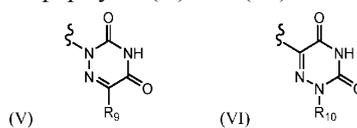
R_8 выбран из водорода, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, циано или галогена;

Q_7 представляет собой азот или $-CR_c-$, где R_c представляет собой водород, галоген или низший алкил;

(TL) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $TL-L_a-$; и

(HD) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с -HD;

HD представляет собой фрагмент формулы (V) или (VI):



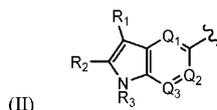
где R_9 выбран из $-NH_2$, -CN, $-CH_2-S-CH_3$ или $-CH_2-S(=O)_2-CH_3$;

R_{10} представляет собой $-CH_3$; и

L_a представляет собой кислород или $-CH_2-$.

Вариант осуществления изобретения 24. Соединение по варианту осуществления изобретения 1, где:

TL представляет собой фрагмент формулы (II)



где каждый из Q_1 , Q_2 , и Q_3 независимо представляет собой азот или $-CR_b-$, где каждый R_b независимо представляет собой водород, галоген или низший алкил;

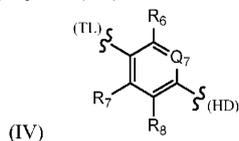
R_1 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную карбоциклическую алкильную группу, необязательно замещенную аралкильную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, необязательно замещенную гетероарилалкильную группу, необязательно

тельно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную С-карбоксы или О-карбоксигруппу, -CN, необязательно замещенную карбамоильную группу или необязательно замещенную карбамоилалкильную группу, где азот карбамоильной или карбамоилалкильной группы необязательно представляет собой гетероатом в кольцевой структуре;

R₂ представляет собой галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или CN;

R₃ представляет собой водород;

SE представляет собой фрагмент формулы (IV)



где каждый из R₆ и R₇ независимо выбран из галогена, -CN, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, необязательно замещенного низшего алкенила или циклопропила;

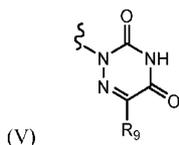
R₈ выбран из водорода, необязательно замещенного низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, циано или галогена;

Q₇ представляет собой азот или -CR_c-, где R_c представляет собой водород, галоген или низший алкил;

(TL) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с TL-L_a-; и

(HD) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с -HD;

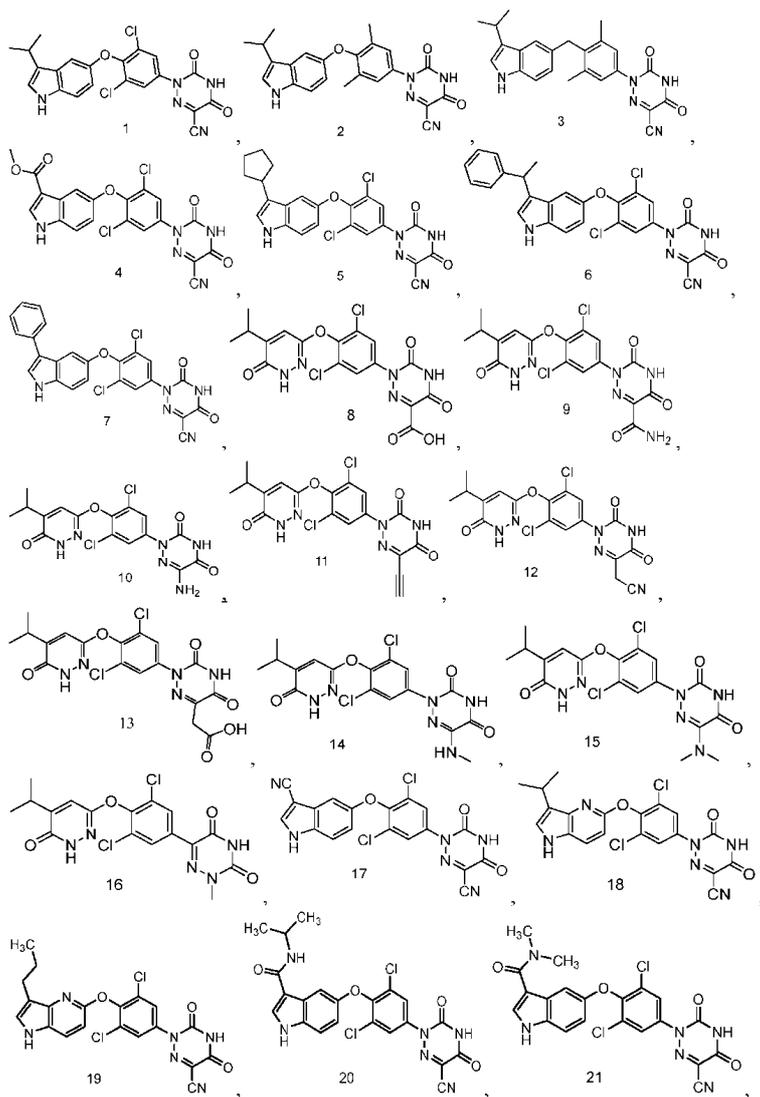
HD представляет собой фрагмент формулы (V)

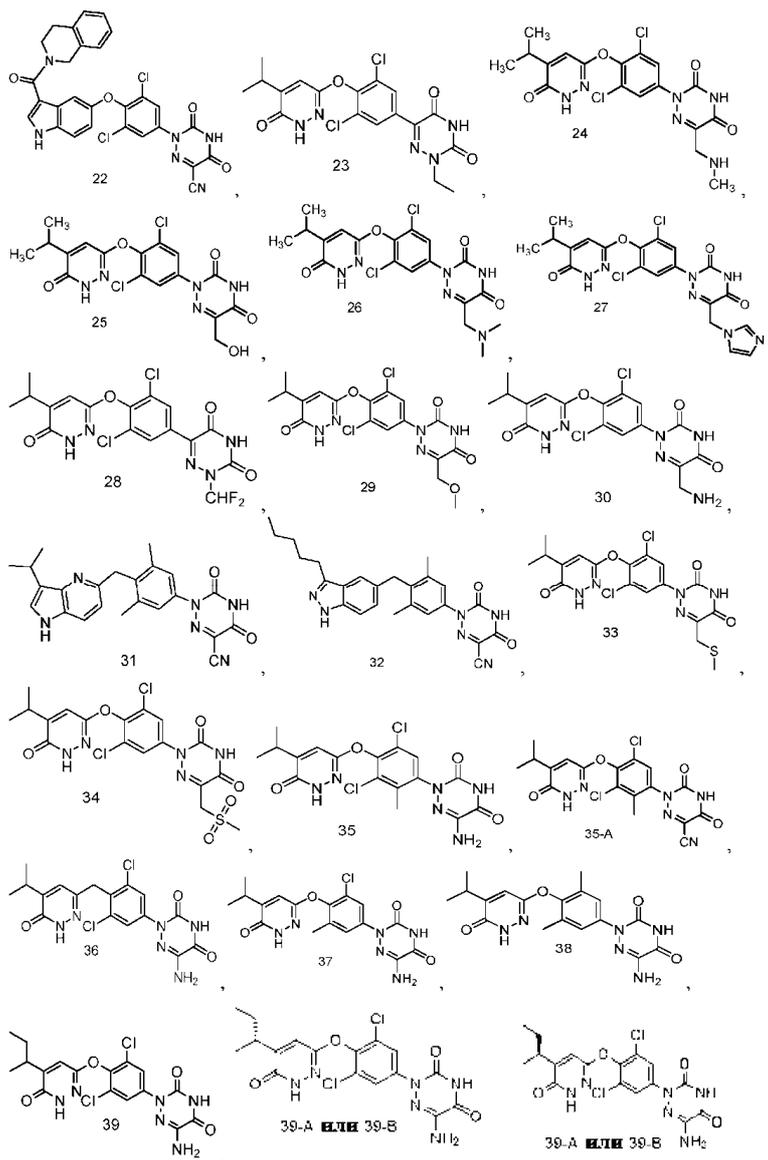


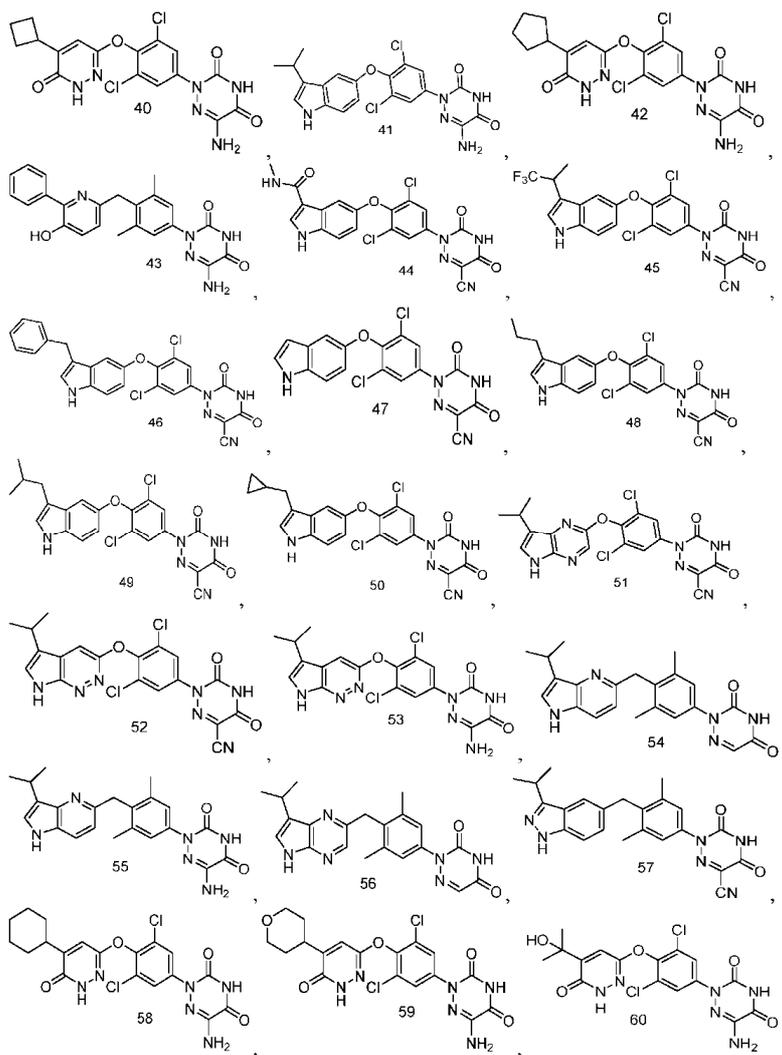
где R₉ представляет собой водород, -CN, -C(R_d)₂-S-R_d, -C(R_d)₂-S(=O)₂R_d или -C≡C-R_d, где каждый R_d независимо представляет собой водород или низший алкил; и

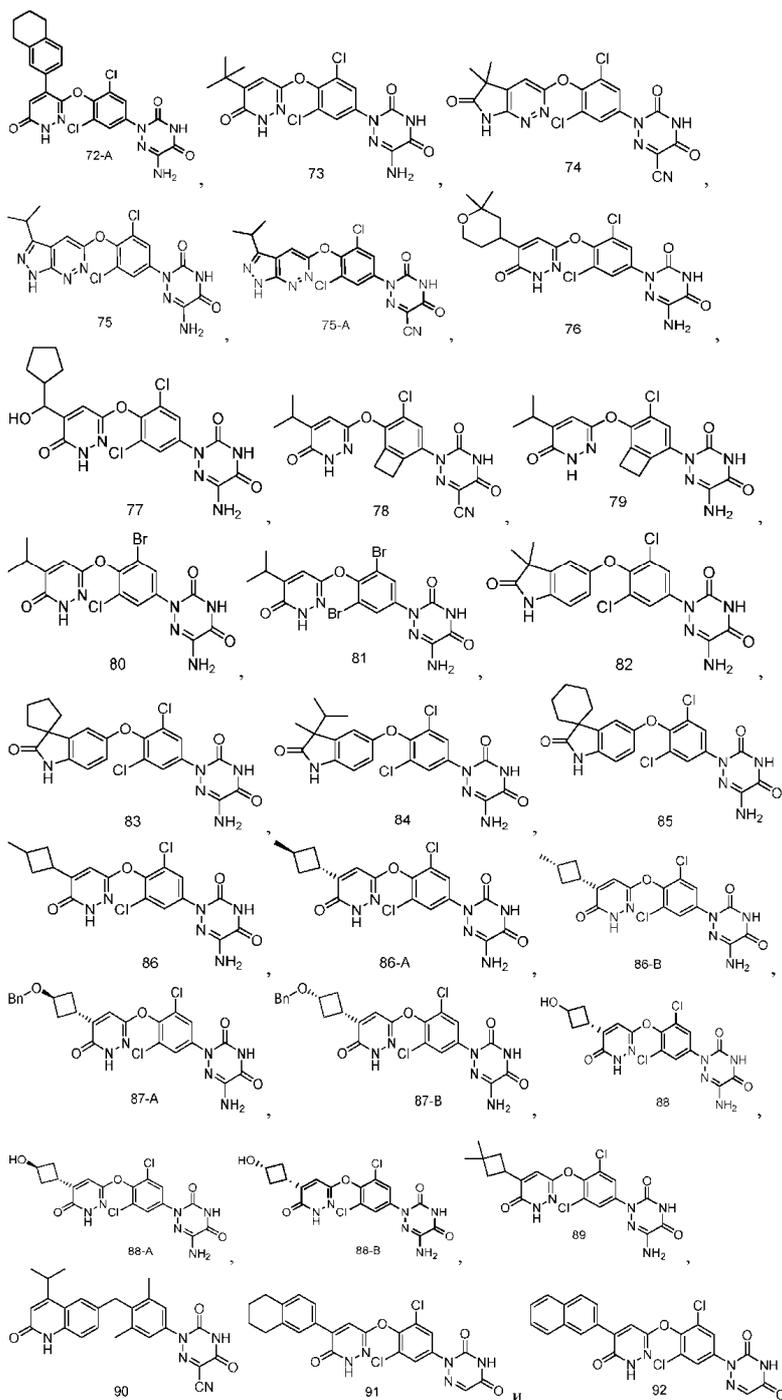
L_a представляет собой кислород или -CH₂-.

Вариант осуществления изобретения 25. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:









Вариант осуществления изобретения 26. Способ лечения расстройства, связанного с рецепторами тиреоидного гормона, у пациента, включающий следующие этапы: выявление пациента, нуждающегося в лечении расстройства, связанного с рецепторами тиреоидного гормона, и введение пациенту или приведение в контакт пациента с соединением по варианту осуществления изобретения 1.

Вариант осуществления изобретения 27. Способ по варианту осуществления изобретения 26, отличающийся тем, что расстройство, связанное с рецептором тиреоидного гормона, выбрано из неалкогольного стеатогепатита (NASH), ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, диабета, стеатоза печени, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, гипотиреоза и рака щитовидной железы.

Вариант осуществления изобретения 28. Способ избирательной модуляции активности бета-рецептора тиреоидного гормона (THR- β) включающий приведение в контакт соединения по варианту осуществления изобретения 1 с рецептором тиреоидного гормона.

Вариант осуществления изобретения 29. Способ по варианту осуществления изобретения 28, отличающийся тем, что приведение в контакт осуществляют *in vitro* или *ex vivo*.

Вариант осуществления изобретения 30. Способ по варианту осуществления изобретения 28, отличающийся тем, что приведение в контакт осуществляют *in vivo*. Хотя некоторые варианты осуществле-

ния изобретения были проиллюстрированы и описаны, следует понимать, что в них могут быть внесены изменения и модификации обычными специалистами в данной области техники, не отступая от технологии в ее более широких аспектах, как определено в следующей формуле изобретения.

Варианты осуществления, иллюстративно описанные в данном документе, могут подходящим образом применяться на практике при отсутствии какого-либо элемента или элементов, ограничения или ограничений, конкретно не раскрытых в данном документе. Таким образом, например, термины "содержащий", "включающий", "содержащий" и т.д. следует читать широко и без ограничений. Кроме того, используемые в данном документе термины и выражения использовались как термины описания, а не ограничения, и при использовании таких терминов и выражений нет намерения исключать какие-либо эквиваленты проиллюстрированных и описанных функций или их частей, но это признано, что в рамках заявленной технологии возможны различные модификации. Кроме того, фраза "по существу состоящий из" будет пониматься как включающая в себя те элементы, которые конкретно перечисляются, и те дополнительные элементы, которые существенно не влияют на основные и новые характеристики заявленной технологии. Фраза "состоящий из" исключает любой неуказанный элемент.

Данное описание не должно быть ограничено в терминах конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных в данной заявке. Многие модификации и изменения могут быть сделаны без отклонения от его сущности и объема, как будет очевидно для специалистов в данной области техники. Функционально эквивалентные способы и композиции в объеме данного описания, в дополнение к тем, которые перечислены в данном документе, будут очевидны для специалистов в данной области техники из приведенных выше описаний. Такие модификации и варианты предназначены для попадания в объем прилагаемой формулы изобретения. Данное описание должно быть ограничено только условиями прилагаемой формулы изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, на которые имеют право такие пункты формулы изобретения. Следует понимать, что данное описание не ограничено конкретными способами, реагентами, соединениями или композициями, которые, конечно, могут варьироваться. Также понятно, что использованная в данном документе терминология предназначена исключительно для описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначена для ограничения объема описания.

Кроме того, если особенности или аспекты по данному раскрытию описаны в терминах групп Маркуша, специалисты в данной области техники поймут, что данное раскрытие также таким образом описано в терминах любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, для любых и всех целей, в частности с точки зрения предоставления письменного описания, все диапазоны, раскрытые в данном документе, также охватывают любые и все возможные поддиапазоны и их комбинации. Любой перечисленный диапазон можно легко распознать как достаточно описывающий и позволяющий разбить один и тот же диапазон, по меньшей мере, на равные половины, трети, четверти, пятые, десятые и т.д. В качестве неограничивающего примера каждый обсуждаемый в данном документе диапазон может быть легко разбит на нижнюю треть, среднюю треть и верхнюю треть и т.д. Как также будет понятно специалисту в данной области техники, все выражения, такие как "до", "по меньшей мере", "больше чем", "меньше чем" и например, включать указанное число и ссылаться на диапазоны, которые впоследствии могут быть разбиты на поддиапазоны, как описано выше. Наконец, как будет понятно специалисту в данной области техники, диапазон включает в себя каждый отдельный член.

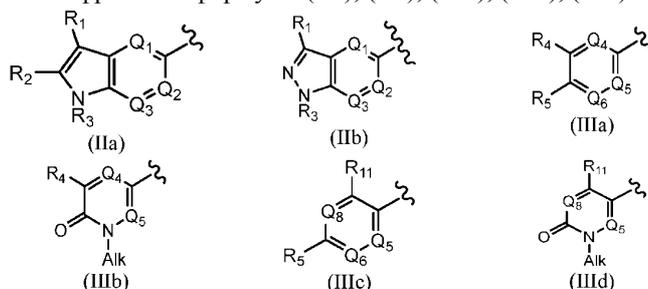
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I')



или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль, где:

i) TL представляет собой фрагмент формулы (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId):



где каждый из $Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6$ и Q_8 , независимо представляет собой азот или $-CR_b-$, где каждый R_b независимо представляет собой водород, галоген или C_1-C_5 -алкил;

R_1 представляет собой водород, $-CN$, C_1-C_6 -алкил, циклопентил, фенил, (циклопропил) C_1-C_6 -алкил, бензил или $-C(O)-R_j$; где R_j представляет собой $-NR_mR_n$ или $-OR_m$; R_m представляет собой водород или

C_1 - C_6 -алкил; R_n представляет собой C_1 - C_6 -алкил или R_m и R_n , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин; и

R_1 необязательно замещен одним-тремя R_k , независимо выбранными из фенила и C_1 - C_6 -галогеналкила;

R_2 представляет собой водород;

R_3 представляет собой водород или C_1 - C_5 -алкил;

R_4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_{10} алкенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азетидинил, пиридазин-3(2H)-он, фенил, нафтил, пиридинил, циннолинил, изохинолинил, хинолинил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, имидазо[1,5-a]пиридинил, бензо[b]тиофенил, (циклопропил) C_1 - C_6 -алкильную группу, (циклобутил) C_1 - C_6 -алкильную группу, (циклопентил) C_1 - C_6 -алкильную группу, бензильную группу, (тетрагидрофуранил) C_1 - C_6 -алкильную группу или (тетрагидропиранил) C_1 - C_6 -алкильную группу; и

R_4 необязательно замещен одним-пятью R_g , независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксид, галогена CN, C_1 - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси и C_6 - C_{10} -арилкокси, или два R_g вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое или неароматическое 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; и

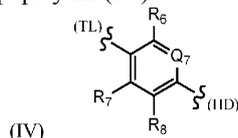
R_5 представляет собой гидроксид, NH_2 , C_1 - C_6 -алкиламино, C_1 - C_6 -алканоиламино или C_1 - C_6 -алкилсульфониламино; или

R_4 и R_5 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от одного до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; и при этом указанное 3-6-членное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним-пятью R_g , независимо выбранными из группы, состоящей из -CN; C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного фенилом или C_3 - C_9 -циклоалкилом; C_1 - C_6 -галогеналкила; C-карбоксии; C-амидо; C_3 - C_9 -циклоалкила; фенила; амина; и оксо, и/или необязательно два R_g вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3-6-членную неароматическую карбоциклическую группу;

Alk представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксид, галогена и C_1 - C_6 -алкокси; и

R_{11} представляет собой фенил, необязательно замещенный C_1 - C_5 -алкилом, C_1 - C_5 -алкокси, C_1 - C_5 -галогеналкокси, галогеном или C_3 - C_9 -циклоалкилом; пиридин, необязательно замещенный C_1 - C_5 -алкилом; циннолин; изохинолин; хинолин; пиразоло[1,5-a]пиридин; имидазо[1,5-a]пиридин; бензо[b]тиофен; хроман; 1,2,3,4-тетрагидронафталин или нафталин;

ii) SE представляет собой фрагмент формулы (IV)



где каждый из R_6 и R_7 независимо представляет собой галоген; -CN; C_1 - C_5 -алкил, необязательно замещенный одним-пятью заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена и C_1 - C_6 -алкокси; или циклопропил;

R_8 представляет собой водород, C_1 - C_5 алкил, циано или галоген;

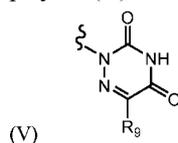
необязательно R_7 и R_8 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное неароматическое карбоциклическое кольцо;

Q_7 представляет собой азот или $-CR_c-$, где R_c представляет собой водород, галоген или C_1 - C -алкил;

(TL) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с $TL-L_a-$; и

(HD) обозначает точку, где фрагмент формулы (IV) соединяется с -HD;

iii) HD представляет собой фрагмент формулы (V)



где R_9 представляет собой $-(C(R_d)_2)_n-N(R_d)_2$; где

каждый R_d независимо представляет собой водород или C_1 - C_5 -алкил;

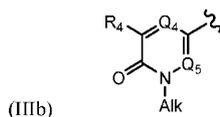
каждый n независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

L_a независимо представляет собой связь; $-(C(R_a)_2)_z-$; кислород; серу или $-NR_a-$; где каждый R_a независимо представляет собой водород или C_1 - C_5 -алкил; и

z равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

2. Соединение по п.1, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль, где:

TL представляет собой фрагмент формулы (IIIb)



3. Соединение по п.1 или 2, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R_9 представляет собой $-(CH_2)_n-N(R_d)_2$.

4. Соединение по любому из пп.1-3, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R_9 представляет собой $-(CH_2)_n-N(R_d)_2$ или $-N(R_d)_2$.

5. Соединение по любому из пп.1-4, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R_9 представляет собой $-NH_2$.

6. Соединение по любому из пп.1-5, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль, где Q_4 представляет собой $-CH-$ и Q_5 представляет собой азот.

7. Соединение по любому из пп.1-6, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль, где Alk представляет собой водород.

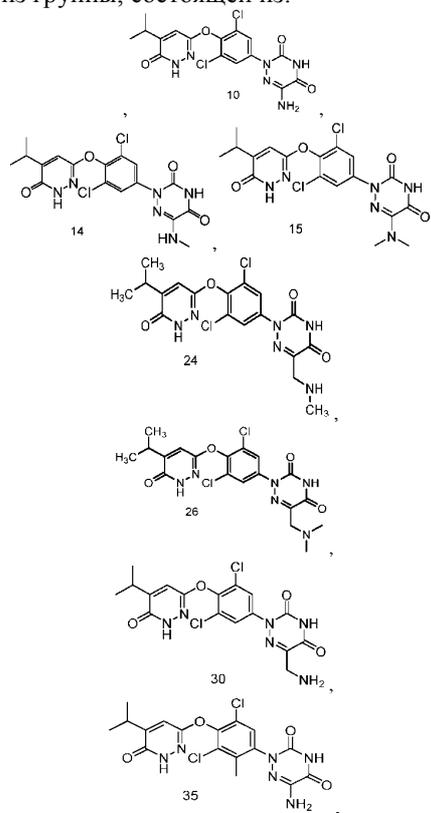
8. Соединение по любому из пп.1-6, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль, где Alk представляет собой C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный одним-пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена и C_1-C_6 -алкокси.

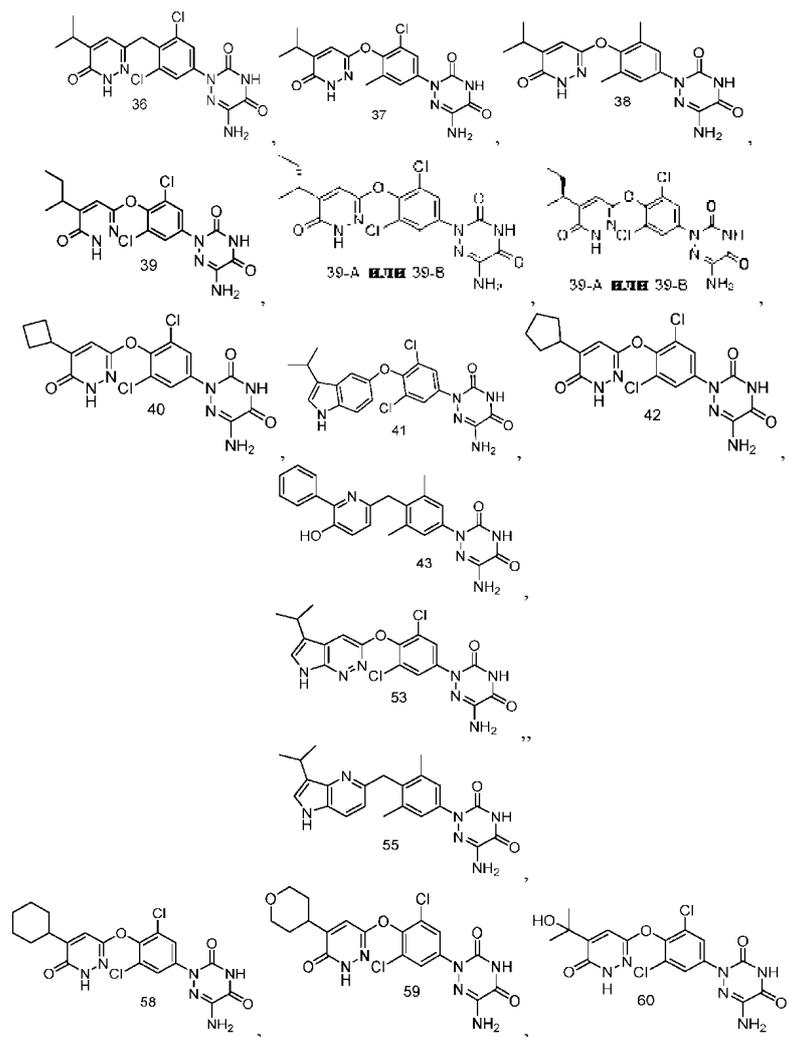
9. Соединение по любому из пп.1-8, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R_4 представляет собой C_1-C_6 -алкил.

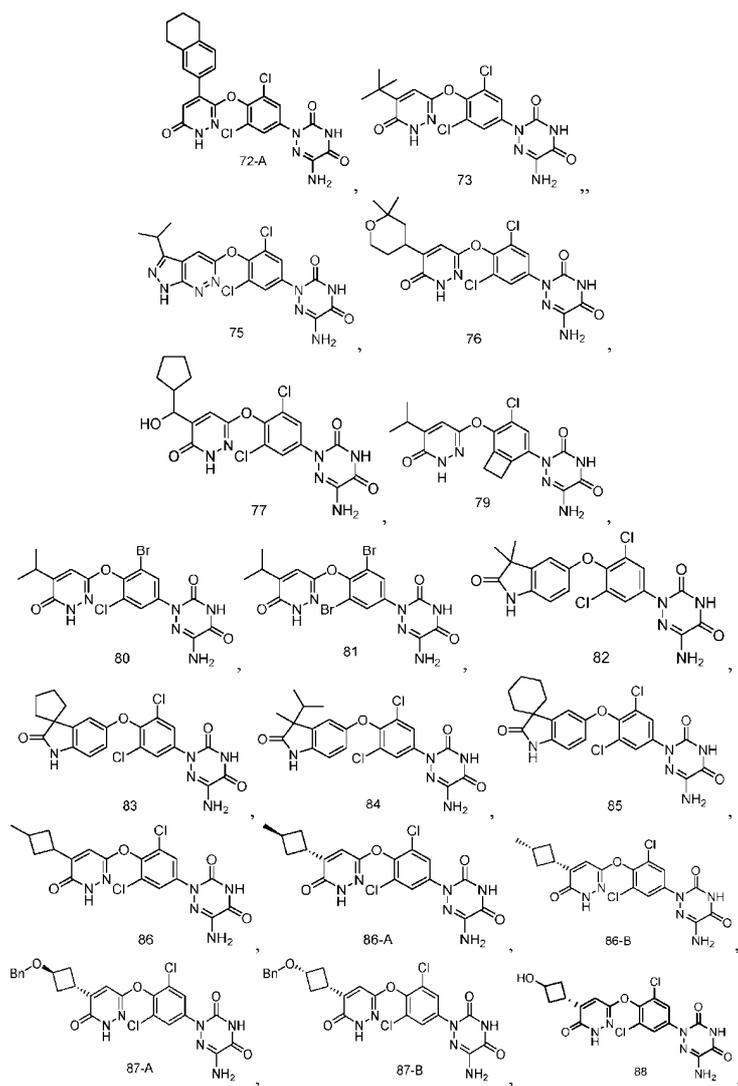
10. Соединение по любому из пп.1-8, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним-пятью R_g , независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, CN, C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкокси и C_1-C_6 -галогеналкокси, или два R_g вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое или неароматическое 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота.

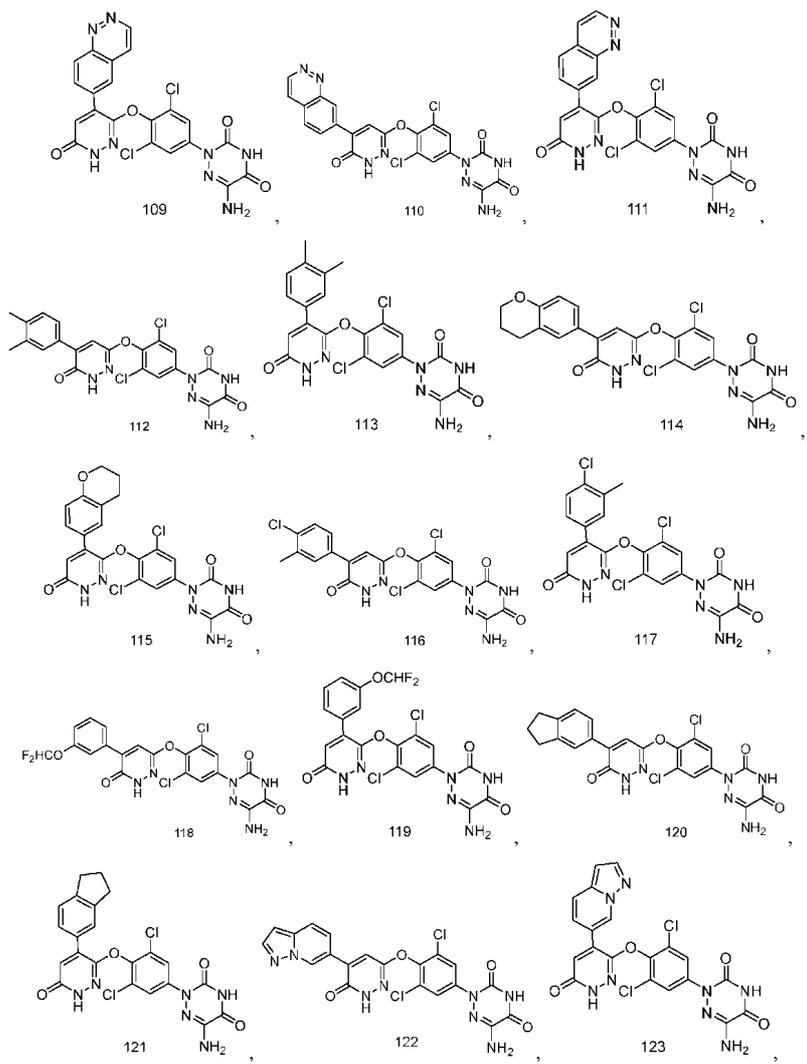
11. Соединение по любому из пп.1-8, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R_4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним-пятью R_g , независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, C_1-C_6 -алкила и C_1-C_6 -алкокси.

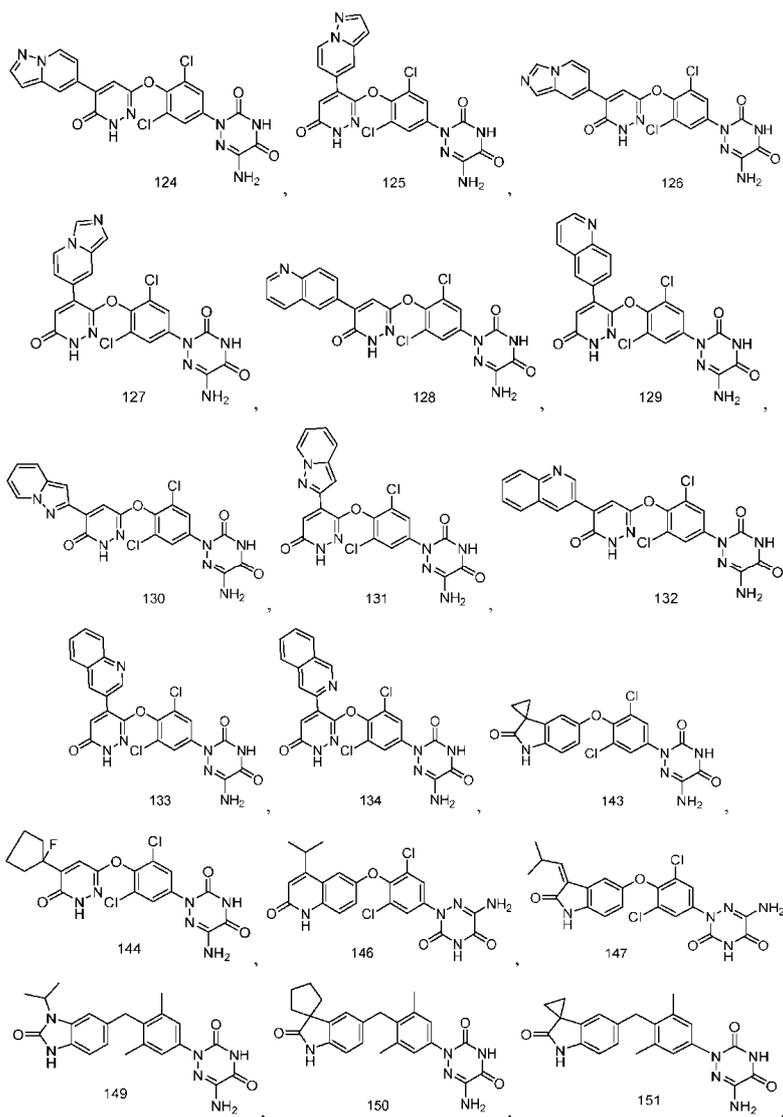
12. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

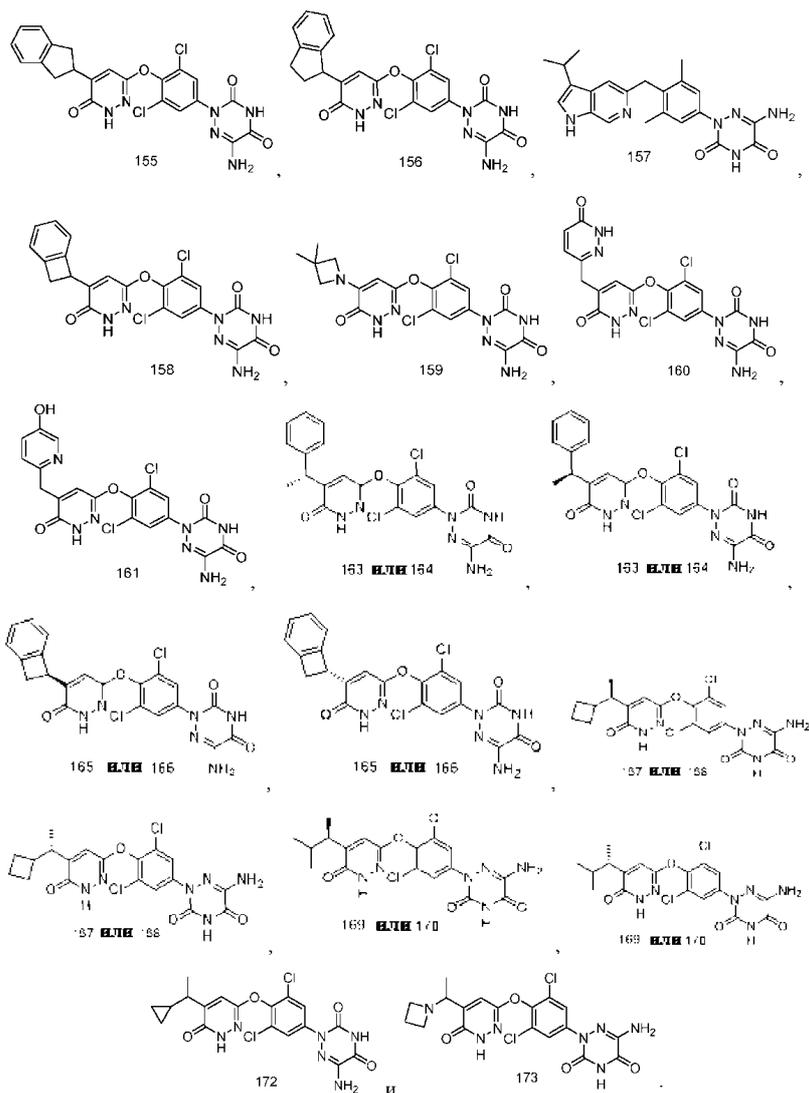












или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль.

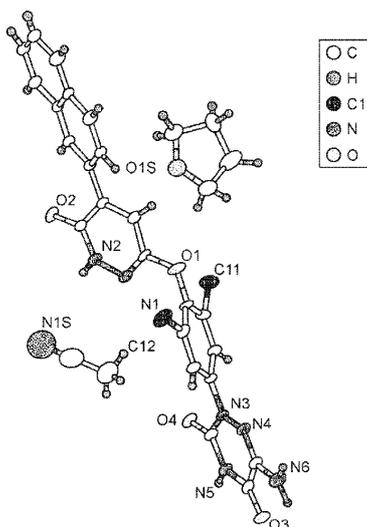
13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-12, или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

14. Способ лечения расстройства или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-12, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.13, отличающийся тем, что нарушение или заболевание выбрано из неалкогольного стеатогепатита (NASH), ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, диабета, стеатоза печени, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, гипотиреоза и рака щитовидной железы.

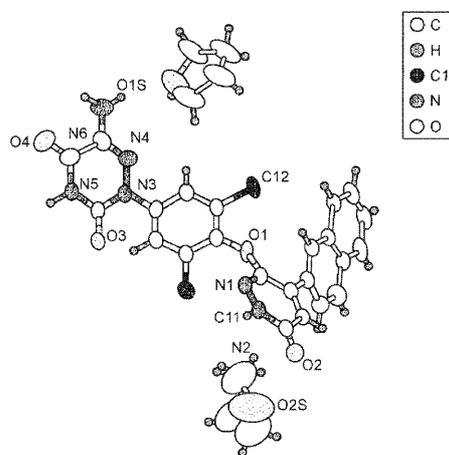
15. Применение соединения по любому из пп.1-12, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли для лечения расстройства или заболевания, выбранного из неалкогольного стеатогепатита (NASH), ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, диабета, стеатоза печени, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, гипотиреоза и рака щитовидной железы.

16. Способ избирательной модуляции активности бета-рецептора тироидного гормона (THR- β), включающий приведение в контакт соединения по любому из пп.1-12, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли с рецептором тироидного гормона, причем приведение в контакт осуществляют *in vitro*.

047363



Фиг. 1



Фиг. 2