

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393187 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.23

(22) Дата подачи заявки
2022.05.10

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ NLRP3

(31) 21173452.0; 21209447.8; 21215859.6

(32) 2021.05.12; 2021.11.22; 2021.12.20

(33) EP

(86) PCT/EP2022/062525

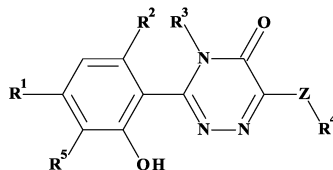
(87) WO 2022/238347 2022.11.17

(71) Заявитель:
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Буш Леа Орели, Губа Вольфганг,
Ешке Георг, Меш Штефани Катарина,
Тоссторфф Андреас Михель (CH)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым соединениям, имеющим общую формулу Ib



где R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и Z являются такими, как описано в данном документе, композиции, содержащей указанные соединения, и способам применения указанных соединений.

A1

202393187

202393187

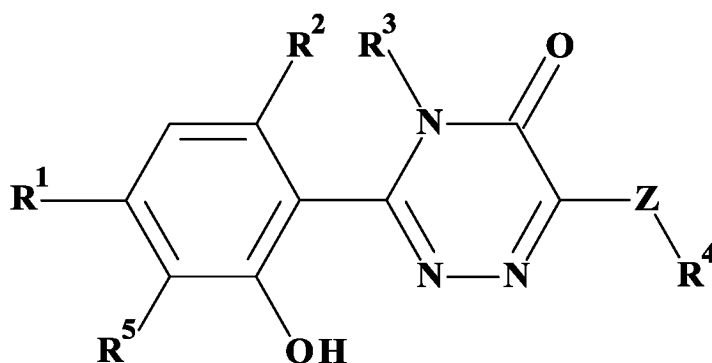
A1

ИНГИБИТОРЫ NLRP3

Область техники

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям, применимым для терапии и/или профилактики у млекопитающего, и, в частности, к соединениям, которые модулируют ингибирование NLRP3.

В настоящем изобретении представлены новые соединения формулы Iб



Iб,

где

R^1 представляет собой H, ацетил, SF_5 , галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;

R^5 представляет собой H;

или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила, или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила;

R^2 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;

R^3 представляет собой H, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;

Z представляет собой -O- или -NH-;

R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, -

ОН, оксо, $-\text{CO}_2\text{H}$, циклоалкилалкила или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила и $-\text{OH}$; или

R^4 представляет собой арилалкил или гетероарилалкил, причем арилалкил или гетероарилалкил содержит 1-3 заместителя, независимо выбранных из алкила, галогена, галогеналкила и $-\text{OH}$; и фармацевтически приемлемые соли.

Кроме того, настоящее изобретение включает все рацемические смеси, все их соответствующие энантиомеры и/или оптические изомеры.

Уровень техники

Инфламмосома с белком 3, содержащим пириновый домен (NLRP3), семейства NOD-подобных рецепторов (NLR), является компонентом воспалительного процесса, и ее aberrantная активация является патогенной в наследственных нарушениях, таких как криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), и сложных заболеваниях, таких как рассеянный склероз, сахарный диабет 2 типа, болезнь Альцгеймера и атеросклероз.

NLRP3 представляет собой внутриклеточную сигнальную молекулу, которая воспринимает многие факторы патогенного происхождения, окружающей среды и хозяина. После активации NLRP3 связывается с подобным пятнышко регуляторным белком, ассоциированным с апоптозом, содержащим домен активации и рекрутирования каспаз (ASC). Затем ASC полимеризуется с образованием большого агрегата, известного как пятнышко ASC. Полимеризованный ASC, в свою очередь, взаимодействует с цистеиновой протеазой каспазой-1 с образованием комплекса, называемого инфламмосомой. Это приводит к активации каспазы-1, которая расщепляет формы-предшественники провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 (называемых соответственно про-IL-1 β и про-IL-18), таким образом активируя эти цитокины. Каспаза-1 также опосредует тип воспалительной формы гибели клеток, известный как пироптоз. Пятнышко ASC также может рекрутировать и активировать каспазу-8, которая может обрабатывать про-IL-1 β и про-IL-18 и запускать апоптотическую гибель клеток.

Каспаза-1 расщепляет про-IL-1 β и про-IL-18 до их активных форм, которые секретируются из клетки. Активная каспаза-1 также расщепляет газдермин-D, вызывая пироптоз. Контролируя путь пироптозной гибели клеток, каспаза-1 также опосредует высвобождение молекул алармина, таких как IL-33 и белок 1 высококомобильной группы (HMGB1). Каспаза-1 также расщепляет внутриклеточный IL-1R2, что приводит к его деградации и высвобождению IL-1 α . В клетках человека каспаза-1 может также контролировать процессинг и секрецию IL-37. Ряд других субстратов каспазы-1, таких как компоненты цитоскелета и путь гликолиза, могут способствовать каспаза-1-зависимому воспалению.

10 NLRP3-зависимые пятнышки ASC высвобождаются во внеклеточную среду, где они могут активировать каспазу-1, индуцировать процессинг субстратов каспазы-1 и распространять воспаление.

Активные цитокины, полученные в результате активации инфламмасом NLRP3, являются важными факторами воспаления и взаимодействуют с другими путями цитокинов, формируя иммунный ответ на инфекцию и травму. Например, передача сигналов IL-1 β вызывает секрецию провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF. IL-1 β и IL-18 действуют синергетически с IL-23, чтобы индуцировать продуцирование IL-17 CD4 Th17 клетками памяти и $\gamma\delta$ Т-клетками в отсутствие взаимодействия с Т-клеточным рецептором. IL-18 и IL-12 также действуют синергетически, индуцируя продуцирование IFN- γ Т-клетками памяти и NK-клетками, управляющими Th1 ответом.

Наследственное заболевание CAPS синдром Макл-Уэльса (MWS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS) и мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным началом (NOMID) вызваны мутациями приобретения функции в NLRP3, таким образом определяя NLRP3 как критический компонент воспалительного процесса. NLRP3 также вовлечен в патогенез ряда сложных заболеваний, в частности, включая метаболические нарушения, такие как сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагра.

Выявляют важное значение NLRP3 при заболеваниях центральной нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофический склероз (БАС). Также показано, что NLRP3 влияет на заболевания легких. Кроме того, NLRP3 играет роль в развитии заболеваний печени, почек и старения. Многие из этих ассоциаций были определены с использованием мышей *Nlrp3*^{-/-}, но также были получены сведения о специфической активации NLRP3 при этих заболеваниях. При сахарном диабете 2

типа (СД2) отложение островкового амилоидного полипептида в поджелудочной железе активирует передачу сигналов NLRP3 и IL-1 β , что приводит к гибели клеток и воспалению.

Было показано, что несколько малых молекул ингибируют инфламмасому NLRP3. Глибурид подавляет продуцирование IL-1 β в микромолярных концентрациях в ответ на активацию NLRP3, но не NLRC4 или NLRP1. Другие ранее охарактеризованные слабые ингибиторы NLRP3 включают партенолид, 3,4-метилendioкси- β -нитростирол и диметилсульфоксид (ДМСО), хотя эти агенты имеют ограниченную эффективность и являются неспецифичными.

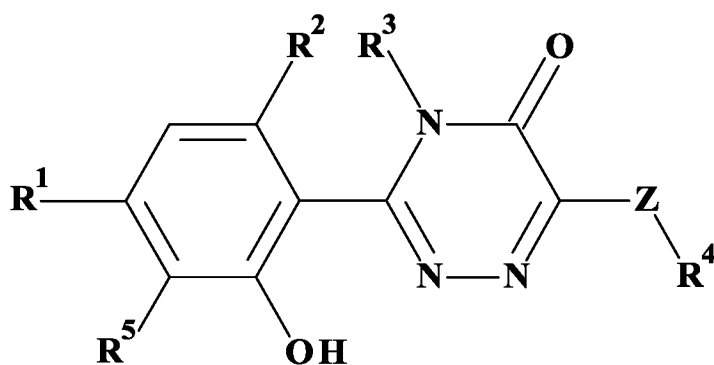
Современные способы лечения заболеваний, связанных с NLRP3, включают биологические агенты, которые нацелены на IL-1. Это рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 анакинра, антитело, нейтрализующее IL-1 β , канакинумаб и растворимый рецептор-ловушка IL-1 рилонацепт. Эти подходы оказались успешными в лечении CAPS, и эти биологические агенты использовались в клинических испытаниях для других IL-1 β -ассоциированных заболеваний.

Существует потребность в создании соединений с улучшенными фармакологическими и/или физиологическими, и/или физико-химическими свойствами и/или тех, которые обеспечивают полезную альтернативу известным соединениям.

20

Сущность изобретения

В настоящем изобретении представлены новые соединения формулы Iб:



Iб,

где

R¹ представляет собой H, ацетил, SF₅, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;

R⁵ представляет собой H;

25

или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила, или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила;

R^2 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;

R^3 представляет собой H, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;

Z представляет собой –O- или –NH-;

R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, –OH, оксо, –CO₂H, циклоалкилалкила или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила и –OH; или

R^4 представляет собой арилалкил или гетероарилалкил, причем арилалкил или гетероарилалкил содержит 1-3 заместителя, независимо выбранных из алкила, галогена, галогеналкила и –OH;

и фармацевтически приемлемые соли.

Термин «алкил» обозначает одновалентную линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, если не указано иное, алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода (C₁₋₆-алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (C₁₋₄-алкил). Примеры C₁₋₆-алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил. Конкретные алкильные группы включают метил, этил, пропил и бутил. При обозначении алкильного остатка, имеющего определенное число атомов углерода, могут быть охвачены все геометрические изомеры,

имеющие такое число атомов углерода. Так, например, термин «бутил» может включать н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил, а термин «пропил» может включать н-пропил и изопропил.

5 Термин «алкокси» обозначает группу формулы $-O-R'$, где R' представляет собой C_{1-6} -алкильную группу. Примеры C_{1-6} -алкокси групп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси и трет-бутокси. Конкретные примеры представляют собой метокси и этокси.

Термин «ацетил» обозначает группу формулы $-C(=O)-R'$, где R' представляет собой алкильную группу. Примеры ацетила включают $-C(=O)CH_3$.

10 Термин «арил», отдельно или в комбинации с другими группами, обозначает одновалентный циклический ароматический углеводородный фрагмент, состоящий из моно- или бициклического ароматического кольца. Преимущественный «арил» представляет собой фенил. Арил может быть незамещенным или замещенным, как описано в настоящем документе.

15 Термин «арилалкил» обозначает алкильную группу, в которой один из атомов водорода алкильной группы замещен арильной группой. Примером арилалкильной группы является фенилалкил, в частности фенилметил.

Термин «циклоалкил» обозначает моноциклический или полициклический насыщенный или частично ненасыщенный неароматический углеводород. В 20 некоторых вариантах осуществления, если не указано иное, циклоалкил содержит от 3 до 8 атомов углерода, от 3 до 6 атомов углерода или от 3 до 5 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой насыщенный моноциклический или полициклический углеводород. В других вариантах осуществления циклоалкил содержит одну или более двойных связей 25 (например, циклоалкил, конденсированный с арильным или гетероарильным кольцом, или неароматический моноциклический углеводород, содержащий одну или две двойные связи). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, октагидропенталенил, спиро[3.3]гептанил и тому подобное. Бициклический обозначает кольцевую систему, состоящую из 30 двух насыщенных карбоциклов, имеющих два общих атома углерода. Примерами моноциклического циклоалкила являются циклопропил, циклобутанил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. Конкретными примерами являются циклопропил и циклобутил.

Термин «циклоалкилалкил» обозначает алкильную группу, где по меньшей 35 мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкильной

группой. Примеры циклоалкилалкила включают циклопропилметил, циклопропилэтил, циклопропилбутил, циклобутилпропил, 2-циклопропилбутил, циклопентилбутил, циклогексилметил, циклогексилэтил и гидроксциклопропилметил. Конкретным примером является циклопропилметил.

5 Термины «галоген», «галогенид» и «гало» используются в данном документе взаимозаменяемо и обозначают фтор, хлор, бром или иод. Конкретные галогены представляют собой фтор и хлор.

10 Термин «галогеналкил» обозначает C_{1-6} -алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода C_{1-6} -алкильной группы замещен одинаковыми или разными атомами галогена. Конкретными примерами являются фторметил, дифторметил и трифторметил.

15 Термин «галогеналкокси» обозначает C_{1-6} -алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода C_{1-6} -алкоксигруппы замещен одинаковыми или разными атомами галогена. Примерами галогеналкокси являются дифторметокси, трифторметокси, дифторэтокси и трифторэтокси. Конкретными примерами являются дифторметокси и трифторметокси. Предпочтительным примером является трифторметокси.

20 Термин «гетероарил», отдельно или в комбинации с другими группами, относится к одновалентному ароматическому фрагменту, содержащему от одного до четырех кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S, причем остальные кольцевые атомы представляют собой C. Предпочтительно, моноциклический гетероарил содержит один или два гетероатома. Предпочтительными являются 5- или 6-членный гетероарил. Примеры гетероарильных фрагментов включают без ограничения пиридил, пирозинил и тиенил. Гетероарил может быть незамещенным или замещенным, как описано в настоящем документе.

Термин «гетероарилалкил» обозначает алкильную группу, в которой один из атомов водорода алкильной группы замещен гетероарильной группой. Пример гетероарилалкильной группы включает пиридинилалкил.

30 Термин «гетероцикл» обозначает одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моно- или бициклическую кольцевую систему из 3-10 кольцевых атомов или 3-8 кольцевых атомов, содержащую 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой углерод. Примерами моноциклических насыщенных гетероциклических колец являются оксетанил, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, 35 пирозолидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил,

пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил или пиперазинил. Примерами частично ненасыщенных гетероциклических колец являются дигидрофурил, имидазолинил, дигидрооксазолил, тетрагидропиридинил или дигидропиранил. Конкретными примерами гетероциклического кольца являются
5 октагидроиндолизинил, азабицикло[2.2.1]гептан-6-ил, азабицикло[3.2.1]октан-2-ил, пиперидинил или фуранил. Предпочтительными примерами являются фуранил и пиперидинил.

Термин «гидрокси» обозначает группу -ОН.

Термин «гидроксиалкил» обозначает алкильную группу, где по меньшей
10 мере один из атомов водорода алкильной группы замещен гидроксильной группой. Примеры гидроксиалкила включают гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксиметилпропил и дигидроксипропил.

Термин «нитрил» или «циано» обозначает группу $-C\equiv N$.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к тем солям,
15 которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Соли образуются с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, в частности, хлористоводородная кислота, и
20 органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-
25 толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин. Кроме того, эти соли могут быть получены при добавлении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганического основания, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния. Соли, полученные из органических оснований,
30 включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, лизина, аргинина, N-этилпиперидина, пиперидина, полиаминных смол. Соединение
35 формулы Ib также может находиться в форме цвиттер-ионов. Особенно

предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений формулы Iб являются соли, образованные с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, и соли, образованные с хлористоводородной кислотой, с получением гидрохлоридной, дигидрохлоридной или тригидрохлоридной соли.

5 Сокращение мкМ обозначает микромолярный и является эквивалентом символа мкМ.

Сокращение мкл означает микролитр и является эквивалентом символа мкл.

Сокращение мкг означает микрограмм и является эквивалентом символа мкг.

10 Соединения формулы Iб могут содержать несколько асимметрических центров и могут находиться в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистых диастереоизомеров, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

15 В соответствии с правилом Кана-Ингольда-Прелога асимметрический атом углерода может находиться в «R»- или «S»-конфигурации.

Также в варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, в частности, соединения в соответствии с формулой Iб, описанные в данном документе, и их

20 фармацевтически приемлемые соли, более конкретно соединения в соответствии с формулой Iб, описанные в данном документе.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, где R¹ представляет собой ацетил, SF₅, галоген, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил.

25 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, где R¹ представляет собой галоген, галогеналкил или галогеналкокси.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, где R¹ представляет собой галогеналкокси.

30

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, где R¹ представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил или галогеналкокси.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^1 представляет собой Cl, OCF₃, CF₃ или CH₃.

5 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^1 представляет собой Cl или CF₃.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^1 представляет собой CF₃.

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^2 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил или циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен галогеном;

15 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^2 представляет собой H, галоген, алкил или галогеналкил.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^2 представляет собой H или алкил.

20 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^2 представляет собой H.

25 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^3 представляет собой H, алкил, галогеналкил или циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен галогеном;

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^3 представляет собой H, алкил или галогеналкил.

30 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^3 представляет собой алкил.

35 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3

заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, циклоалкила или циклоалкилалкила; или R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 2 заместителями, независимо выбранными из алкила и $-OH$; или R^4 представляет собой арилалкил, замещенный OH ;

5 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное алкилом.

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^4 представляет собой пирролидиновое, фурановое, пиперидиновое или пирановое кольцо, замещенное алкилом.

15 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^4 представляет собой пирролидиновое или пиперидиновое кольцо, замещенное алкилом.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^4 представляет собой пиперидиновое кольцо, замещенное алкилом.

20 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^4 представляет собой трет-бутилпиперидин.

25 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^4 представляет собой этилпиперидин.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где Z представляет собой $-NH-$.

30 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^5 представляет собой H , или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O , или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^5 представляет собой H, или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом O.

5 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^5 представляет собой H.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^1
10 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила, или R^1 и R^5 , и атомы, с которыми они связаны, образуют 3-6-членное
15 циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^1
и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или R^1 и R^5 и атомы, с
20 которыми они связаны, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где R^1
и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 5-членное гетероциклическое
кольцо, содержащее один гетероатом O.

25 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где

R^1 представляет собой ацетил, SF_5 , галоген, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;

R^5 представляет собой H;

30 или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо;

R^2 представляет собой H или алкил;

35 R^3 представляет собой H, алкил или циклоалкил;

Z представляет собой –NH–;

R⁴ представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, циклоалкила или циклоалкилалкила; или

R⁴ представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 2 заместителями, независимо выбранными из алкила и –ОН; или

R⁴ представляет собой арилалкил, замещенный ОН;

и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где

R¹ представляет собой ацетил, SF₅, галоген, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;

R⁵ представляет собой H;

или R¹ и R⁵ и атомы, с которыми они связаны, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один O;

R² представляет собой H или алкил;

R³ представляет собой H, алкил или циклоалкил;

Z представляет собой –NH–;

R⁴ представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, циклоалкила или циклоалкилалкила; или

R⁴ представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 2 заместителями, независимо выбранными из алкила и –ОН; или

R⁴ представляет собой арилалкил, замещенный ОН;

и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где

R¹ представляет собой галоген, галогеналкил или галогеналкокси;

R⁵ представляет собой H;

или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один O;

R^2 представляет собой H;

R^3 представляет собой алкил;

5 Z представляет собой -NH-;

R^4 представляет собой пиперидильное кольцо, необязательно замещенное алкилом;

и фармацевтически приемлемые соли.

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где

R^1 представляет собой галогеналкокси;

R^5 представляет собой H;

R^2 представляет собой H;

15 R^3 представляет собой алкил;

Z представляет собой -NH-;

R^4 представляет собой пиперидильное кольцо, необязательно замещенное алкилом;

и фармацевтически приемлемые соли.

20 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где

R^1 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;

R^5 представляет собой H;

25 или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила, или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо с одним или
30 двумя заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила;

R^2 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;

R^3 представляет собой H, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;

Z представляет собой –O- или –NH-;

5 R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, –OH, оксо, –CO₂H или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

10 R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила и –OH; или

15 R^4 представляет собой арилалкил или гетероарилалкил, причем арилалкил или гетероарилалкил может содержать до трех заместителей, независимо выбранных из алкила, галогена, галогеналкила и –OH;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где

20 R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила, или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 3-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила;

R^2 представляет собой H;

R^3 представляет собой метил;

30 Z представляет собой –NH-;

R^4 представляет собой пиперидиновое кольцо, замещенное алкилом;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где

R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-6-членное циклоалкильное кольцо;

R^2 представляет собой H;

R^3 представляет собой метил;

Z представляет собой -NH-;

R^4 представляет собой пиперидиновое кольцо, замещенное алкилом;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Конкретные примеры соединений формулы Ib, как описано в данном документе, выбраны из:

6-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[3R)-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)амино]-1,2,4-триазин-5-она;

(R)-6-((1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

(R)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

6-(1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-иламино)-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[3R)-1-пропил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[(1,5,5-триметил-3-пиперидил)амино]-1,2,4-триазин-5-она;

(R)-6-((1-циклопропилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

6-(((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

6-[(1-трет-бутил-3-пиперидил)амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

5 6-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-иламино)-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[(3R,5S)-1-этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

10 6-[[(3R,5R)-1-этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[(5S)-5-фтор-1-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[(3R)-6,6-диметил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

15 6-[(3-гидроксифенил)метиламино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

20 4-циклопропил-6-[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-фтор-2-гидроксифенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

4-этил-6-[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-5-она;

25 3-[4-(дифторметокси)-2-гидроксифенил]-6-[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

3-[4-(1,1-дифторэтил)-2-гидроксифенил]-6-[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

30 3-(4-ацетил-2-гидроксифенил)-6-[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

(м или п)-6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

5 (п или м)-6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(пентафтор- λ 6-сульфанил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

10 4-[6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-5-оксо-1,2,4-триазин-3-ил]-3-гидроксибензонитрила;

3-(4-хлор-2-гидроксифенил)-6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-6-[[$(3R)$ -1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;

15 6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4Н-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[$(3R,5S)$ -1-этил-5-фтор-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4Н-1,2,4-триазин-5-она;

и их фармацевтически приемлемых солей.

20 Предпочтительные примеры соединений формулы Ib, как описано в данном документе, выбраны из:

6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

25 (R)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4Н)-она;

6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

30 3-[4-(дифторметокси)-2-гидроксифенил]-6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

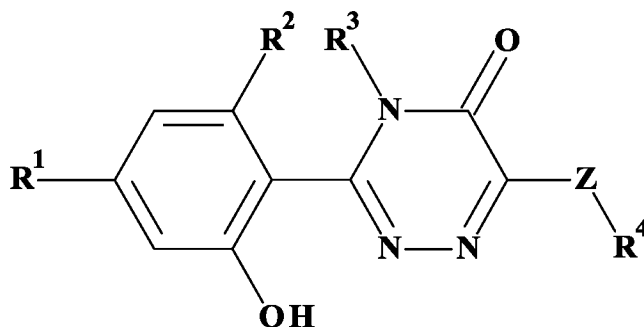
3-(4-хлор-2-гидроксифенил)-6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-6-[[$(3R)$ -1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;
и их фармацевтически приемлемых солей.

5 Наиболее предпочтительным примером соединения формулы Iб, как описано в данном документе, представляет собой 6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он и его фармацевтически приемлемые соли.

10 Другие примеры формулы Iб, как описано в данном документе, включают 6-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он, или 6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-он, или их фармацевтически приемлемые соли.

15 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы Iб



I.

Также в варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, где

20 R^1 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;

R^2 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;

25 R^3 представляет собой H, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;

Z представляет собой -O- или -NH-;

R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксильного, -ОН, оксо, -CO₂H или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила и -ОН; или

R^4 представляет собой арилалкил или гетероарилалкил, причем арилалкил или гетероарилалкил может содержать до трех заместителей, независимо выбранных из алкила, галогена, галогеналкила и -ОН;

и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, где

R^1 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил или галогеналкокси;

R^2 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;

R^3 представляет собой H, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;

Z представляет собой -O- или -NH-;

R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксильного, -ОН, оксо, -CO₂H или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила и -ОН; или

R^4 представляет собой арилалкил или гетероарилалкил, причем арилалкил или гетероарилалкил может содержать до трех

заместителей, независимо выбранных из алкила, галогена, галогеналкила и –ОН;

и фармацевтически приемлемые соли.

5 Соединения формулы I могут содержать несколько центров асимметрии и могут присутствовать в виде оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистые диастереоизомеры, смеси диастереоизомеров, рацематы диастереоизомеров или смеси рацематов диастереоизомеров.

10 Также в варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, в частности, соединения формулы I, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, более конкретно соединения формулы I, описанные в данном документе.

15 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^1 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил или галогеналкокси.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^1 представляет собой Cl, OCF_3 , CF_3 или CH_3 .

20 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^1 представляет собой Cl или CF_3 .

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^1 представляет собой CF_3 .

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^2 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил или циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен галогеном.

30 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^2 представляет собой H, галоген, алкил или галогеналкил.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^2 представляет собой H.

35

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^3 представляет собой H, алкил, галогеналкил или циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен галогеном.

5 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^3 представляет собой H, алкил или галогеналкил.

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^3 представляет собой алкил.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное алкилом.

15 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^4 представляет собой пирролидиновое, фурановое, пиперидиновое или пирановое кольцо, замещенное алкилом.

20 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^4 представляет собой пирролидиновое или пиперидиновое кольцо, замещенное алкилом.

25 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^4 представляет собой пиперидиновое кольцо, замещенное алкилом.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^4 представляет собой трет-бутилпиперидин.

30 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R^4 представляет собой этилпиперидин.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где Z представляет собой -NH-.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

R^1 представляет собой Cl, OCF_3 , алкил или галогеналкил;

5 R^2 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил или циклоалкил, необязательно замещенный F;

R^3 представляет собой H, алкил, галогеналкил или циклоалкил, необязательно замещенный F;

Z представляет собой -O- или -NH-;

10 R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, -OH, оксо, -CO₂H или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

15 R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила и -OH.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

R^1 представляет собой Cl, CH₃, OCF_3 или CF₃;

20 R^2 представляет собой H, галоген, алкил или галогеналкил;

R^3 представляет собой H, алкил или галогеналкил;

Z представляет собой -O- или -NH-;

25 R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, -OH, оксо, -CO₂H или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

30 R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила и -OH.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

R^1 представляет собой Cl, CH₃, OCF_3 или CF₃;

R^2 представляет собой H, галоген, алкил или галогеналкил;

35 R^3 представляет собой H, алкил или галогеналкил;

Z представляет собой –O- или –NH-;

R⁴ представляет собой гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила.

5

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

R¹ представляет собой Cl или CF₃;

R² представляет собой H, галоген, алкил или галогеналкил;

10

R³ представляет собой H, алкил или галогеналкил;

Z представляет собой –NH-;

R⁴ представляет собой гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила.

15

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

R¹ представляет собой Cl или CF₃;

R² представляет собой H;

20

R³ представляет собой CH₃;

Z представляет собой –NH-;

R⁴ представляет собой пиперидиновое кольцо, замещенное алкилом.

25

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

R¹ представляет собой CF₃;

R² представляет собой H;

R³ представляет собой CH₃;

Z представляет собой –NH-;

30

R⁴ представляет собой пиперидиновое кольцо, замещенное алкилом.

Конкретным примером соединений формулы I, как описано в данном документе, представляет собой 6-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он или его фармацевтически приемлемые соли.

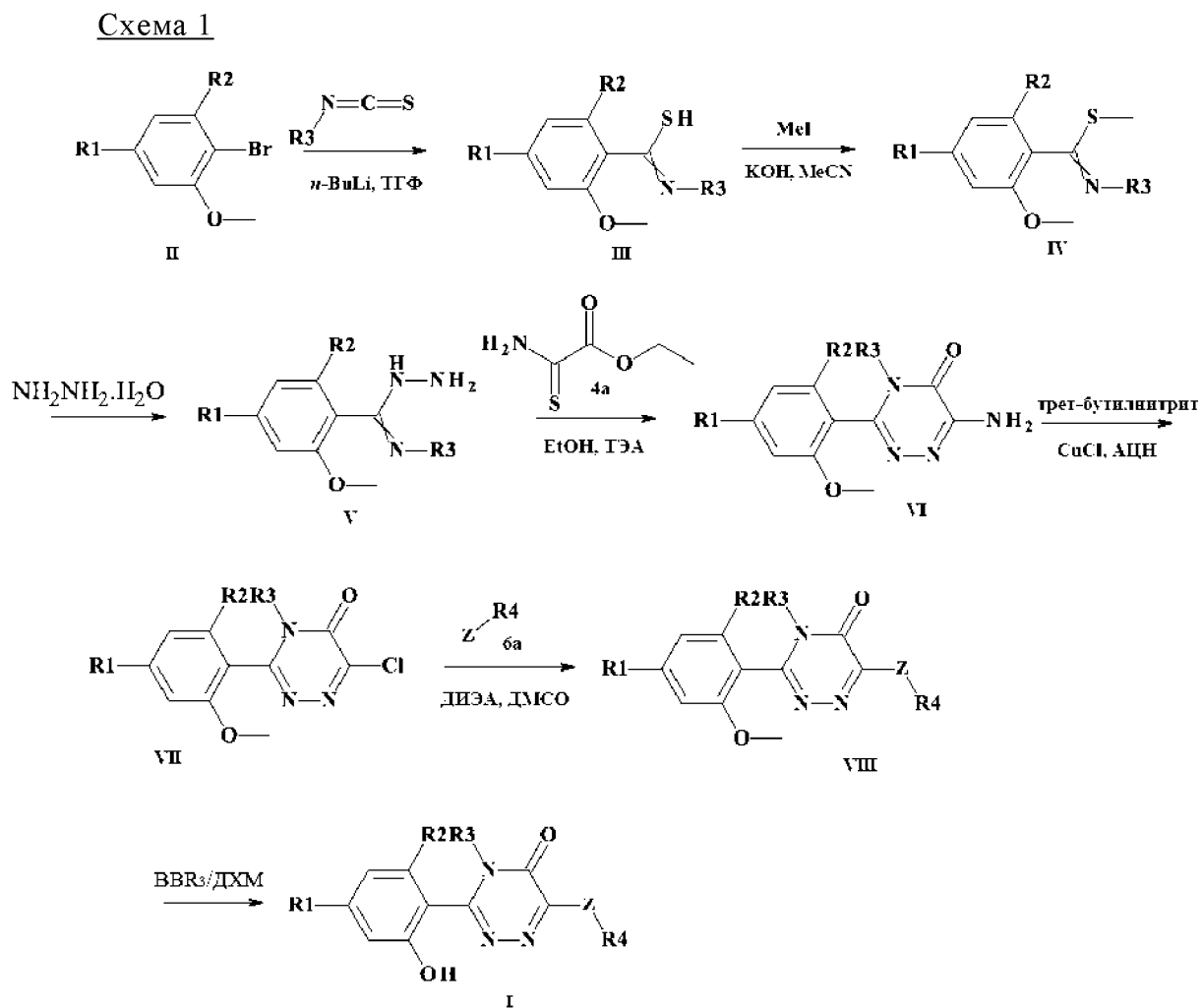
35

Способы производства соединений формулы I, описанные в данном документе, являются объектом настоящего изобретения. Синтез соединения формулы I можно, например, осуществлять в соответствии со схемой 1.

5 Изобретение также относится к соединению согласно изобретению, произведенному способом согласно изобретению.

Общая схема синтеза триазиновых соединений:

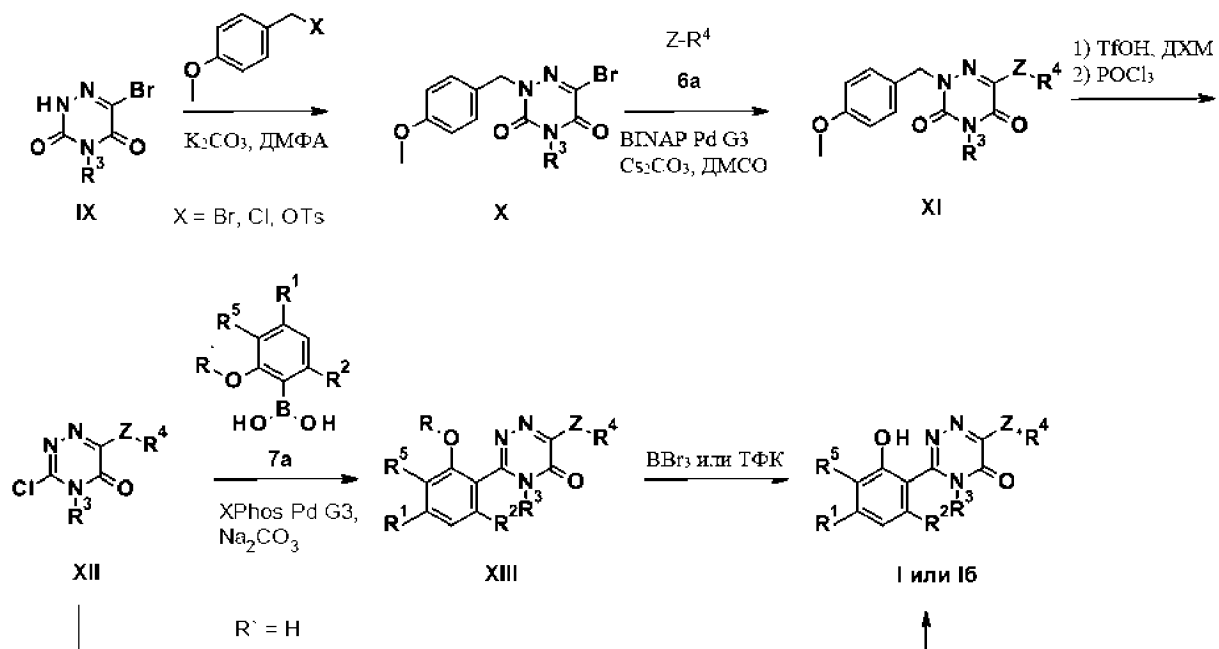
10 Соединения формулы I могут быть получены в соответствии с вариантом способа, описанным выше, и следующей схемой 1. Исходные вещества являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии с известными способами.



15 Соединения общей формулы I, например, пример 1 может быть синтезирован в соответствии со способом синтеза, представленным на схеме 1. Начиная с коммерчески доступных арилбромидов II, таких как 1-бром-2-метокси-

4-(трифторметил)бензол (№ CAS: 402-07-3), соединения общей формулы **III** были получены после реакции с метилизотиоцианатом в присутствии *n*-BuLi в сухом ТГФ. После этого алкилированием с использованием метилиодида, метилбромида или других подходящих реагентов для алкилирования в присутствии основания, такого как гидроксид калия, получали **IV**. С помощью проведения последующей реакции с гидратом гидразина получали промежуточные соединения общей формулы **V** с последующей циклизацией с этилтиооксаматом и основанием, таким как триэтиламин, до соответствующего триазинона **VI**. После этого с помощью реакции Зандмейера с использованием *трет*-бутилнитрита и в присутствии Cu(I)Cl получали **VII**. Диазотирование также можно проводить с использованием нитрита натрия или эквивалентных реагентов, образующих диазониевое промежуточное соединение, с последующим добавлением хлорида меди. Затем нуклеофильным ароматическим замещением с использованием аминов в соответствии с общей формулой **6a** и основания, предпочтительно *N,N*-диизопропилэтиламин или триэтиламин в таких растворителях, как ДМСО, ДМФА или эфир, например ТГФ, при повышенных температурах получали **VIII**. На заключительном шаге группу арилметилового эфира отщепляли с помощью хорошо известного трибромид бора (BBr₃) в дихлорметане с получением соединений общей формулы **I**, например **примера 1**. Окончательного снятия защиты также можно достичь с помощью бензолтиола, карбоната калия или родственных оснований в растворителях, таких как NMP, при повышенных температурах.

Схема 2.



Альтернативно, соединения формулы **I** или **Iб** также можно синтезировать, следуя альтернативному пути синтеза, изображенному на **схеме 2**. Начиная, например, с 6-бром-4-метил-2*H*-1,2,4-триазин-3,5-диона (**IX**; № CAS: 15870-75-4), введение защиты РМВ осуществляли реакцией 4-метоксибензилхлорида в присутствии основания, например, щелочного карбоната или щелочного фосфата, предпочтительно такого как карбонат калия в ДМФА. Альтернативно, можно использовать другие реагенты для алкилирования, такие как бромиды, мезилаты, тозилаты, в присутствии других оснований, таких как карбонат цезия, ДИПЭА или триэтиламин, в таких растворителях, как ТГФ или ДМСО, или любые другие стандартные процедуры, известные специалисту в данной области техники, для получения промежуточных соединений общей формулы **X**. Впоследствии катализируемые палладием реакции аминирования, такие как реакция аминирования Бухвальда с использованием гетарилбромида предпочтительно с (3*R*)-1-этилпиперидин-3-амином, (3*R*)-1-метилпиперидин-3-амином или любым амином в соответствии с формулой изобретения в присутствии катализатора, такого как BINAP Pd G3, с использованием, например, карбоната цезия в качестве основания. В качестве растворителя использовали ДМСО, но реакцию также можно проводить в ДМФА, ТГФ или других растворителях с получением промежуточных соединений общей формулы **XI**. Альтернативно, **XI** можно получать с помощью реакций нуклеофильных ароматических замещений, известных специалисту в этой области техники. После этого снятие защиты РМВ достигали добавлением трифторметансульфоновой кислоты в ДХМ при комнатной температуре. Снятие защиты РМВ также можно осуществлять с помощью гидрирования в присутствии коммерческих катализаторов палладия на угле, таких как Pd/C, в растворителе, таком как метанол или этанол. Хлорированием путем добавления POCl₃ и нагреванием реакционной смеси получали промежуточные соединения общей формулы **XII**. Наконец, левая часть была введена с помощью кросс-сочетания Сузуки-Мияуры, хорошо известного специалистам в данной области техники, в присутствии палладиевого катализатора, такого как XPhos Pd G3, и бороновой кислоты или пинаколового сложного эфира бороновой кислоты **7a** в соответствии со стандартными условиями, хорошо известными специалисту в данной области техники. В случае арилметилового эфира конечный продукт получали добавлением трибромида бора (BBr₃) в дихлорметане с получением соединений общей формулы **I** или **Iб**, в случае SEM конечные соединения получали после реакции с ТФК. Как

правило, можно использовать другие модификации фенольных защитных групп, известных специалисту в данной области техники. Конкретные примеры описаны более подробно для каждого приведенного в качестве примера соединения ниже.

5 Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, произведенному в соответствии со способом по настоящему изобретению.

10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения представлены фармацевтическая композиция или лекарственное средство, содержащие соединение по настоящему изобретению и терапевтически инертный носитель, разбавитель или эксципиент, а также способ применения соединений по
15 настоящему изобретению для получения таких композиции и лекарственного средства. В одном примере соединение формулы Ib может быть составлено с помощью смешивания при температуре окружающей среды при соответствующем значении pH и требуемой степени чистоты с физиологически приемлемыми носителями, т.е. носителями, которые нетоксичны для реципиентов в дозировках и
20 концентрациях, используемых в форме галенового введения. Значение pH состава зависит главным образом от конкретного применения и концентрации соединения, но предпочтительно находится в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 8. В одном примере соединение формулы Ib составлено в ацетатном буфере при pH 5. В другом варианте осуществления соединение формулы Ib является стерильным. Соединение можно хранить, например, в виде твердой или аморфной композиции, в виде лиофилизированного состава или в виде водного раствора.

25 Композиции составляют, дозируют и вводят способом, соответствующим надлежащей медицинской практике. Факторы, которые необходимо учитывать в этом контексте, включают конкретное нарушение, подлежащее лечению, конкретное вскармливающее, подлежащее лечению, клиническое состояние отдельного пациента, причину нарушения, место доставки средства, способ введения, график введения и другие факторы, известные практикующим врачам.

30 Соединение по настоящему изобретению можно вводить любым подходящим образом, включая пероральное, местное (включая буккальное и подъязычное), ректальное, вагинальное, трансдермальное, парентеральное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрилегочное, внутрикожное, интратекальное, эпидуральное и интраназальное, а также, при необходимости локального лечения,

внутриочаговое введение. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в любой удобной форме введения, например, в виде таблеток, порошков, капсул, растворов, дисперсий, суспензий, сиропов, спреев, суппозиторий, гелей, эмульсий, пластырей и т.д. Такие композиции могут содержать компоненты, обычные в фармацевтических препаратах, например, разбавители, носители, модификаторы рН, подсластители, объемобразующие средства и другие активные вещества.

Типичный состав готовят с помощью смешивания соединения по настоящему изобретению и носителя или эксципиента. Подходящие носители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники и подробно описаны, например, в Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; и Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Составы могут также содержать один или несколько буферов, стабилизаторов, поверхностно-активных веществ, смачивающих средств, смазывающих средств, эмульгаторов, суспендирующих средств, консервантов, антиоксидантов, непрозрачных средств, глидантов, технологических добавок, красителей, подсластителей, отдушек, ароматизаторов, разбавителей и других известных добавок для обеспечения соответствующего внешнего вида лекарственного препарата (т.е. соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или для облегчения в производстве фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

Соединения формулы Ib и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обработаны фармацевтически инертными, неорганическими или органическими вспомогательными веществами для производства таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых желатиновых капсул, растворов для инъекций или составов для местного применения. Лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и т.д. могут быть использованы, например, в качестве таких вспомогательных веществ для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обработаны фармацевтически инертными, неорганическими или органическими

вспомогательными веществами для производства таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых желатиновых капсул, растворов для инъекций или составов для местного применения. Лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и т.д. могут быть использованы, например, в качестве таких вспомогательных веществ для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул.

Подходящими вспомогательными веществами для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воска, жиры, полутвердые вещества и жидкие полиолы и т.д.

Подходящими вспомогательными веществами для получения растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.д.

Подходящими вспомогательными веществами для инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.д.

Подходящими вспомогательными веществами для суппозиторий являются, например, природные или гидрогенизированные масла, воска, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и т.д.

Подходящими вспомогательными веществами для глазных составов для местного применения являются, например, циклодекстрины, маннит или множество других носителей и эксципиентов, известных в данной области техники.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизаторы, вещества, повышающие вязкость, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для изменения осмотического давления, буферы, маскирующие средства или антиоксиданты. Также они могут содержать другие имеющие терапевтическую ценность вещества.

Дозировка может варьироваться в широком диапазоне и, конечно, ее следует подбирать под индивидуальные требования в каждом конкретном случае. В целом, в случае перорального введения суточная доза составляет от приблизительно 0,1 мг до 20 мг на кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,5 мг до 4 мг на кг массы тела (например, приблизительно 300 мг на человека), предпочтительно она разделена на 1-3 отдельные дозы, которые могут состоять, например, из одинаковых количеств, если это уместно. В случае местного применения состав может содержать от 0,001% до 15% по массе лекарственного средства, а необходимую дозу, которая может составлять от 0,1 до 25 мг, можно вводить один

раз в день или в неделю, или в виде нескольких доз (от 2 до 4) в день, или в виде нескольких доз в неделю. При этом следует понимать, что в случае соответствующего показания верхняя или нижняя граница, приведенная в данном документе, может быть превышена.

5 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, для применения в качестве терапевтически активного вещества.

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, для применения в лечении или предупреждении заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

15 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, для применения в качестве терапевтически активного вещества.

20 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для применения в лечении или предупреждении заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

25 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

30 Используемый в данном документе термин «ингибирование NLRP3» относится к полному или частичному снижению уровня активности NLRP3 и включает, например, ингибирование активного NLRP3 и/или ингибирование активации NLRP3.

Представлены доказательства роли IL-1 и IL-18, индуцированных NLRP3, в воспалительных реакциях, возникающих в связи или в результате множества

различных нарушений (Menu *et al.*, *Clinical and Experimental Immunology*, 166: 1-15, 2011; Strowig *et al.*, *Nature*, 481: 278-286, 2012).

5 В одном варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние
выбрано из:

- (i) воспаления;
- (ii) аутоиммунного заболевания;
- (iii) рака;
- (iv) инфекции;
- 10 (v) заболевания центральной нервной системы;
- (vi) метаболического заболевания;
- (vii) сердечно-сосудистого заболевания;
- (viii) респираторного заболевания;
- (ix) заболевания печени;
- 15 (x) заболевания почек;
- (xi) офтальмологического заболевания;
- (xii) кожного заболевания;
- (xiii) патологического состояния лимфатической системы;
- (xiv) психологического нарушения;
- 20 (xv) реакции «трансплантат против хозяина»;
- (xvi) аллодинии;
- (xvii) патологического состояния, связанного с диабетом; и
- (xviii) любого заболевания, в случае которого было установлено,
что индивидуум имеет мутацию зародышевой линии или соматическую
25 немолчащую мутацию в NLRP3.

В другом варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние
выбрано из:

- (i) рака;
- 30 (ii) инфекции;
- (iii) заболевания центральной нервной системы;
- (iv) сердечно-сосудистого заболевания;
- (v) заболевания печени;
- (vi) офтальмологического заболевания; или
- 35 (vii) кожного заболевания.

В дополнительном типичном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание, нарушение или состояние представляет собой воспаление. Примеры воспаления, которое можно лечить или предупреждать, включают воспалительные реакции, возникающие в связи или в результате:

(i) патологического состояния кожи, такого как контактная гиперчувствительность, буллезный пемфигоид, солнечные ожоги, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, себорейный дерматит, плоский лишай, склеродермия, пемфигус, буллезный эпидермолиз, крапивница, эритема или алопеция;

(ii) патологического состояния суставов, такого как остеоартрит, системный ювенильный идиопатический артрит, болезнь Стилла у взрослых, рецидивирующий полихондрит, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, подагра или серонегативная спондилоартропатия (например, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит или болезнь Рейтера);

(iii) патологического состояния мышц, такого как полимиозит или миастения гравис;

(iv) патологического состояния желудочно-кишечного тракта, такого как воспалительное заболевание кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит), колит, язва желудка, целиакия, проктит, панкреатит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, антифосфолипидный синдром или пищевая аллергия, которая может иметь последствия, отдаленные от кишечника (например, мигрень, ринит или экзема);

(v) патологического состояния дыхательной системы, такого как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма (в том числе эозинофильная, бронхиальная, аллергическая, наследственная, приобретенная или «пылевая» астма, а особенно хроническая или застарелая астма, такая как поздняя астма и гиперчувствительность дыхательных путей), бронхит, ринит (включая острый ринит, аллергический ринит, атрофический ринит, хронический ринит, хронический ринит с образованием казеозных масс, гипертрофический ринит, гнойный ринит, сухой ринит, медикаментозный ринит, мембранозный ринит, сезонный ринит, например, сенная лихорадка, и вазомоторный ринит), синусит, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), саркоидоз, легкие фермера, силикоз, асбестоз,

воспаление, вызванное вулканическим пеплом, респираторный дистресс-синдром взрослых, гиперчувствительный пневмонит или идиопатическая интерстициальная пневмония;

5 (vi) патологического состояния сосудов, такого как атеросклероз, болезнь Бехчета, васкулиты или гранулематоз Вегенера;

(vii) аутоиммунного патологического состояния, такого как системная красная волчанка, синдром Шегрена, системная склеродермия, тиреоидит Хашимото, диабет I типа, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура или болезнь Грейвса;

10 (viii) офтальмологического патологического состояния, такого как увеит, аллергический конъюнктивит или весенний конъюнктивит;

(ix) патологического состояния нервной системы, такого как рассеянный склероз или энцефаломиелит;

15 (x) инфекции или связанного с инфекцией состояния, такого как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), острая или хроническая бактериальная инфекция, острая или хроническая паразитарная инфекция, острая или хроническая вирусная инфекция, острая или хроническая грибковая инфекция, менингит, гепатит (А, В или С или другой вирусный гепатит), перитонит, пневмония, эпиглоттит, малярия, геморрагическая лихорадка денге, лейшманиоз, стрептококковый миозит, микобактериальный туберкулез (включая микобактериальный туберкулез в присутствии ВИЧ-инфекции), инфекция МАI, пневмоцистная пневмония, орхит/эпидидимит, легионеллез, болезнь Лайма, грипп А, вирусная инфекция Эпштейна-Барра, вирусный энцефалит/асептический менингит или
20 воспалительное заболевание органов таза;

25 (xi) патологического состояния почек, такого как мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, нефротический синдром, нефрит, гломерулярный нефрит, гломерулопатия, связанная с ожирением, острая почечная недостаточность, острое повреждение почек, уремия, нефритический синдром, фиброз почек, включая хроническую кристаллическую нефропатию, или почечная гипертензия;

30 (xii) патологического состояния лимфатической системы, такого как болезнь Кастлемана;

35 (xiii) патологического состояния иммунной системы или при участии иммунной системы, такого как синдром гипериммуноглобулинемии

Е, лепроматозная проказа, наследственный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или реакция «трансплантат против хозяина»;

(xiv) патологического состояния печени, такого как хронический активный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ),
5 алкогольный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП),
алкогольная жировая болезнь печени (ЖБП), алкогольный стеатогепатит (АСГ), первичный билиарный цирроз печени, фульминантный гепатит, фиброз печени или печеночная недостаточность;

(xv) рака, включая вышеперечисленные формы рака;

10 (xvi) ожога, раны, травмы, кровотечения или инсульта;

(xvii) облучения;

(xviii) метаболического заболевания, такого как диабет 2 типа (СД2), атеросклероз, ожирение, подагра или псевдоподагра; и/или

15 (xix) боли, такой как воспалительная гипералгезия, боль в области таза, аллодиния, нейропатическая боль или боль в костях, вызванная раком.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, для
20 лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из:

(i) воспаления;

(ii) аутоиммунного заболевания;

(iii) рака;

(iv) инфекции;

25 (v) заболевания центральной нервной системы;

(vi) метаболического заболевания;

(vii) сердечно-сосудистого заболевания;

(viii) респираторного заболевания;

(ix) заболевания печени;

30 (x) заболевания почек;

(xi) офтальмологического заболевания;

(xii) кожного заболевания;

(xiii) патологического состояния лимфатической системы;

(xiv) психологического нарушения;

35 (xv) реакции «трансплантат против хозяина»;

(xvi) аллодинии;

(xvii) патологического состояния, связанного с диабетом; и

(xviii) любого заболевания, в случае которого было установлено,

что индивидуум имеет мутацию зародышевой линии или соматическую немолчащую мутацию в NLRP3.

5

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

10

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, для применения в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

15

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, для применения в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит).

20

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

25

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

30

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит).

35

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики

заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики 5 заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики 10 заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит).

В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из 15 болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в настоящем документе.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из 20 бронхиальной астмы или ХОБЛ, причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в настоящем документе.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из 25 воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит), причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в настоящем документе.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу ингибирования NLRP3, причем способ включает введение эффективного 30 количества соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в настоящем документе.

Также в варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы Ib, как описано в данном документе, произведенные в соответствии с любым из описанных способов.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, и терапевтически инертный носитель.

5 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из:

- (i) воспаления;
- (ii) аутоиммунного заболевания;
- 10 (iii) рака;
- (iv) инфекции;
- (v) заболевания центральной нервной системы;
- (vi) метаболического заболевания;
- (vii) сердечно-сосудистого заболевания;
- 15 (viii) респираторного заболевания;
- (ix) заболевания печени;
- (x) заболевания почек;
- (xi) офтальмологического заболевания;
- (xii) кожного заболевания;
- 20 (xiii) патологического состояния лимфатической системы;
- (xiv) психологического нарушения;
- (xv) реакции «трансплантат против хозяина»;
- (xvi) аллодинии;
- (xvii) патологического состояния, связанного с диабетом; и
- 25 (xviii) любого заболевания, в случае которого было установлено, что индивидуум имеет мутацию зародышевой линии или соматическую немолчащую мутацию в NLRP3.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено
30 применение соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном

документе, для применения в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для
5 лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для
10 лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики
15 заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики
20 заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из
25 болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой I, как описано в настоящем документе.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из
30 бронхиальной астмы или ХОБЛ, причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой I, как описано в настоящем документе.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ ингибирования NLRP3, причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой I, как описано в настоящем документе.

Также в варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, как описано в данном документе, произведенные в соответствии с любым из описанных способов.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, и терапевтически инертный носитель.

Аналитические процедуры

NLRP3 и пироптоз

10 Хорошо известно, что активация NLRP3 приводит к клеточному пироптозу, и эта особенность играет важную роль в проявлении клинического заболевания (Yan-gang Liu *et al.*, *Cell Death & Disease*, 2017, 8(2), e2579; Alexander Wree *et al.*, *Hepatology*, 2014, 59(3), 898-910; Alex Baldwin *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59(5), 1691-1710; Ema Ozaki *et al.*, *Journal of Inflammation Research*, 2015, 8, 15-27; Zhen Xie & Gang Zhao, *Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2014, 1(2), 60- 15 65; Mattia Cocco *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 57(24), 10366-10382; T. Satoh *et al.*, *Cell Death & Disease*, 2013, 4, e644). Таким образом, предусматривается, что ингибиторы NLRP3 будут блокировать пироптоз, а также высвобождение провоспалительных цитокинов (например, IL-1 β) из клетки.

20

THP-1 клетки: Культура и получение

THP-1 клетки (ATCC № TIB-202) выращивали в RPMI, содержащем L-глутамин (Gibco, №11835), дополненный 1 mM пируватом натрия (Sigma, №S8636) и пенициллином (100 единиц/мл) / стрептомицин (0,1 мг/мл) (Sigma, №P4333) в 25 10% фетальной бычьей сыворотке (ФБС) (Sigma, №F0804). Клетки пассировали обычным способом и выращивали до конфлюэнтности ($\sim 10^6$ клеток/мл). В день эксперимента THP-1 клетки собирали и ресуспендировали в среде RPMI (без ФБС). Затем клетки подсчитывали и проверяли на жизнеспособность (>90%) трипановым синим (Sigma, №T8154). Выполняли соответствующие разведения для получения 30 концентрации 625000 клеток/мл. К этому разведенному раствору клеток добавляли ЛПС (Sigma, №L4524) с получением конечной аналитической концентрации (FAC) 1 мкг/мл. 40 мкл конечного препарата распределяли аликвотами в каждую лунку 96-луночного планшета. Подготовленный таким образом планшет использовали для скрининга соединений.

35

Анализ пироптоза ТНР-1 клеток

Для скрининга соединений использовали приведенный ниже метод пошагового анализа.

1. Высевали ТНР-1 клетки (25000 клеток/лунка), содержащие 1,0 мкг/мл ЛПС в 40 мкл среды RPMI (без ФБС) в 96-луночные планшеты для клеточных культур с черными стенками и прозрачным дном, покрытые поли-D-лизином (VWR, №734-0317)
2. Добавляли 5мкл соединения (8 точек полулогарифмического разведения, с максимальной дозой 10 мкМ) или носителя (ДМСО 0,1% FACS) в соответствующие лунки
3. Инкубировали в течение 3 ч. при 37°C, 5% CO₂
4. Добавляли во все лунки 5 мкл нигерицина (Sigma, №N7143) (FACS 5мкМ)
5. Инкубировали в течение 1 ч. при 37°C, 5% CO₂
6. В конце инкубационного периода планшеты вращали при 300xg в течение 3 мин. и удаляли супернатант
7. Затем добавляли 50 мкл резазурина (Sigma, №R7017) (FACS 100 мкМ резазурина в среде RPMI без ФБС) и инкубировали планшеты в течение дополнительных 1-2 ч. при 37°C и 5% CO₂
8. Считывали планшеты в ридере Envision при Ex 560 нм и Em 590 нм
9. Данные IC₅₀ аппроксимировали до уравнения нелинейной регрессии (логарифм концентрации ингибитора-переменный наклон, 4 параметра)

Результаты анализа пироптоза представлены в таблице 1 ниже как IC₅₀ ТНР.

Анализ высвобождения IL-1 β в цельной крови человека

Для системной доставки огромное значение имеет способность ингибировать NLRP3, когда соединения присутствуют в кровотоке. По этой причине ингибирующую активность NLRP3 ряда соединений в цельной крови человека исследовали в соответствии с приведенным ниже протоколом.

Цельную кровь человека в пробирках с Li-гепарином получали от здоровых доноров из группы доноров-добровольцев.

1. Помещали 80 мкл цельной крови, содержащей 1 мкг/мл ЛПС в 96-луночный планшет для клеточных культур с прозрачным дном (Corning, №3585)

2. Добавляли 10 мкл соединения (8 точек полулогарифмического разведения с максимальной дозой 10 мкМ) или носителя (ДМСО 0,1% FACS) в соответствующие лунки

3. Инкубировали в течение 3 ч. при 37°C, 5% CO₂

5 4. Добавляли во все лунки 10 мкл нигерицина (Sigma, №7143) (10 мкМ FACS)

5. Инкубировали в течение 1 ч. при 37°C, 5% CO₂

10 6. В конце инкубационного периода планшеты вращали при 300xg в течение 5 мин., чтобы осадить клетки, и удаляли 20 мкл супернатанта и добавляли в 96-луночные планшеты с v-образным дном для анализа IL-1β (примечание: эти планшеты, содержащие супернатанты, можно хранить при -80°C для дальнейшего анализа)

7. IL-1β измеряли в соответствии с протоколом производителя (Perkin Elmer-AlphaLisa IL-1 набор AL220F-5000)

15 8. Данные IC₅₀ аппроксимировали до уравнения нелинейной регрессии (логарифм концентрации ингибитора-переменный наклон, 4 параметра)

Результаты анализа цельной крови человека представлены в таблице 1 ниже как IC₅₀ HWB.

20 Скрининговое исследование hERG

Клетки

25 Линия клеток CHO crelox hERG (ATCC № регистрации PTA-6812, клетки самок китайского хомяка) была создана и проверена в компании Roche. Готовые к использованию замороженные клетки CHO-hERG для экспресс-исследования были криоконсервированы в Evotec (Германия) и их использовали непосредственно в экспериментах.

Экспериментальные растворы

30 Внеклеточный раствор содержит (в мМ): NaCl 150; KCl 4; CaCl₂ 1; MgCl₂ 1; ГЭПЭС 10; pH 7,2-7,4 с NaOH, осмолярность 290-330 мОсм. Внутренний раствор содержит (в мМ): KCl, 10; KF, 100; NaCl, 10; ГЭПЭС, 10; ЭГТК, 20; pH = 7,0-7,4 с KOH, осмолярность 260-300 мОсм.

Электрофизиология

Влияние соединения на параметры K⁺-токов hERG оценивали при 2 концентрациях в по меньшей мере 4 клетках.

Тест hERG выполняли с помощью автоматизированной системы пэтч-кламп
5 SynchroPatch® 384 (Nanion Technologies GmbH, Германия). K⁺ токи измеряли с помощью метода локальной фиксации потенциала в конфигурации целой клетки при 35-37°C.

Клетки удерживали при напряжении покоя -80 мВ и их стимулировали по
10 диаграмме распределения напряжения, показанной на фиг. 1, для активации каналов hERG и проведения выходного потока I_hERG с частотой стимуляции 0,1 Гц (6 уд./мин.)

Анализ данных

15 Амплитуды I_hERG регистрировали в каждой концентрации лекарственного препарата и сравнивали с контрольными значениями носителя (взятыми за 100%) для определения фракционных блоков. Данные концентрация-эффект были подогнаны со следующими соотношениями:

$$I(C) = \frac{100}{1 + (C / IC_{50})^h}$$

где C представляет собой концентрацию,

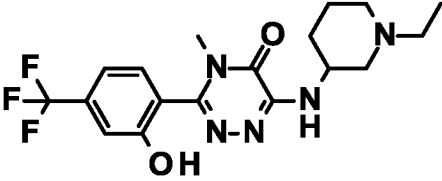
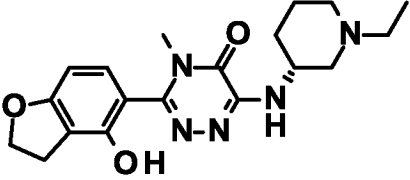
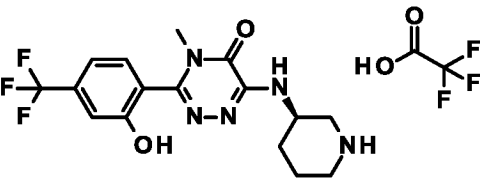
IC₅₀ представляет собой концентрацию, при которой обеспечивается 50% блокирование

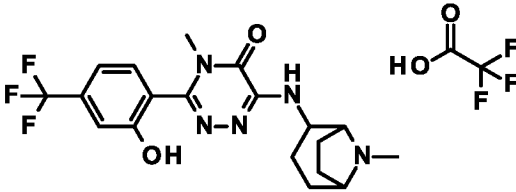
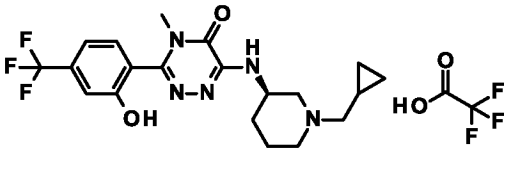
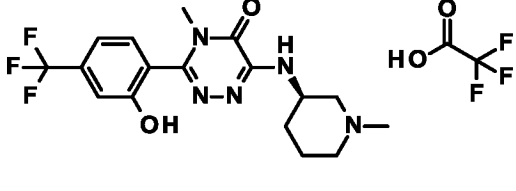
h представляет собой коэффициент Хилла.

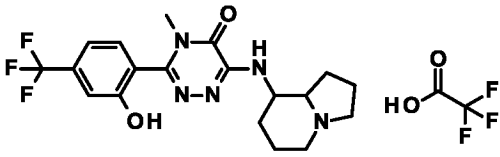
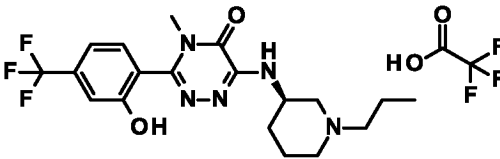
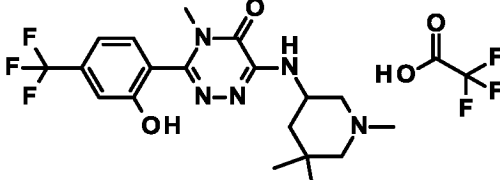
20 Кривые концентрация-эффект были подогнаны с помощью нелинейного регрессионного анализа с использованием пакета EworkBook (ID Business Solutions Ltd, Великобритания). Подбор данных проводили с помощью логистической модели с 4 параметрами (подбор = (A+(B/(1+((x/C)^D))))), где A=0 и B=100).

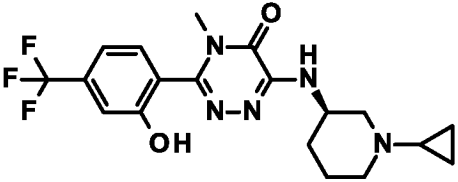
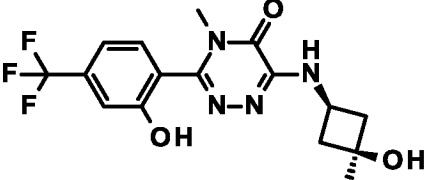
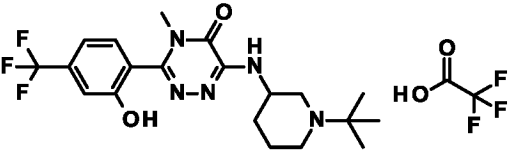
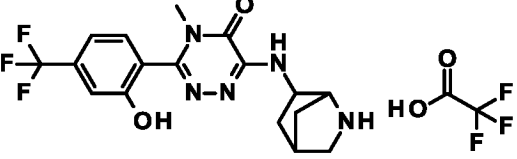
25 **Таблица 1:** Ингибирующая активность NLRP3

При- мер №	Структура	Название	Анализ пи- роптоз а ТНР-	II-1β цель- ной крови

			1 IC50 (нМ)	чело- века Анализ IC50 (нМ)
1		6-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он	44	35
2		6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	4,3	16
3		3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[[(3R)-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота	170	

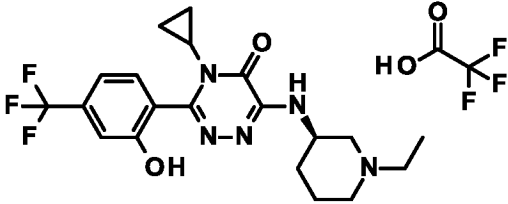
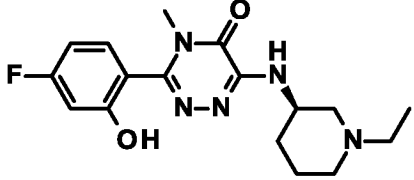
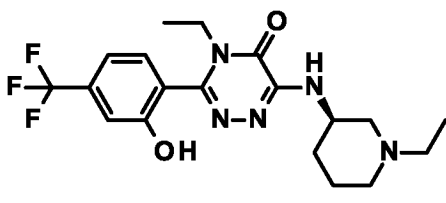
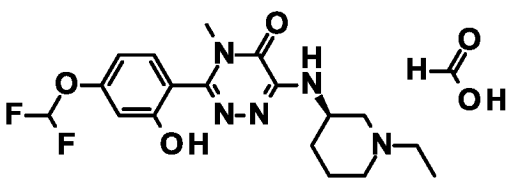
4		3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)амино]-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота	96	120
5		(R)-6-((1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота	88	92
6		(R)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4H)-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота	24	15

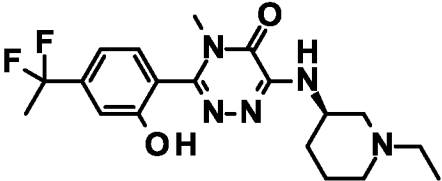
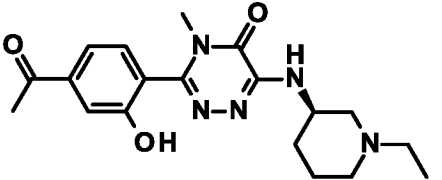
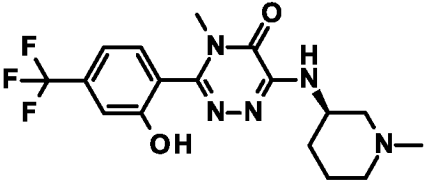
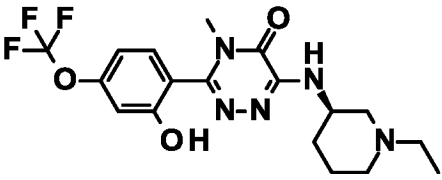
7		6- (1,2,3,5,6,7,8,8a- октагидроиндол изин-8- иламино)-3-[2- гидрокси-4- (трифторметил) фенил]-4-метил- 1,2,4-триазин-5- он; 2,2,2- трифторуксусна я кислота	51	86
8		3-[2-гидрокси-4- (трифторметил) фенил]-4-метил- 6-[[(3R)-1- пропил-3- пиперидил]амин о]-1,2,4-триазин- 5-он; 2,2,2- трифторуксусна я кислота	53	32
9		3-[2-гидрокси-4- (трифторметил) фенил]-4-метил- 6-[(1,5,5- триметил-3- пиперидил)амин о]-1,2,4-триазин- 5-он; 2,2,2- трифторуксусна я кислота	868	

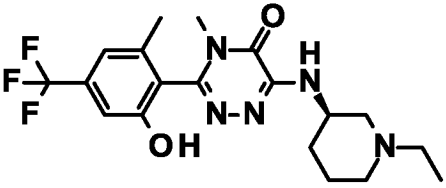
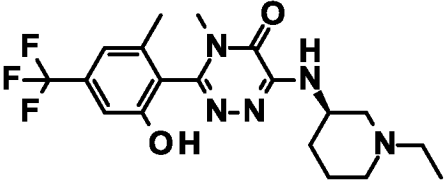
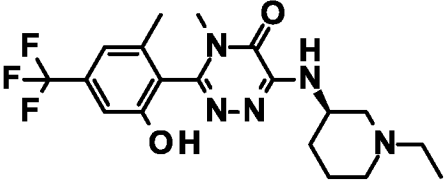
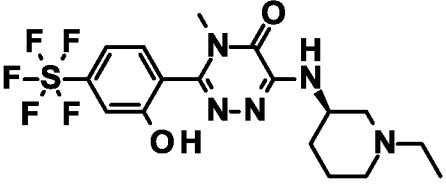
10		(R)-6-((1-циклопропилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он	39	170
11		6-(((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он	391	190
12		6-[(1-трет-бутил-3-пиперидил)амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота		
13		6-(2-азабисцикло[2.2.1]гептан-6-иламино)-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он	>1000	

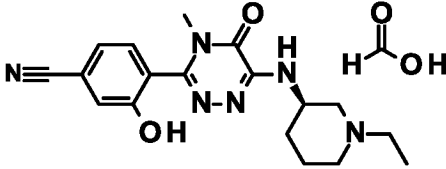
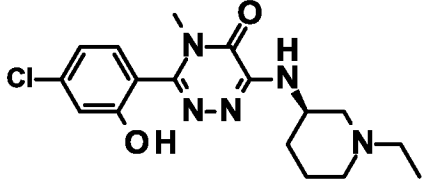
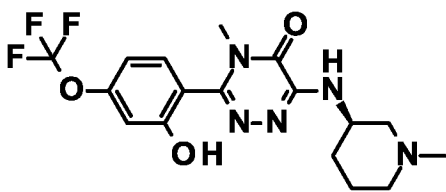
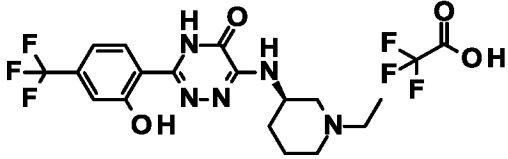
		фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота		
14		6-[[[(3R,5S)-1-этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-1,2,4-триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота	765	
15		6-[[[(3R,5R)-1-этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-1,2,4-триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота	>1000	
16		6-[[[(5S)-5-фтор-1-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-1,2,4-триазин-5-	860	

		он;2,2,2-трифторуксусная кислота		
17		6-[[[(3R)-6,6-диметил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота	683	
18		6-[(3-гидроксифенил)метиламино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота	1,2	8,1
19		6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота	10	9,5

20		4-циклопропил-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота	726	
21		6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-фтор-2-гидроксифенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	58	28
22		4-этил-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-5-он	94	48
23		3-[4-(дифторметокси)-2-гидроксифенил]-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-	8,1	6,5

		триазин-5-он; муравьиная кислота		
24		3-[4-(1,1-дифторэтил)-2-гидроксифенил]-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	106	108
25		3-(4-ацетил-2-гидроксифенил)-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	9,3	15
26		3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-он	10,3	
27		6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	12	14

28		6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амин о]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	13	31
29		(m или n)-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амин о]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	7,8	
30		(n или m)-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амин о]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	751	
31		6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амин о]-3-[2-гидрокси-4-	115	

		(пентафтор-λ6-сульфанил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он		
32		4-[6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-5-оксо-1,2,4-триазин-3-ил]-3-гидроксибензонитрил; муравьиная кислота	809	
33		3-(4-хлор-2-гидроксифенил)-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	5,9	5,9
34		3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-6-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-он	13,1	35,2
35		6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4Н-1,2,4-	459	

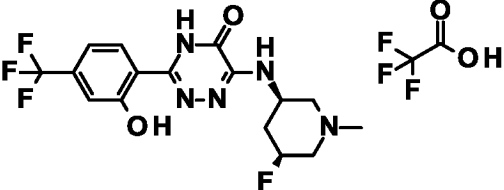
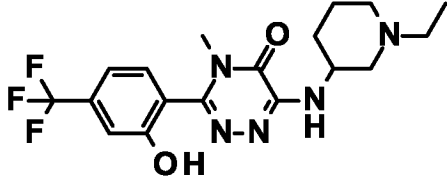
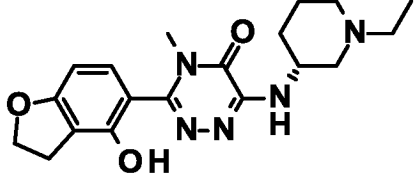
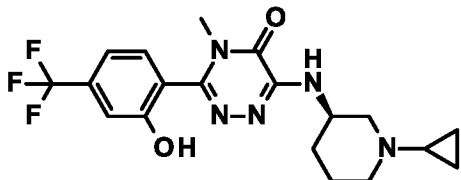
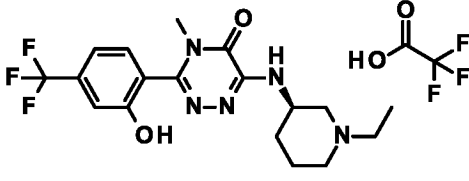
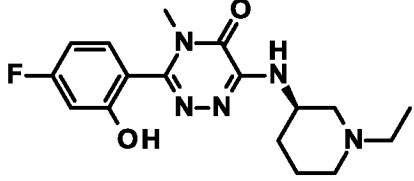
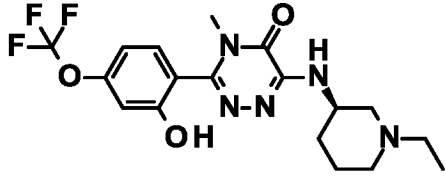
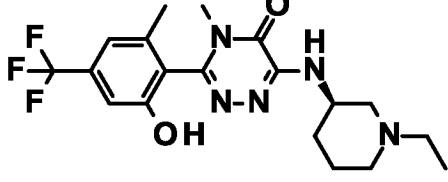
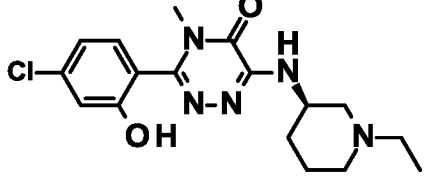
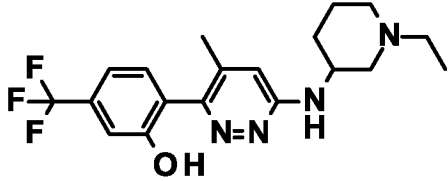
		<p>триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота</p>		
36		<p>6-[[[(3R,5S)-1-этил-5-фтор-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4Н-1,2,4-триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота</p>	>1000	

Таблица 2: Ингибирующая активность NLRP3

Пример №	Структура	Название	Анализ IC50 hERG (мкМ)
1		6-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он	>20 мкМ
2		6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	>20 мкМ
10		(R)-6-((1-циклопропилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он	>20 мкМ
19		6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота	>20 мкМ

21		6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-фтор-2-гидроксифенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	>20 мкМ
27		6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	>20 мкМ
28		6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	>20 мкМ
33		3-(4-хлор-2-гидроксифенил)-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	>20 мкМ
RE-A*		2-[6-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-4-метилпиридазин-3-ил]-5-(трифторметил)фенол	1,2 мкМ

* RE-A синтезировали по аналогии с описанным в WO20200234715.

Настоящее изобретение будет проиллюстрировано далее следующими примерами, которые не имеют ограничивающего характера.

Если препаративные примеры получают в виде смеси энантиомеров, чистые энантиомеры можно получать с помощью способов, описанных в данном документе, или с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, таких как, например, хиральная хроматография или кристаллизация.

Экспериментальные методы

10

Сокращения:

EtOAc	этилацетат
ТФК	трифторуксусная кислота
ДХМ	дихлорметан
ТГФ	тетрагидрофуран
АЦН	ацетонитрил
ПЭ	петролейный эфир
ТЭА	триэтиламин
ДИЭА, ДИПЭА	диизопропилэтиламин
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
ЭДКИ	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
НОВt	гидроксibenзотриазол
Преп-ВЭЖХ	препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
MeOH	метанол
экв.	эквивалент
водн.	водная фаза

Аналитические методы

Спектры ЯМР получали на спектрометрах Bruker 400 МГц с помощью ICON-NMR под контролем программы TopSpin. Спектры измеряли при 298 К, если не указано иное, и сравнивали их с резонансом растворителя.

Методы ЖХ-МС:

Метод 1: Использование SHIMADZU LCMS-2020, Agilent 1200 LC/G1956A MSD и Agilent 1200\G6110A, Agilent 1200 LC и Agilent 6110 MSD. Подвижная фаза: А: 0,038% ТФК в воде (об./об.); В: 0,019% ТФК в ацетонитриле (об./об.). Колонка: Kinetex EVO C₁₈ 2,1 × 30 мм, 5 мкм.

5 Метод 2: Использование SHIMADZU LCMS-2020, Agilent 1200 LC/G1956A MSD и Agilent 1200\G6110A, Agilent 1200 LC и Agilent 6110 MSD. Подвижная фаза: А: 0,025% NH₃·H₂O в воде (об./об.); В: Ацетонитрил: Колонка: Kinetex EVO C₁₈ 2,1X30 мм, 5 мкм.

10 Метод очистки (пример 1; шаг К)

Автоматизированную обращенно-фазовую колоночную хроматографию проводили с помощью системы Gilson GX-281, управляемой насосным модулем Gilson-322, блоком детектирования УФ-фотометра Gilson-156 и коллектором фракций Gilson-281.

15 Phenomenex Gemini: 150мм*25мм*5мкм

pH (вода(10 мМ NH₄HCO₃)-АЦН): 7-8

Средний размер частиц: 5 мкм

Перед использованием колонку кондиционировали 100% MeCN (2 мин.), затем доводили до 1% MeCN (за 0,8 мин). Скорость потока = 28 мл/мин.

20 Цикл разделения:

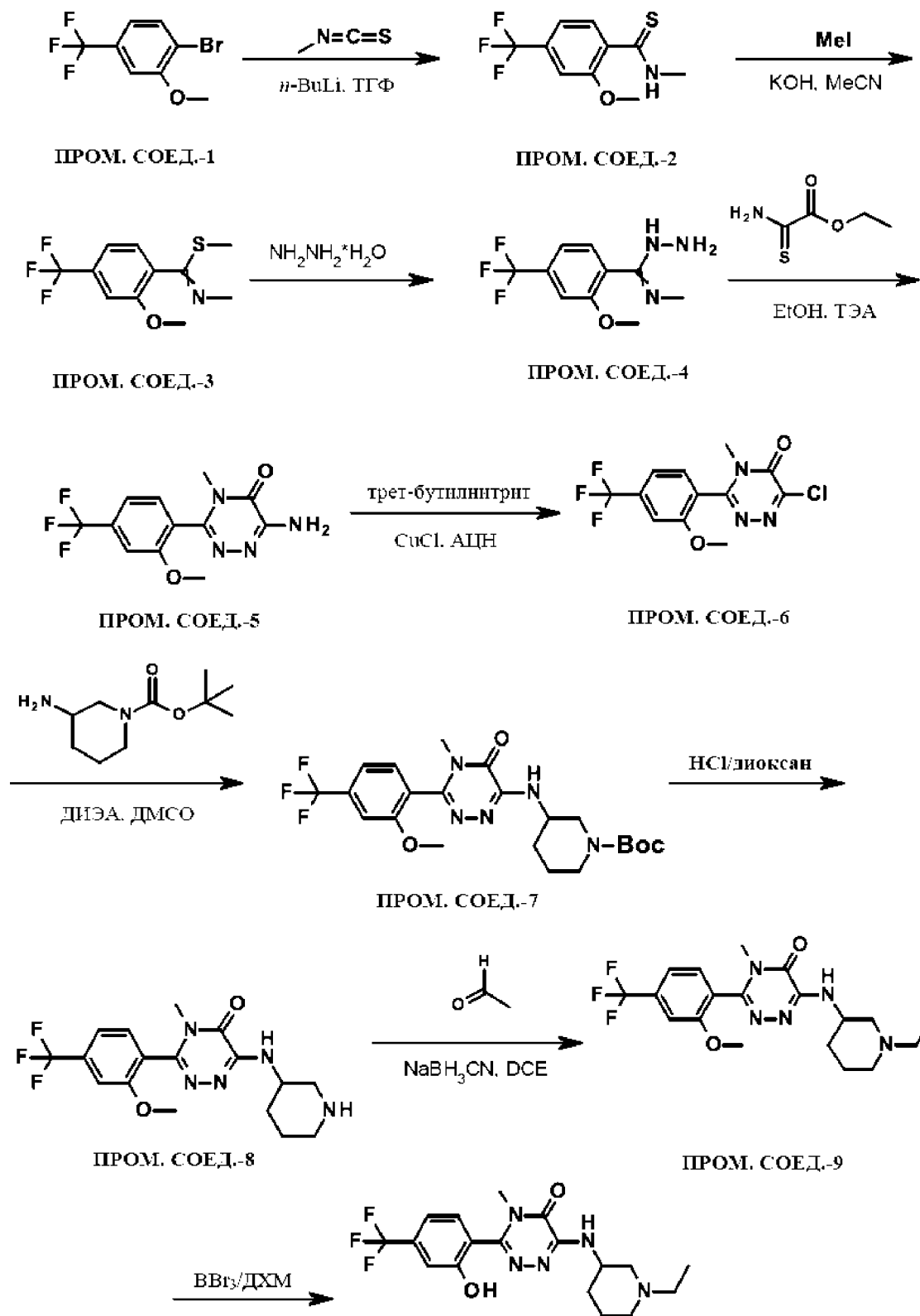
Время (мин.)	А: вода(10 мМ NH ₄ HCO ₃)	В: MeCN
0	68%	32%
1,0	68%	32%
10,0	38%	62%
10,2	0%	100%
12,0	0%	100%
12,2	95%	5%
13,0	95%	5%

Длина волны детектирования: 220 и 254 нм. Перед каждым новым запуском картридж очищали методом кондиционирования.

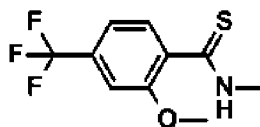
25 Примеры

Все примеры и промежуточные соединения получали в атмосфере азота, если не указано иное.

Пример 1: 6-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он



Пример 1

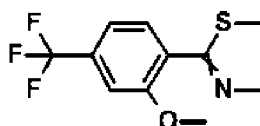
Шаг А: 2-Метокси-N-метил-4-(трифторметил)бензотиоамид

ПРОМ. СОЕД.-2

К смеси 1-бром-2-метокси-4-(трифторметил)бензола (5,0 г, 19,6 ммоль, 1 экв.) по каплям добавляли n-BuLi в ТГФ (10,2 мл, 25,5 ммоль, 1,3 экв.) при -70°C в атмосфере N₂ и перемешивали в течение 10 мин., затем добавляли метилизотиоцианат (2150 мг, 29,4 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали в течение 1 часа при 25°C. ТСХ (ПЭ/EtOAc=3:1) демонстрировала завершение реакции. Смесь гасили водой (10 мл) и водный слой дважды экстрагировали EtOAc (100 мл).
 10 Объединенные органические слои промывали водным раствором 50 мл воды и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент ПЭ: EtOAc = от 100:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, выход 20,5%) в виде черного масла.

ЖХМС: m/z 249,9 (M+H)⁺ (ЭС⁺).

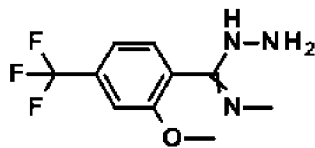
15 Шаг Б: Метил 2-метокси-N-метил-4-(трифторметил)бензолкарбокситиоат



ПРОМ. СОЕД.-3

К 2-метокси-N-метил-4-(трифторметил)бензолкарботиоамиду (3,3 г, 11,3 ммоль, 1 экв.) в MeCN (20 мл) последовательно добавляли КОН (694 мг, 12,4 ммоль, 1,1 экв.) и MeI (1,6 г, 11,3 ммоль, 1 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 50°C. Смесь выливали в смесь льда и воды (масс./масс. = 1/1) (10 мл) и перемешивали в течение 1 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc (100 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали
 25 соевым раствором (50 мл), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ/EtOAc =3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход 40%) в виде черного масла.

ЖХМС: m/z 263,8 (M+H)⁺ (ЭС⁺).

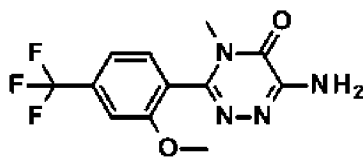
Шаг В: N-Амино-2-метокси-N'-метил-4-(трифторметил)бензамидин

ПРОМ. СОЕД.-4

К смеси гидрата гидразина (1,4 г, 26,6 ммоль, 10 экв.) в EtOH (2 мл) по
 5 каплям добавляли раствор метил 2-метокси-N-метил-4-
 (трифторметил)бензолкарбоксимидотиоата (700 мг, 2,7 ммоль, 1 экв.) в EtOH (1 мл)
 при 70°C в атмосфере N₂ и перемешивали в течение 2 часов при 70°C. Смесь
 выливали в смесь льда и воды (масс./масс. = 1/1) (10 мл) и перемешивали в течение
 5 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл*2). Объединенную
 10 органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл*2), сушили с помощью
 безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный
 продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (в условиях
 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, выход 45%) в
 виде белого твердого вещества.

15 ЖХМС: m/z 248,1 (M+H)⁺ (ЭС⁺).

Шаг Г: 6-Амино-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-
 триазин-5(4H)-он

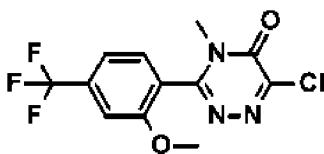


ПРОМ. СОЕД.-5

20 Смесь N-амино-2-метокси-N'-метил-4-(трифторметил)бензамидина (290 мг,
 1,2 ммоль, 1 экв.), ТЭА (237 мг, 2,4 ммоль, 2 экв.) и этилтиооксамата (234 мг, 1,8
 ммоль, 1,5 экв.) в EtOH (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Смесь
 фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт
 очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (в условиях 0,1% ТФК) с
 25 получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 43%) в виде светло-
 желтого твердого вещества.

ЖХМС: m/z 300,9 (M+H)⁺ (ЭС⁺).

Шаг Д: 6-Хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он

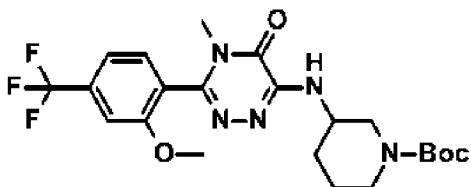


ПРОМ. СОЕД.-6

Смесь 6-амино-3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она (100 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутилнитрита (69 мг, 0,67 ммоль, 2 экв.), CuCl (66 мг, 0,67 ммоль, 2 экв.) в АЦН (3 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Смесь выливали в смесь льда и воды (масс./масс. = 1/1) (5 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл*2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ/EtOAc=1/1) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: m/z 320,0 (M+H)⁺ (ЭС⁺).

Шаг Е: Трет-бутил 3-[[3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-оксо-1,2,4-триазин-6-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

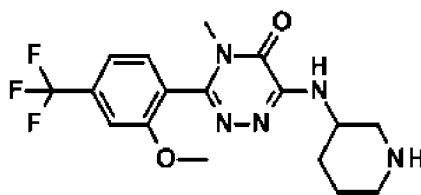


ПРОМ. СОЕД.-7

К смеси 6-хлор-3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она (40 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилат (214 мг, 1,1 ммоль, 10 экв.) добавляли ДИЭА (276 мг, 2,14 ммоль, 20 экв.) в ДМСО (1 мл) и реакцию перемешивали при 60°C в течение 16 часов. После этого смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (в условиях 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: m/z 484,1 (M+H)⁺ (ЭС⁺).

Шаг Ж: 3-[2-Метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-(3-пиперидиламино)-1,2,4-триазин-5(4Н)-он

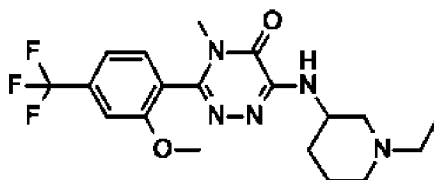


ПРОМ. СОЕД.-8

5 Смесь трет-бутил 3-[[3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-оксо-1,2,4-триазин-6-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) и смесь HCl/диоксан (1,0 мл, 4 ммоль, 48 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После этого смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (в условиях 0,1% HCl) с
10 получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (соль HCl, 30 мг, выход 72%).

ЖХМС: m/z 384,0 (M+H)⁺ (ЭС⁺).

Шаг И: 6-[(1-Этил-3-пиперидил)амино]-3-[2-метокси-4-
15 (трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он



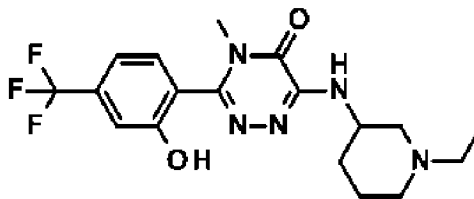
ПРОМ. СОЕД.-9

Смесь 3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-(3-пиперидиламино)-1,2,4-триазин-5-она гидрохлорида (30 мг, 0,07 ммоль, 1 экв.) и ацетальдегида (0,05 мл, 0,36 ммоль, 5 экв.), NaOAc (29 мг, 0,36 ммоль, 5 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа, затем добавляли NaBH₃CN (23 мг, 0,36 ммоль, 5 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 1 часа.
20

Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (в условиях 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого
25 твердого вещества (соль ТФК, 30 мг, выход 72%).

ЖХМС: m/z 412,0 (M+H)⁺ (ЭС⁺).

Шаг _____ К: 6-[(1-Этил-3-пиперидил)амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он



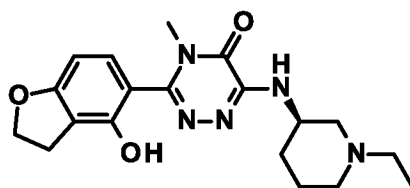
Пример 1

5

Смесь трибромида бора (143 мг, 0,57 ммоль, 10 экв.) и смесь 6-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота (30,0 мг, 0,06 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) перемешивали при -70°C в течение 2 часов. После этого рН доводили до рН~8 добавлением $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$, затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм, вода (10 мМ NH_4HCO_3)-АЦН, В%: 32%-62%, 10 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,03 ммоль, выход 43%) в виде белого твердого вещества.

15 ЖХМС: m/z 398,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ЭС^+).

Пример 2: 6-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-он



20 Шаг А: 6-Бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метил-1,2,4-триазин-3,5-дион
6-Бром-4-метил-2H-1,2,4-триазин-3,5-дион (13,8 г, 63,1 ммоль, 1,0 экв.) и карбонат калия (4,84 г, 31,5 ммоль, 0,50 экв.) суспендировали в сухом ДМФА (125 мл) и добавляли 4-метоксибензилхлорид (10,3 мл, 75,7 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч.
25 Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали 10 масс.% водным LiCl (2 x 30 мл), сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (колонка 330

г, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (15,9 г, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,33-7,25 (м, 2H), 6,97-6,89 (м, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,20 (с, 3H).

5 Шаг Б: 6-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метил-1,2,4-триазин-3,5-дион

 (*(3R)*-1-этилпиперидин-3-амин (6,0 г, 46,9 ммоль, 1,53 экв.) и 6-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метил-1,2,4-триазин-3,5-дион (10 г, 30,7 ммоль, 1,0 экв.) и карбонат цезия (20 г, 61,3 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в ДМСО (125 мл) и смесь
10 дегазировали (N_2) в течение 5 мин. Реакционный сосуд вакуумировали и снова заполняли N_2 (3х), затем добавляли (*rac*)-BINAP Pd G3 (1 г, 1,01 ммоль, 0,030 экв.) и реакционную смесь помещали в атмосферу N_2 , затем перемешивали при 95°C в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (500 мл) и водой (500 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором (3 x 300 мл),
15 сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Полученный в результате остаток очищали хроматографией на силикагеле (колонка 220 г, 0-7% (0,7 н. аммиак в MeOH) в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (10,4 г, выход 86%) в виде оранжевого масла. ЖХМС m/z 374,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

20 Шаг В: 6-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-2H-1,2,4-триазин-3,5-дион; соль трифторметансульфоновой кислоты

 6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метил-1,2,4-триазин-3,5-дион (10,4 г, 25,1 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (75 мл). К
25 реакционной смеси добавляли трифторметансульфоновую кислоту (3,33 мл, 37,7 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли дополнительную порцию трифторметансульфоновой кислоты (3,33 мл, 37,7 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и
30 полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (колонка 220 г, 0-10% (0,7 н. аммиак в MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (17,04 г, выход 84%) в виде желтого масла. ЖХМС m/z 254,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Шаг Г: 3-Хлор-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-
35 5-он

6-[[$(3R)$ -1-Этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-2*H*-1,2,4-триазин-3,5-дион; соль трифторметансульфоновой кислоты (17,04 г, 21,1 ммоль, 1 экв.) растворяли в оксихлориде фосфора (75,0 мл, 804,6 ммоль, 38,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 72 ч.

5 Аликвоту реакционной смеси объемом 15 мл концентрировали *in vacuo* и полученный остаток разбавляли EtOAc (200 мл), промывали смесью солевой раствор: насыщенный водный раствор NaHCO₃ 1:1 (200 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу обратно экстрагировали EtOAc (200 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением
10 указанного в заголовке соединения (1,03 г, выход 17%) в виде коричневого масла. Оставшуюся реакционную смесь подвергали тем же условиям обработки, пропорционально масштабировали и получали указанное в заголовке соединение (5,06 г, выход 79%) в виде коричневого масла. ЖХМС *m/z* 274,4 ([³⁷Cl]M+H)⁺, ИЭР пол.

15 Шаг А`: 5-Бром-2,3-дигидробензофуран-4-ол

К раствору 2,3-дигидробензофуран-4-ола (CAS № 144822-82-2, 2,00 г, 14,7 ммоль, 1 экв.) в метаноле (40 мл) добавляли трибромид пиридина (4,70 г, 14,7 ммоль, 1 экв.) при -40°C. Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 часа, затем нагревали до 20°C и перемешивали в течение 16 часов. После
20 завершения реакции реакционную смесь растворяли в EtOAc (100 мл). Органический слой промывали 1 н. хлористоводородной кислотой (100 мл x 2), затем соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ: EtOAc = от 15:1 до
25 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,90 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* 212,8 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Шаг _____ Б`: 2-[(5-Бром-2,3-дигидробензофуран-4-ил)оксиметокси]этилтриметилсилан

К раствору 5-бром-2,3-дигидробензофуран-4-ола (пример 7, шаг А) (1,00 г, 4,65 ммоль, 1,0 экв.) в АЦН (20 мл) добавляли K₂CO₃ (1,29 г, 9,3 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа и к смеси по каплям добавляли 2-
30 (триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,99 мл, 5,58 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. ТСХ (ПЭ: EtOAc = 10:1) демонстрировала, что исходный материал израсходован и образовалось другое
35 основное пятно. Смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3).

Органическую фазу промывали соевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ: EtOAc = от 20:1 до 15:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г, выход 81%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7,30 (д, 1H), 6,49 (д, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,54 (т, 2H), 3,87 - 3,74 (м, 2H), 3,32 - 3,26 (м, 2H), 0,94 - 0,86 (м, 2H), -0,01 - -0,05 (м, 9H).

Шаг В` : Триметил-[2-[[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил]оксиметокси]этил]силан

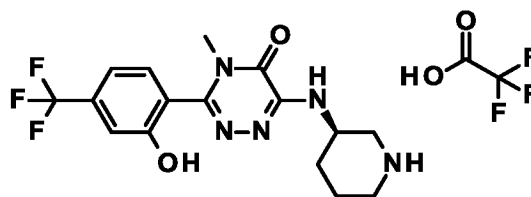
10 К раствору 2-[(5-бром-2,3-дигидробензофуран-4-ил)оксиметокси]этилтриметилсилана (1,20 г, 3,48 ммоль, 1,0 экв.) в изопропилацетате (20 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (1,06 г, 4,17 ммоль, 1,2 экв), безводный AcOK (0,75 г, 7,65 ммоль, 2,2 экв), Xphos (166 мг, 0,350 ммоль, 0,100 экв) и XPhos Pd G3 (295 мг, 0,350 ммоль, 0,100 экв). Смесь трижды
15 дегазировали N₂ и перемешивали при 80°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ: EtOAc = 20:1) демонстрировала, что исходный материал израсходован и обнаружено одно новое пятно. Смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органическую фазу промывали соевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при
20 пониженном давлении. Остаток сначала очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ: EtOAc = от 80:1 до 50:1) с последующей обращенно-фазовой флэш-хроматографией (CombiFlash водный раствор 0,1% NH₃.H₂O-АЦН) и последующей лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (288,3 мг, выход 20%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: m/z 393,1 [M+H]⁺, ИЭР
25 пол.

Шаг _____ Д: 6-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-он

30 3-Хлор-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он (160 мг, 0,530 ммоль, 1,0 экв.) (пример 2, шаг Г), триметил-[2-[[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил]оксиметокси]этил]силан (208 мг, 0,530 ммоль, 1,0 экв.) (пример 2, шаг В`) и насыщ. водн. Na₂CO₃ (0,75 мл) суспендировали в 1,4-диоксане (4 мл) и реакционную смесь барботировали N₂,
35 затем вакуумировали и снова заполняли N₂ (3 x). Добавляли XPhos Pd G3 (45 мг,

0,050 ммоль, 0,10 экв.) и реакционную смесь помещали в атмосферу N₂, затем перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали смесью вода:солевой раствор 1:1 (50 мл). Органическую фазу фильтровали через Celite® и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (колонка 24 г, 0-10% (0,7 н. NH₃ в MeOH)/ДХМ) с получением защищенного SEM продукта. Его растворяли в ДХМ (6 мл) и ТФК (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч., а затем концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в MeOH (4 мл) и добавляли этилендиамин (1 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в 5 мл ДМСО, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (устройство управления отбором проб Waters 2767, бинарный градиентный модуль Waters 2545, органайзер Waters Systems Fluidics, насос Waters 515 ACD, подпиточный насос Waters 515, детектор с фотодиодной матрицей Waters 2998, Waters QDa) на препаративной колонке Waters X-Select CSH C₁₈ ODB, 130 Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл мин⁻¹, элюируя градиентом 0,1% муравьиной кислоты в смеси вода-MeCN в течение 12,5 мин. с использованием ультрафиолетового излучения на всех длинах волн с помощью детектора PDA, а также QDA и ELS. Насос для разбавления в колонке подает 2 мл мин⁻¹ метанола в течение всего способа, что включено в приведенные ниже процентные содержания MeCN. Информация о градиенте: 0,0-0,5 мин., 5% MeCN; 0,5-10,5 мин., увеличенный от 5% MeCN до 15% MeCN; 10,5-10,6 мин., увеличенный от 15% MeCN до 100% MeCN; 10,6-12,5 мин., выдержанный при 100% MeCN. Получали указанное в заголовке соединение (47 мг, выход 23%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z 372,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 3: 3-[2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[3R]-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота



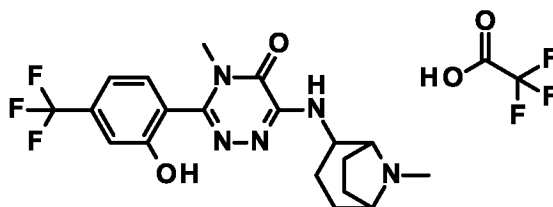
Шаг А: трет-Бутил-(R)-3-((3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 1, шаг Д*) (50,0 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (0,5 мл) добавляли ДИЭА (2,03 г, 1,56 ммоль, 10,0 экв.) и трет-бутил (R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (1,57 г, 0,78 ммоль, 5,0 экв.), затем реакционную смесь перемешивали при 100 С в течение 2 часов в устройстве для микроволновой обработки. Вышеуказанную реакционную смесь разбавляли ДМФА (2 мл), а затем очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN). Наконец, элюент лиофилизирован с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 484,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

15 Шаг Б: 3-[2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[3R)-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

К раствору трет-бутил (R)-3-((3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (*пример 3, шаг А*) (40,0 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ВВг₃ (0,2 мл) при -40°С, затем реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 1 ч. в атмосфере азота. Вышеуказанную реакционную смесь гасили водой (0,5 мл), рН доводили до 8 с помощью NH₃·H₂O, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (2 мл), а затем очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN). Элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (38,1 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 370,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

30 Пример 4: 3-[2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)амино]-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг А: трет-Бутил-(1R,2R,5R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

5 К раствору бензилового спирта (1,91 г, 17,6 ммоль, 5,0 экв.) в толуоле (54 мл) добавляли ТЭА (7,12 г, 7,05 ммоль, 2,0 экв.) и DPPA (1,07 г, 3,88 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов, а затем добавляли коммерчески доступный 8-(1,1-диметилэтил)8-азабицикло[3.2.1]октан-2,8-дикарбоксилат (CAS № 1366053-52-2, 900 мг, 3,53 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали при 70°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Вышеуказанный реакционный раствор разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением необходимого указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 71%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 1): m/z 359,2 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Шаг Б: Бензил ((1R,2R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамат

20 К раствору вышеупомянутого трет-бутил-(1R,2R,5R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (пример 4, шаг А) (800 мг, 2,22 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФК (16,0 мл, 208 ммоль, 93,6 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, а затем ее концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (800 мг, выход 96%) в виде желтой камеди. ЖХ-МС (метод 1): m/z 261,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: Бензил ((1R,2R,5R)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамат

30 К раствору вышеупомянутого бензил ((1R,2R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамата (пример 4, шаг Б) (800,0 мг, 2,14 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (16 мл) добавляли ТЭА (0,6 мл, 4,27 ммоль, 2,0 экв.), уксусную кислоту (513,3 мг, 8,55 ммоль, 4,0 экв.), молекулярное сито 4 Å (400 мг) и формальдегид (1734,50 мг, 37%

масс./масс. в воде, 21,4 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа, а затем добавляли цианоборгидрид натрия (402,9 мг, 6,41 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, затем гасили водой (0,2 мл) и разбавляли MeOH (5 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% NH₃·H₂O в смеси вода/MeCN), затем элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 275,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.)

10

Шаг Г: (1R,2R,5R)-8-Метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-амин

К раствору вышеупомянутого бензил (8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамата (*пример 4, шаг В*) (200 мг, 0,73 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (40,0 мг), затем реакционную смесь трижды дегазировали и продували водородом, и перемешивали при 20°C в течение 2 часов в атмосфере водорода (760 мм рт. ст.). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 98%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 141,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

20

Шаг Д: 3-[2-Метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил]амино]-1,2,4-триазин-5-он

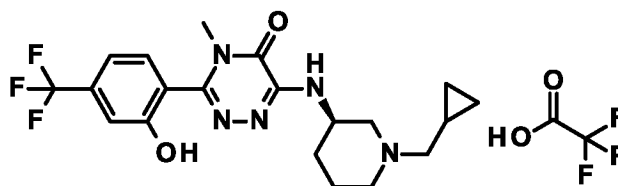
К раствору вышеупомянутого 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 1, шаг Д*) (50,0 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (0,1 мл) добавляли ДИЭА (100,0 мг, 0,77 ммоль, 4,92 экв.) и вышеупомянутый 8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-амин (*пример 4, шаг В*) (50,0 мг, 0,36 ммоль, 2,28 экв.). Смесь перемешивали при 130°C в течение 2 часов в условиях микроволнового облучения. Реакционную смесь разбавляли ДМФА (2 мл), фильтровали и фильтрат очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода-MeCN), затем элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, выход 7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 424,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

30

Шаг Е: 3-[2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[*(2R)*-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил]амино]-1,2,4-триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота

К раствору 6-((8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (*пример 4, шаг Д*) (5,0 мг, 0,01 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (1 мл) добавляли порциями VBr_3 (50,0 мг, 0,2 ммоль, 16,94 экв.) при -40°C , затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Затем смесь гасили водой (0,5 мл), pH доводили до 8 с помощью $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, растворяли в MeOH (1 мл), затем очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C_{18} , 0,1% ТФК в смеси вода/ MeCN). Элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (1,21 мг, выход 18%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 1): m/z 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Пример 5: (*R*)-6-((1-(Циклопропилметил)пиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он;2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг А: *трет*-Бутил (*R*)-(1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)карбамат

К смеси коммерчески доступного *трет*-бутил (*R*)-пиперидин-3-илкарбамата (CAS № 309956-78-3, 1,0 г, 4,99 ммоль, 1,0 экв.), (бромметил)циклопропана (0,48 мл, 4,99 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (7,58 г, 5,49 ммоль, 1,1 экв.) при 25°C , реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов в атмосфере N_2 . ЖХ-МС демонстрировала обнаружение необходимой массы. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C_{18} , в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/ MeCN); элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 24%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 255,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Шаг Б: (R)-1-(Циклопропилметил)пиперидин-3-амин

К смеси вышеуказанного *трет*-бутил *N*-[(3*R*)-1-(циклопропилметил)-3-пиперидил]карбамата (*пример 5, шаг А*) (150 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли другой раствор HCl в EtOAc (2,0 мл, 8,0 ммоль, 4 М, 13,6 экв.) при 25°C, реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, затем растворяли в воде (5 мл), доводили до pH~8 с помощью насыщ. раствора Na₂CO₃. Раствор лиофилизировали, а затем растирали с ДХМ (30 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 77%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,22 - 3,20 (м, 1H), 3,08 - 2,95 (м, 1H), 2,85 - 2,90 (м, 1H), 2,33 - 2,31 (м, 2H), 2,24 - 2,22 (м, 1H), 2,02 - 1,98 (м, 1H), 1,78 - 1,88 (м, 1H), 1,75 - 1,73 (м, 1H), 1,66 - 1,54 (м, 1H), 1,27 - 1,24 (м, 1H), 0,90 - 0,80 (м, 1H), 0,57 - 0,50 (м, 2H), 0,15 - 0,14 (м, 2H).

Шаг В: (R)-6-((1-(Циклопропилметил)пиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он

К смеси вышеупомянутого 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 1, шаг Д*) (30,0 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв) и (R)-1-(циклопропилметил)пиперидин-3-амина (*пример 5, шаг Б*) (70,0 мг, 0,45 ммоль, 4,84 экв) в NMP (1 мл) добавляли ДИЭА (60,6 мг, 0,47 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов в атмосфере азота. ЖХ-МС демонстрировала обнаружение необходимой массы. Смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN), элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 73%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 438,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: (R)-6-((1-(Циклопропилметил)пиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

К смеси вышеупомянутых (R)-6-((1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она

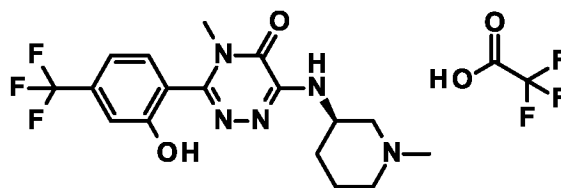
(*пример 5, шаг B*) (30,0 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) порциями добавляли трибромид бора (687,2 мг, 2,74 ммоль, 40,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 10 минут, затем перемешивали при 25°C в течение 50 минут. ЖХ-МС демонстрировала обнаружение необходимой массы.

5 Смесь доводили до pH ~7 с помощью NH₃·H₂O, затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN); элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (5,67 мг, выход 13%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 423,9

10 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 6: (R)-3-(2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4H)-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

15



Шаг А: (R)-3-(2-Метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4H)-он

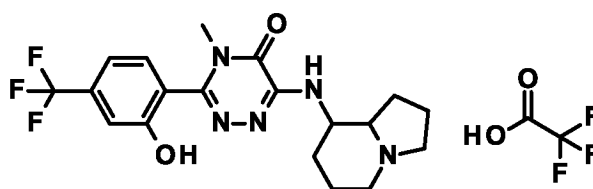
20 К смеси 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 1, шаг Д*) (40,0 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв) и ((R)-1-метилпиперидин-3-амина (71,4 мг, 0,63 ммоль, 5 экв) в NMP (1 мл) добавляли ДИЭА (80,86 мг, 0,63 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали

25 обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN), затем фракцию лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 398,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

30 Шаг Б: (R)-3-(2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4H)-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

Смесь вышеупомянутых (*R*)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (*пример 6, шаг А*) (30,0 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) и трибромида бора (189,12 мг, 0,75 ммоль, 10,0 экв.) в ДХМ (1 мл) перемешивали при -60°C в течение 10 минут, затем перемешивали при 5 25°C в течение 50 минут. Смесь доводили до pH~7 с помощью NH₃·H₂O, затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN), затем элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта (5,48 мг, выход 14%) в виде желтого твердого 10 вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 384,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 7: 6-(1,2,3,5,6,7,8,8а-Октагидроиндолизин-8-иламино)-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота



15

Шаг А: 6,7-Дигидроиндолизин-8(5*H*)-она оксим

К раствору коммерчески доступного 6,7-дигидроиндолизин-8(5*H*)-она (CAS № 54906-44-4, 400,0 мг, 2,96 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (6 мл) и воде (2 мл) добавляли гидросиламина гидрохлорид (617 мг, 8,88 ммоль, 3,0 экв.) и NaOAc·3H₂O (1,21 г, 8,88 ммоль, 3,0 экв.), затем перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Вышеуказанный реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и образовывалось большое количество твердого вещества, затем фильтровали и твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением 20 указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 151,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

25

Шаг Б: Октагидроиндолизин-8-амин

К раствору вышеупомянутого 6,7-дигидроиндолизин-8(5*H*)-она оксима (*пример 7, шаг А*) (300 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (100,0 мг) и концентрированную HCl (1,97 г, 2,0 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали и трижды продували водородом, а затем перемешивали при 30

20°C в течение 12 часов в атмосфере водорода (760 мм рт. ст.). Вышеуказанную реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH (20 мл), pH доводили до 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем раствор лиофилизировали с получением желтого твердого вещества, которое растирали со смесью ДХМ (20 мл) и MeOH (2 мл) и, наконец, фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 71%) в виде черного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 3,79 - 3,51 (м, 3H), 3,46 - 3,36 (м, 1H), 3,26 - 3,01 (м, 2H), 2,57 - 2,41 (м, 1H), 2,37 - 2,28 (м, 1H), 2,25 - 2,09 (м, 3H), 2,08 - 1,93 (м, 2H), 1,90 - 1,70 (м, 1H).

Шаг В: 3-(2-Метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((октагидроиндолизин-8-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4H)-он

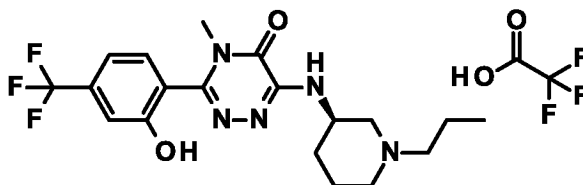
К раствору указанного выше 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 1, шаг Д*) (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) и указанного выше октагидроиндолизин-8-амина (*пример 7, шаг Б*) (132 мг, 0,94 ммоль, 3,0 экв.) в NMP (0,5 мл) добавляли ДИЭА (406,7 мг, 3,13 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов в условиях микроволнового облучения. Вышеуказанную реакционную смесь разбавляли ДМФА (2 мл), фильтровали и фильтрат очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% ТФК в смеси вода-MeCN), затем элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 44,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 424,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 6-(1,2,3,5,6,7,8,8a-Октагидроиндолизин-8-иламино)-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

К раствору вышеуказанного 3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((октагидроиндолизин-8-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 7, шаг В*) (30,0 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли по каплям ВВг₃ (88,7 мг, 0,35 ммоль, 5,0 экв.) при -40°C, затем перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Вышеуказанную реакционную смесь гасили водой (0,5 мл). pH доводили до 8 с помощью NH₃·H₂O, растворяли в MeOH (1 мл), затем очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN). После этого элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (8,74

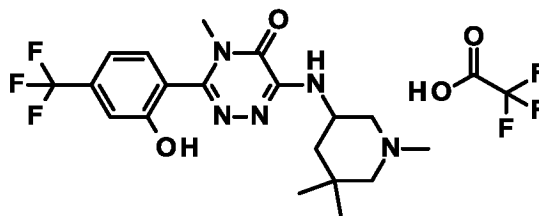
мг, выход 22%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 1): m/z 410,0 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 8: 3-[2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[*(3R)*-1-пропил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота



К раствору (*R*)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-(пиперидин-3-иламино)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (*пример 3, шаг B*) (15,0 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (1 мл) добавляли ДИЭА (8,01 мг, 0,06 ммоль, 2,0 экв.), а затем добавляли по каплям 1-бромпропан (38,2 мг, 0,31 ммоль), 10,0 экв.) при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла, которое очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Synergi Polar-RP 100*25 мм*4 мкм; условия: вода (ТФК)-MeCN), затем элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (3,96 мг, выход 23%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 1): m/z 411,9 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 9: 3-[2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[(1,5,5-триметил-3-пиперидил)амино]-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг A: *трет*-Бутил 5-((3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)амино)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат

К раствору вышеуказанного 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 1, шаг Д*) (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) и коммерчески доступного *трет*-бутил-5-амино-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата (CAS № 1896921-12-2, 100 мг, 0,44 ммоль, 1,4 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (255 мг, 0,78 ммоль, 2,5 экв.) и VinarPdG₃ (62,1 мг, 0,06 ммоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Вышеуказанный реакционный раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 39%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 512,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

15 Шаг В: 6-((5,5-Диметилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он

К раствору вышеуказанного *трет*-бутил 5-((3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)амино)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата (*пример 9, шаг А*) (60,0 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (6,0 мл, 77,9 ммоль, 664 экв.), затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 97%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 1): m/z 411,9 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 3-(2-Метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((1,5,5-триметилпиперидин-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4H)-он

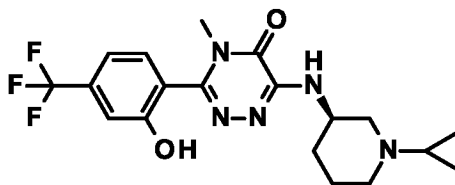
К раствору вышеуказанного 6-((5,5-диметилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5 (4H)-она (*пример 9, шаг В*) (60,0 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв) в этаноле (2 мл) добавляли по каплям ДИЭА (73,7 мг, 0,57 ммоль, 5,0 экв) и иодметан (16,2 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.), затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C₁₈, 0,1% NH₃·H₂O в смеси вода/MeCN), а затем элюент

лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 426,0 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

5 Шаг Г: 3-[2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[(1,5,5-триметил-3-пиперидил)амино]-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

К раствору вышеуказанного 3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((1,5,5-триметилпиперидин-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (пример 9, шаг В) (20,0 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ВВг₃ (0,5 мл) при -40°C, затем перемешивали при 20°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водой (0,5 мл) при 0°C, разбавляли MeOH (1 мл), затем pH доводили до 7 с помощью гидроксида аммония, очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN). Элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (10,4 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 411,9 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 10: (R)-6-((1-Циклопропилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он



20 Шаг А: трет-Бутил (R)-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)карбамат

К раствору коммерчески доступного трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамата (CAS № 184637-48-7, 1,0 г, 4,99 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (40 мл) и уксусной кислоте (5 мл) добавляли NaBH₃CN (1,57 г, 24,9 ммоль, 5,0 экв.) и (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (1,74 г, 9,99 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 65°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (40 мл × 3). Органический слой промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (60 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc = 10:1 ~ 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,23 -

4,75 (м, 1H), 3,80 - 3,60 (м, 1H), 2,80 - 2,10 (м, 4H), 1,75 - 1,25 (м, 13H), 0,75 - 0,25 (м, 4H).

Шаг Б: (1R)-1-Циклопропилпиперидин-3-амин;2,2,2-трифторуксусная кислота

5 К раствору вышеупомянутого *трет*-бутил (*R*)-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)карбамата (*пример 10, шаг А*) (600 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,0 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с
10 получением указанного в заголовке соединения (919 мг, выход 100%) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующем шаге без дополнительной очистки. ЖХ-МС (метод 2): m/z 141,2 9 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: (R)-6-((1-Циклопропилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он

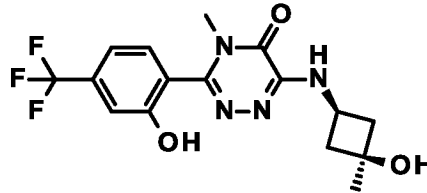
15 К раствору вышеупомянутой смеси (*R*)-1-циклопропилпиперидин-3-амин;2,2,2-трифторуксусная кислота (*пример 10, шаг Б*) (273 мг, 0,74 ммоль, 3,0 экв.) в 1-бутаноле (2 мл) добавляли ДИЭА (319,4 мг, 2,47 ммоль, 10,0 экв.) и вышеуказанный
20 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он (*пример 1, шаг Д*) (79,0 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% в ТФК/MeCN), и элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке
25 соединения (90 мг, выход 68%) в виде желтой камеди. ЖХ-МС (метод 2): m/z 424,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: (R)-6-((1-Циклопропилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он

30 К раствору вышеупомянутого (*R*)-6-((1-циклопропилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 10, шаг В*) (90,0 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли BBr₃ (210 мг, 0,84 ммоль, 5,0 экв.) при -60°C. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (1 мл), доводили до pH~8 с помощью NH₃·H₂O и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с
35 помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм;

условия: вода (NH₄HCO₃)/MeCN). Элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (15,7 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 410,2 9 [M+H]⁺, ИЭР пол.

5 **Пример 11:** 6-(((1*S*,3*S*)-3-Гидрокси-3-метилциклобутил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он



10 **Шаг А:** 6-(((1*S*,3*S*)-3-Гидрокси-3-метилциклобутил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он

К смеси 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (*пример 1, шаг Д*) (200,0 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) и коммерчески доступного (1*S*,3*S*)-3-амино-1-метилциклобутан-1-ола гидрохлорида (CAS № 1523606-23-6, 125 мг, 0,90 ммоль, 2 экв.) в NMP (3 мл) добавляли ДИЭА (175,3 мг, 1,36 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов. ЖХ-МС демонстрировала обнаружение необходимой массы. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% NH₃·H₂O в смеси вода/MeCN), элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 385,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

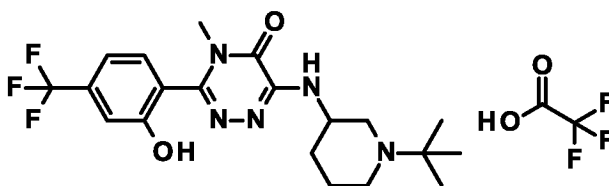
25 **Шаг Б:** 6-(((1*S*,3*S*)-3-Гидрокси-3-метилциклобутил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он

К смеси вышеупомянутых 6-(((1*S*,3*S*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (*пример 11, шаг А*) (70,0 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли трибромид бора (456,3 мг, 1,82 ммоль, 10,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 10 минут, а затем перемешивали при 25°C в течение 50 минут. ЖХ-МС демонстрировала обнаружение необходимой массы. Смесь доводили до pH~7 с помощью NH₃·H₂O, затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой

колоночной хроматографией (C_{18} , в условиях 0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ в смеси вода/ $MeCN$); элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (3,94 мг, выход 6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 371,0 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

5

Пример 12: 6-[(1-*трет*-Бутил-3-пиперидил)амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота



10

Шаг А: 6-[(1-*трет*-Бутил-3-пиперидил)амино]-3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он

К смеси 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 1, шаг Д*) (100,0 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв) и 1-*трет*-бутилпиперидин-3-амин гидрохлорида (131 мг, 0,68 ммоль, 3,0 экв) в NMP (1 мл) добавляли ДИЭА (87,7 мг, 0,68 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $95^\circ C$ в течение 2 часов в атмосфере N_2 . ЖХ-МС демонстрировала обнаружение необходимой массы. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C_{18} , в условиях 0,1 ТФК в смеси вода/ $MeCN$), элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (45,0 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 440,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

25

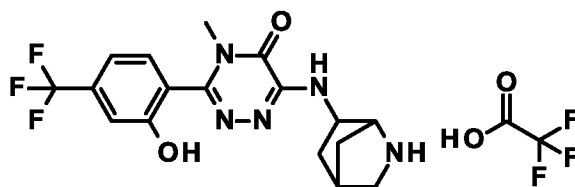
Шаг Б: 6-[(1-*трет*-Бутил-3-пиперидил)амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

К смеси 6-[(1-*трет*-бутил-3-пиперидил)амино]-3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она (45,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли трибромид бора (128 мг, 0,51 ммоль, 5,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при $-60^\circ C$ в течение 10 минут, затем перемешивали при $25^\circ C$ в течение 50 минут в атмосфере N_2 . ЖХ-МС демонстрировала обнаружение

30

необходимой массы. Смесь доводили до pH~7 с помощью NH₃·H₂O, затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 1% ТФК в смеси вода/MeCN), и элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (24,6 мг, выход 43%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 426,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 13: 6-(2-Азабицикло[2.2.1]гептан-6-иламино)-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг А: трет-Бутил 6-((3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)амино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

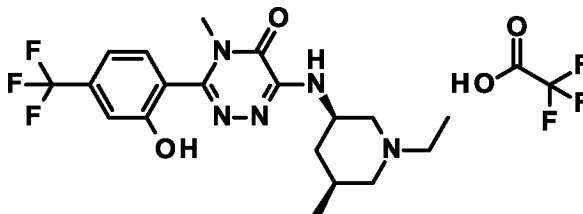
К смеси вышеупомянутого 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 1, шаг Д*) (48, 2 мг, 0,15 ммоль, 0,2 экв.) в NMP (0,5 мл) добавляли ДИЭА (195 мг, 1,51 ммоль, 2,0 экв.) и коммерчески доступный *трет*-бутил 6-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (CAS № 1005077-74-6, 160 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.) в пробирке для микроволновой обработки. Смесь перемешивали при 130°C в течение 2 часов в атмосфере микроволнового облучения. Реакционную смесь гасили добавлением воды (5 мл). Остаток очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 8%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 2): m/z 496.2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 6-(2-Азабицикло[2.2.1]гептан-6-иламино)-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

К смеси вышеупомянутых *трет*-бутил 6-[[3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-оксо-1,2,4-триазин-6-ил]амино]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (*пример 13, шаг А*) (30,0 мг, 0,06 ммоль,

1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли VBr_3 (1,51 мг, 0,61 ммоль, 10,0 экв.) при -60°C в атмосфере N_2 и смесь перемешивали при -60°C в течение 10 минут, затем перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (2 мл) и доводили до $\text{pH} \sim 7$ раствором $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Смесь очищали
 5 обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C_{18} , в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/ MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (10,7 мг, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 382,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

10 **Пример 14:** 6-[[$(3R,5S)$ -1-Этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота



15 Шаг А: трет-Бутил ((3R, 5S)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)карбамат
 К раствору коммерчески доступного трет-бутил ((3R,5S)-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (CAS № 1187055-56-6, 250 мг, 1,17 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (2,5 мл) добавляли K_2CO_3 (323 мг, 2,33 ммоль, 2,0 экв.) и этилбромид
 20 (0,1 мл, 1,28 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ: $\text{MeOH} = 10:1$, $R_f = 0,2$) с получением указанного в заголовке соединения (85,0 мг, выход 31%) в виде белого
 25 твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD}-d_4$) δ 3,81 - 3,55 (м, 1H), 3,10 - 3,07 (м, 1H), 2,88 - 2,84 (м, 1H), 2,51 - 2,42 (м, 2H), 1,91 (д, 1H), 1,77 - 1,69 (м, 1H), 1,61 (т, 1H), 1,51 (т, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,10 (т, 3H), 0,92 (д, 3H), 0,82 (к, 1H).

30 Шаг Б: (3R,5S)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-амин; 2,2,2-трифторуксусная кислота

К смеси *трет*-бутил ((3*R*,5*S*)-1-этил-5-метилпиперидин-3-ил)карбамата (пример 14, шаг А) (265 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (2,0 мл, 2,19 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С, затем смесь перемешивали при 25°С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 57%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 2): m/z 143,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

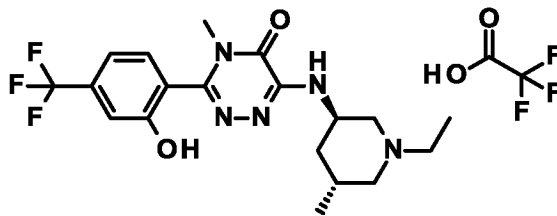
Шаг В: 6-(((3*R*, 5*S*)-1-Этил-5-метилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он

10 К смеси 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (пример 1, шаг Д) (35,9 мг, 0,11 ммоль, 0,2 экв.) в NMP (0,5 мл) добавляли смесь (3*R*,5*S*)-1-этил-5-метилпиперидин-3-амин,2,2,2-трифторуксусная кислота (пример 14, шаг Б) (80,0 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.) в пробирке для микроволновой обработки, затем смесь перемешивали при 130 °С в течение 2 часов
15 в условиях микроволнового облучения. Реакционную смесь гасили добавлением воды (5 мл). Остаток очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN). Элюат сушили путем лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, выход 8%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 2): m/z 426,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

20 Шаг Г: 6-[[[(3*R*,5*S*)-1-Этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота

К смеси 6-[[[(3*R*,5*S*)-1-этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2, 4-триазин-5-он; 2, 2, 2-трифторуксусная
25 кислота (пример 14, шаг В) (20,0 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли по каплям ВВг₃ (92,9 мг, 0, 37 ммоль, 10,0 экв.) при -60°С. Смесь перемешивали при -60°С в течение 10 минут, затем смесь перемешивали при 25°С в атмосфере N₂ в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (2 мл) и доводили до pH ~ 7 раствором NH₃·H₂O. Смесь очищали обращенно-фазовой
30 колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN), а затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 мм*3 мкм, условия: вода (ТФК)-MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (1,83 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 412,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 15: 6-[[*(3R,5R)*-1-Этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота



5

Шаг А: трет-Бутил (3*R*,5*R*)-3-((3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)амино)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат

10 К смеси *трет*-бутил (3*R*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (50,3 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (0,4 мл) добавляли вышеупомянутый 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он (*пример 1, шаг Д*) (150,0 мг, 0,47 ммоль, 2,0 экв.) в пробирке для микроволновой обработки, затем смесь перемешивали при 130 °C в течение 2 часов в условиях микроволнового

15 реактора. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь гасили добавлением воды (5 мл). Остаток очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 13%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 498,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

20

Шаг Б: 3-[2-Метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[*(3R,5R)*-5-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

25 К смеси *трет*-бутил (3*R*,5*R*)-3-[[3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-оксо-1,2,4-триазин-6-ил]амино]-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (30,0 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (20,6 мг, 0,18 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °C, затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход >99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод

30 2): m/z 398,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

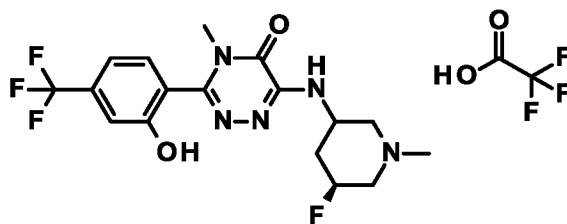
Шаг В: 6-[[*(3R,5R)*-1-Этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота

К смеси 3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[*(3R,5R)*-5-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота (50,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли ДИЭА (25,2 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) и иодэтан (0,01 мл, 0,11 ммоль, 1,1 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл), затем экстрагировали EtOAc (50 мл × 3), промывали солевым раствором (30 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 мг, выход 19%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 426,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 6-[[*(3R,5R)*-1-Этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота

К смеси 6-[[*(3R,5R)*-1-этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота (10,0 мг, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) и в ДХМ (0,5 мл) добавляли ВВг₃ (46,4 мг, 0,19 ммоль, 10,0 экв.) при -60°C в атмосфере N₂, и смесь перемешивали при -60°C в течение 10 минут, затем смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили 2 мл ледяной воды и доводили до pH ~ 7 раствором NH₃·H₂O. Смесь очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (1,76 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 412,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 16: 6-[[*(5S)*-5-фтор-1-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он;2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг А: *трет*-Бутил (3*S*,5*R*)-3-фтор-5-((3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (*пример 1, шаг Д*) (100,0 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (1,0 мл) добавляли ДИЭА (0,11 мл, 0,63 ммоль, 2,0 экв.) и *трет*-бутил (3*R*,5*S*)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилат (CAS № 1271810-13-9, 136,6 мг, 0,63 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Смесь охлаждали до 20°C и очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN). Элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (100,0 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 502,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 6-[[*(3R,5S)*-5-Фтор-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он

К вышеупомянутому раствору *трет*-бутил (3*S*,5*R*)-3-фтор-5-((3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (*пример 16, шаг А*) (100,0 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2,0 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Вышеуказанную реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,04 мг, выход 4%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 2): m/z 401,9 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 6-(((3*R*,5*S*)-5-Фтор-1-метилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он

К раствору вышеупомянутого 6-(((3*R*,5*S*)-5-фторпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (*пример 16, шаг Б*) (80,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (2 мл) добавляли ДИЭА (0,07 мл, 0,4 ммоль, 2,0 экв.) и иодметан (28,3 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при

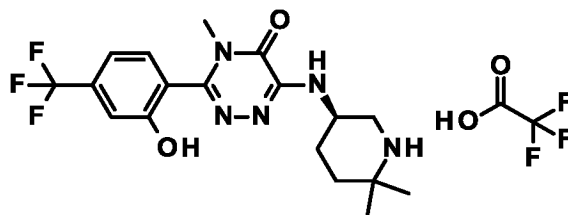
20°C в течение 2 часов. Затем смесь гасили водой (3 мл). рН доводили до ~7 добавлением водн. 1М раствора HCl, а затем смесь очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN). Элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 416,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 6-(((3R,5S)-5-Фтор-1-метилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он

10 К смеси 6-(((3R,5S)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (пример 16, шаг В) (50,0 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (166,1 мг, 1,2 ммоль, 10,0 экв.) в NMP (2 мл) добавляли бензолтиол (186 мкл, 1,82 ммоль, 15,1 экв.) в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при 190°C в течение 15 минут в условиях микроволнового
15 облучения. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN). Элюент лиофилизировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 * 25 мм*4 мкм; условия: вода (0.1% ТФК) - MeCN). Элюент лиофилизировали с получением
20 указанного в заголовке соединения (1,7 мг, выход 3%) в виде белого твердого вещества. *Примечание: Похоже, что рацемизация проходила при снятии защиты при высокой температуре.* ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,55 (д, 1H), 7,31 - 7,28 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,40 - 5,30 (м, 1H), 4,20 - 4,07 (м, 1H), 4,00 - 3,79 (м, 2H) 3,78 - 3,45 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,48 - 2,40 (м, 1H), 2,28 - 2,20 (м, 1H). ЖХ-
25 МС (метод 2): m/z 402,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 17: 6-[[3-(3R)-6,6-Диметил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

30



Шаг А: трет-Бутил (R)-(6, 6-диметилпиперидин-3-ил)карбамат

К смеси коммерчески доступного трет-бутил (R)-(6-оксопиперидин-3-ил)карбамата (CAS № 1228566-94-6, 450,0 мг, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (20 мл) добавляли ZrCl₄ (2,94 г, 12,6 ммоль, 6,0 экв.) при 10 °C и перемешивали в течение 0,5 часа при этой температуре, затем добавляли метилмагнийбромид (14,0 мл, 42,0 ммоль, 20,0 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Вышеуказанную реакционную смесь гасили холодной водой (100 мл), фильтровали и фильтрат экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = от 5:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 27%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄) δ 3,42-3,32 (м, 1H), 2,93 - 2,81 (м, 1H), 2,63 - 2,50 (м, 1H), 1,83 - 1,73 (м, 1H), 1,62 - 1,52 (м, 2H), 1,48 - 1,41 (м, 10H), 1,14-1,09 (м, 6H).

Шаг Б: (R)-6,6-Диметилпиперидин-3-амин; 2, 2, 2-трифторуксусная кислота

К раствору трет-бутил (R)-(6,6-диметилпиперидин-3-ил)карбамата (130,0 мг, 0,57 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли ТФК (1,0 мл), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Вышеуказанный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества, которое растирали с этилацетатом (2 мл), фильтровали и собирали осадок и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄) δ 3,56 - 3,43 (м, 2H), 3,27 - 3,16 (м, 1H), 2,16 - 2,06 (м, 1H), 1,96 - 1,74 (м, 3H), 1,50 - 1,33 (м, 6H).

Шаг В: (R)-6-((6,6-Диметилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он

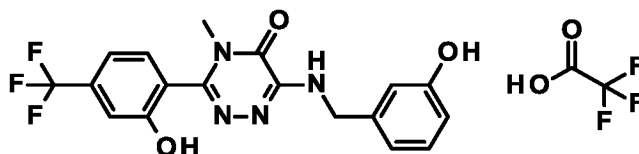
К раствору смеси (R)-6,6-диметилпиперидин-3-амин; 2,2,2-трифторуксусная кислота (43,29 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (145,57 мг, 0,45 ммоль, 2,5 экв.), 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он (пример 1, шаг Д) (60,0 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) и BrettPhos Pd G₃ (32,4 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.), затем перемешивали при 80°C в

течение 2 часов в атмосфере азота. Вышеуказанную реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом (2 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN), затем элюент
 5 лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, выход 5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 412,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 6-[[*(3R)*-6,6-Диметил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-
 10 (трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

К раствору (*R*)-6-((6,6-диметилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (*пример 17, шаг В*) (10,0 мг, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли по каплям ВВг₃ (0,1 мл) при -40°
 15 С, затем реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 1 часа. Вышеуказанную реакционную смесь гасили водой (0,5 мл) при 0 С, разбавляли MeOH (1 мл), затем рН доводили до ~ 7 гидроксидом аммония, затем очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода-АЦН). Элюент лиофилизировали с получением желтого твердого вещества, которое
 20 дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75 * 30 мм * 3 мкм; условия: вода (ТФК)-CH₃CN), затем элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке (1,21 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 398,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 18: 6-[(3-Гидроксибензил)амино]-3-[2-гидрокси-4-
 25 (трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота



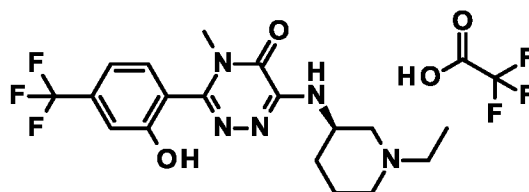
Шаг А: 6-((3-Гидроксибензил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-
 30 4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он

К смеси вышеупомянутого 6-хлор-3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она (*пример 1, шаг Д*) (30,0 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) и коммерчески доступного 3-(аминометил)фенола (CAS № 73604-31-6, 57,9 мг, 0,47 ммоль, 5,0 экв.) в NMP (1 мл) добавляли ДИЭА (6,64 мг, 0,47 ммоль, 5,0 экв),
 5 реакцию смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. ЖХ-МС демонстрировала обнаружение необходимой массы. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1 ТФК в смеси вода/MeCN), а затем элюент лиофилизировали с получением указанного в
 10 заголовке соединения (20,0 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 406,9 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 6-[(3-Гидроксифенил)метиламино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

15 Смесь вышеупомянутого 6-((3-гидроксибензил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 18, шаг А*) (20,0 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) и трибромид бора (493,2 мг, 1,97 ммоль, 40,0 экв.) в ДХМ (1 мл) перемешивали при -60°C в течение 10 минут, затем перемешивали при 25°C в течение 50 минут. ЖХ-МС демонстрировала обнаружение необходимой массы.
 20 Смесь доводили до pH~7 путем добавления NH₃·H₂O, затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN), затем элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (2,95 мг, выход 12%) в виде
 25 желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 393,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 19: 6-[[3(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг А: (R)-6-((1-Этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он

К смеси вышеупомянутого 6-хлор-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 1, шаг Д*) (180,0 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) и (R)-1-этилпиперидин-3-амина (156,6 мг, 1,22 ммоль, 3,0 экв.) в NMP (3 мл) добавляли ДИЭА (157,8 мг, 1,22 ммоль, 3,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов. ЖХ-МС продемонстрировала обнаружение необходимой массы. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN). Элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (75,0 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 412,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 6-[[3(R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

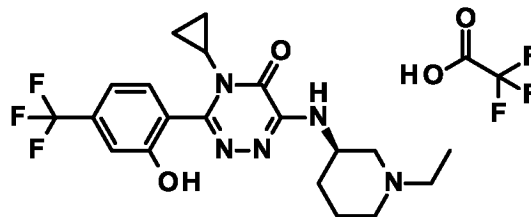
Смесь вышеупомянутых (R)-6-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 19, шаг А*) (75,0 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) и трибромида бора (243,6 мг, 0,97 ммоль, 5,0 экв.) в ДХМ (2 мл) перемешивали при -60°C в течение 10 минут, затем перемешивали при 25°C в течение 50 минут. ЖХ-МС продемонстрировала обнаружение необходимой массы. Смесь доводили до pH~7 с помощью NH₃·H₂O, затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN), затем элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 398,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 19 также синтезировали по этому способу в виде свободного основания:

6-[[3(R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он

3-Хлор-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он
(*пример 2, шаг Г*) (750,0 мг, 2,76 ммоль, 1,0 экв.), насыщенный водный раствор
карбоната натрия (2,50 мл, 0,59 ммоль, 0,21 экв.) и 2-метокси-4-
(трифторметил)фенилбороновую кислоту (CAS № 312936-89-3, 667,7 мг, 3,04
5 ммоль, 1,1 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (16 мл) и реакцию смесь
барботировали N₂, затем вакуумировали и снова заполняли N₂ (3 х). Добавляли
Xrphos Pd G3 (233,89 мг, 0,28 ммоль, 0,1 экв.) и реакцию смесь помещали в
атмосферу N₂, затем перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь
фильтровали, загружали в сухом состоянии на силикагель и очищали
10 хроматографией на силикагеле (колонка 24 г, 0-10% (0,7 н. NH₃ в MeOH)/ДХМ) с
получением промежуточного продукта, который затем растворяли в ДХМ (30 мл) и
медленно добавляли VBr₃ (1 М в ДХМ) (13,8 мл, 13,8 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C.
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.,
затем концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток поглощали в MeOH (40 мл) и
15 добавляли твердый NaHCO₃ (5 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре
в течение 30 мин., затем фильтровали и концентрировали фильтрат *in vacuo*.
Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (колонка 24 г, 0-10%
(0,7 н. NH₃ в MeOH)/ДХМ), а затем очищали обращенно-фазовой препаративной
ВЭЖХ (устройство управления отбором проб Waters 2767, бинарный градиентный
20 модуль Waters 2545, органайзер Waters Systems Fluidics, насос Waters 515 ACD,
подпиточный насос Waters 515, детектор с фотодиодной матрицей Waters 2998,
Waters QDa) с использованием препаративной колонки Waters XBridge ВЕН C₁₈
ODB, 130Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл мин⁻¹, элюируя
градиентом 0,3% аммиака в смеси вода-MeCN в течение 12,5. Насос для
25 разбавления в колонке подает 2 мл мин⁻¹ MeCN в течение всего способа, что
включено в приведенные ниже процентные содержания MeCN. Информация о
градиенте: 0,0-0,5 мин., 5% MeCN; 0,5-10,5 мин., увеличенный от 5% MeCN до 30%
MeCN; 10,5-10,6 мин., увеличенный от 30% MeCN до 100% MeCN; 10,6-12,5 мин.,
выдержанный при 100% MeCN. Чистые фракции выпаривали в Genevac с
30 получением указанного в заголовке соединения (196,0 мг, выход 18%) в виде
белого твердого вещества. ЖХ-МС *m/z* 398,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 20: 4-Циклопропил-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-
гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная
35 кислота



Шаг А: N-Циклопропил-2-метокси-4-(трифторметил)бензотиоамид

5 К раствору коммерчески доступного 1-бром-2-метокси-4-(трифторметил)бензола (CAS № 402-07-3, 5,00 г, 19,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли по каплям *n*-BuLi (11,8 мл, 29,4 ммоль, 1,5 экв.) при -60°C в атмосфере азота и перемешивали при этой температуре в течение 0,5 часа, затем добавляли раствор изотиоцианатциклопропана (2,53 г, 25,5 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ
10 (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 10 минут, а затем оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали еще 50 минут в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (30 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл × 3), промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном
15 давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ~ПЭ: ЭА = 30/1~10/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,60 г, выход 30%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 1): *m/z* 276,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: Метил N-циклопропил-2-метокси-4-(трифторметил)бензимидаотиоат

20 К раствору N-циклопропил-2-метокси-4-(трифторметил)бензотиоамида (*пример 20, шаг А*) (1,60 г, 5,81 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли ДИЭА (0,82 г, 6,33 ммоль, 1,1 экв.) при 20°C и перемешивали в течение 10 минут, после чего добавляли MeI (1,0 г, 7,08 ммоль, 1,22 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в
25 течение 3 часов. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением указанного в
30 заголовке соединения (1,30 г, выход 76%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 1): *m/z* 290,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: N''-Циклопропил-2-метокси-4-(трифторметил)бензимидагидразид

К раствору метил N-циклопропил-2-метокси-4-(трифторметил)бензимидагидратиоата (*пример 20, шаг Б*) (1,30 г, 4,49 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (15 мл) добавляли гидрат гидразина (2,28 г, 45,5 ммоль, 10,1 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 24 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, в условиях 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN). Элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (900,0 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 274,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 6-Амино-4-циклопропил-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин-5(4H)-он

Смесь N''-циклопропил-2-метокси-4-(трифторметил)бензимидагидразида (*пример 20, шаг В*) (390,0 мг, 1,43 ммоль, 1,0 экв.), ТЭА (288,9 мг, 2,85 ммоль, 2,0 экв.) и этил 2-амино-2-тиоксоацетата (285,1 мг, 2,14 ммоль, 1,5 экв.) в этаноле (8 мл) перемешивали в течение 4 часов при 85°C в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, затем очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN). Элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 327,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Д: 6-Хлор-4-циклопропил-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин-5(4H)-он

К смеси 6-амино-4-циклопропил-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 20, шаг Г*) (200,0 мг, 0,61 ммоль, 1,0 экв.), CuCl (182,1 мг, 1,84 ммоль, 3,0 экв.), LiCl (51,97 мг, 1,23 ммоль, 2,0 экв.), бензил(триэтил)азания хлорида (530,56 мг, 2,33 ммоль, 3,8 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли *трет*-бутилнитрит (316,1 мг, 3,06 ммоль, 5,0 экв.) при 25°C, затем реакцию перемешивали при 70°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме, затем очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN), затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке

соединения (70,0 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 345,9 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

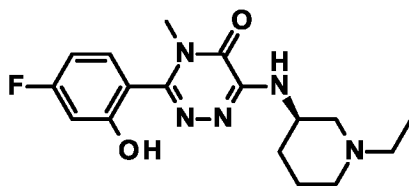
Шаг Е: (R)-4-Циклопропил-6-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин-5(4H)-он

К смеси 6-хлор-4-циклопропил-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 20, шаг Д*) (70,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв) и (R)-1-этилпиперидин-3-амина (77,9 мг, 0,61 ммоль, 3,0 экв) в NMP (1 мл) добавляли ДИЭА (78,5 мг, 0,61 ммоль, 3,0 экв.), затем перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме, затем очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C_{18} , 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN), элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): m/z 437,9 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг Ж: 4-Циклопропил-6-[[3(R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

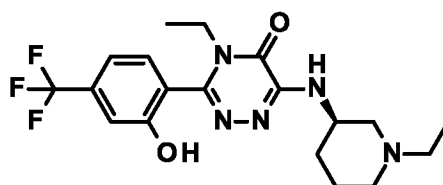
К раствору (R)-4-циклопропил-6-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 20, шаг Е*) (40,0 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли VBu_3 (229 мг, 0,91 ммоль, 10,0 экв.) при -40°C, затем перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (0,5 мл), затем pH доводили до 8 гидроксидом аммония, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли MeOH (2 мл), затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: 3_Phenomenex Luna C_{18} 75*30 мм*3 мкм; условия: вода (ТФК)-MeCN). В конце элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (12,7 мг, выход 25%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 1): m/z 423,9 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 21: 6-[[3(R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-фтор-2-гидроксифенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-он



3-Хлор-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он
(пример 2, шаг Г) (100 мг, 0,330 ммоль, 1,0 экв.), насыщ. водн. Na₂CO₃ (0,5 мл),
 коммерчески доступную (4-фтор-2-гидрокси)фенилбороновую кислоту (CAS №
 850568-00-2, 56,8 мг, 0,36 ммоль, 1,1 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (3,5 мл)
 5 и реакционную смесь барботировали N₂, затем вакуумировали и снова заполняли
 N₂ (3 х) и добавляли Xphos Pd G3 (28,1 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.), и реакционную
 смесь помещали в атмосферу N₂, затем перемешивали при 80°C в течение 18 ч.
 Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в 2
 мл ДМСО, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной
 10 ВЭЖХ (устройство управления отбором проб Waters 2767, бинарный градиентный
 модуль Waters 2545, органайзер Waters Systems Fluidics, насос Waters 515 ACD,
 подпиточный насос Waters 515, детектор с фотодиодной матрицей Waters 2998,
 Waters QDa) на препаративной колонке Waters XBridge BEH C₁₈ ODB, 130 Å, 5
 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл мин⁻¹, элюируя градиентом 0,1%
 15 аммиака в смеси вода-MeCN в течение 17,5 мин. с использованием
 ультрафиолетового излучения на всех длинах волн с помощью детектора PDA, а
 также QDA и ELS. Насос для разбавления в колонке подает 2 мл мин⁻¹ MeCN в
 течение всего способа, что включено в приведенные ниже процентные содержания
 MeCN. Информация о градиенте: 0,0-0,5 мин., 5% MeCN; 0,5-15,5 мин.,
 20 увеличенный от 5% MeCN до 35% MeCN; 15,5-15,6 мин., увеличенный от 35%
 MeCN до 100% MeCN; 15,6-17,5 мин., выдержанный при 100% MeCN. Получали
 указанное в заголовке соединение (12,02 мг, выход 10%) в виде светло-
 коричневого твердого вещества. ЖХ-МС *m/z* 348,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

25 **Пример 22:** 4-Этил-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-
 (трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-5-он



30 **Шаг А:** 6-Бром-4-этил-2*H*-1,2,4-триазин-3,5-дион

Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (7,86 г, 19,7 ммоль, 1,1 экв.)
 помещали в ДМФА (10 мл) в атмосфере азота и добавляли по каплям раствор

коммерчески доступного 2-ацетил-6-бром-1,2,4-триазин-3,5-диона (CAS № 20028-51-7, 4,18 г, 17,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут, затем добавляли по каплям иодэтан (1,57 мл, 19,7 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали 10 масс.% водн. LiCl (2 x 100 мл), сушили с помощью фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 120 г, 0-5% ДХМ/MeOH) с получением желтого масла. Желтое масло растворяли в EtOH (30 мл) и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (169,9 мг, 0,89 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч., затем концентрировали *in vacuo* и полученный остаток распределяли между водой (200 мл) и EtOAc (200 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,85 г, выход 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 217,8 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}$)⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 6-Бром-4-этил-2-[(4-метоксифенил)метил]-1,2,4-триазин-3,5-дион

6-Бром-4-этил-2H-1,2,4-триазин-3,5-дион (*пример 22, шаг А*) (2,85 г, 12,95 ммоль, 1,0 экв.) и карбонат калия (8,95 г, 6,48 ммоль, 0,5 экв.), суспендировали в сухом ДМФА (30 мл) и добавляли 4-метоксибензилхлорид (2,11 мл, 15,5 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали 10 масс.% водн. LiCl (2 x 30 мл), сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (колонка 24 г, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,91 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,30-7,25 (м, 2H), 6,93-6,88 (м, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,83 (к, 2H), 3,74 (с, 3H), 1,12 (т, 3H).

Шаг В: 4-Этил-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-2-[(4-метоксифенил)метил]-1,2,4-триазин-3,5-дион

Карбонат цезия (4,85 мг, 14,9 ммоль, 4,5 экв.) и 6-бром-4-этил-2-[(4-метоксифенил)метил]-1,2,4-триазин-3,5-дион (*пример 22, шаг Б*) (1,25 г, 3,31 ммоль, 1,0 экв.) и *(3R)*-1-этилпиперидин-3-амин (6,36 мг, 4,96 ммоль, 1,5 экв.)

растворяли в ДМСО (16 мл) и смесь дегазировали (N₂) в течение 5 мин. Реакционный сосуд вакуумировали и снова заполняли N₂ (3х), затем добавляли Pd-176 (CAS № 879689-47-1, 133 мг, 0,17 ммоль, 0,05 экв.) и реакционную смесь помещали в атмосферу N₂, затем перемешивали при 95°C в течение 24 ч.

5 Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Полученный в результате остаток очищали хроматографией на силикагеле (колонка 24 г, 0-10% (0,7 н. аммиак в MeOH) в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения

10 (996 мг, выход 71%) в виде светло-коричневого масла. ЖХ-МС *m/z* 388,4 (M+H)⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 4-Этил-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-2H-1,2,4-триазин-3,5-дион; трифторметансульфоновая кислота

15 4-Этил-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-2-[(4-метоксифенил)метил]-1,2,4-триазин-3,5-дион (996, 0 мг 2,34 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (9 мл) и в реакционную смесь добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,31 мл, 3,51 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и полученный остаток

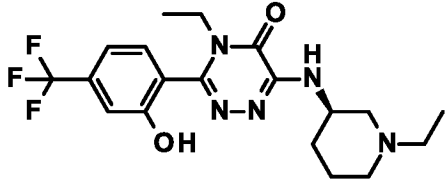
20 очищали хроматографией на силикагеле (колонка 24 г, 0-10% (0,7 н. аммиак в MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (950 мг, выход 88%) в виде желтого масла. ЖХ-МС *m/z* 268,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Д: 3-Хлор-4-этил-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-он

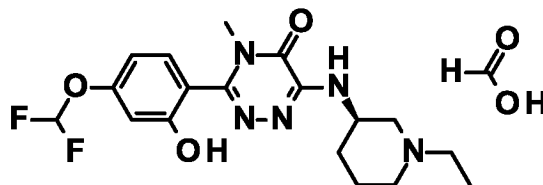
25 Смесь 4-этил-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-2H-1,2,4-триазин-3,5-дион; трифторметансульфоновая кислота (950 мг, 2,28 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в оксихлориде фосфора (6,29 мл, 67,5 ммоль, 29,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч., затем концентрировали *in vacuo*.

30 Полученный остаток охлаждали на ледяной бане и медленно гасили 0,7 н. NH₃ в MeOH, затем загружали в сухом состоянии на диоксид кремния перед очисткой хроматографией на силикагеле (колонка 40 г, 0-10% (0,7 н. аммиак в MeOH)/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (768 мг, выход 89%) в виде желтой камеди. ЖХ-МС *m/z* 285,9 ([³⁷Cl]M+H)⁺, ИЭР пол.

Шаг Е: Синтез на этом шаге осуществляли способами, аналогичными описанным выше (см. пример 21):

Пример	Структура и название	Исходные материалы	Аналитические данные
22	 <p>4-Этил-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-5-он</p>	3-Хлор-4-этил-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-он (пример 22, шаг Д) и [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновая кислота CAS № 1072951-50-8	ЖХ-МС m/z 410,4 [M+H] ⁺ , ИЭР пол.

5 **Пример 23:** 3-[4-(Дифторметокси)-2-гидроксифенил]-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он]; муравьиная кислота



10 Шаг А: 3-[4-(Дифторметокси)-2-метоксифенил]-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он

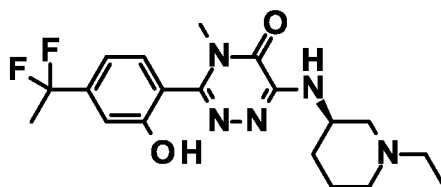
3-Хлор-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он (пример 2, шаг Г) (260,0 мг, 0,91 ммоль, 1,0 экв), коммерчески доступный 2-[4-(дифторметокси)-2-метоксифенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (CAS № 2121514-61-0, 430,0 мг, 1,07 ммоль, 1,18 экв.) в насыщ. водн. Na₂CO₃ (0,5 мл, 0,91 ммоль, 1,0 экв.) и 1,4-диоксане (5 мл) барботировали (10 мин. барботирование N₂ и обработка ультразвуком). Добавляли XPhos Pd G3 (52,0 мг, 0,06 ммоль, 0,07 экв.) и нагревали реакционную смесь при 90°C в течение 18 ч. Неочищенную смесь пропускали через пробку из Celite® и промывали EtOAc (50 мл) и реакционную

смесь концентрировали *in vacuo*. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, 24 г, 10-20% MeOH (с 0,7 М NH₃), а затем обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 26 г, 10-60% ацетонитрил: вода (10 mM бикарбонат аммония) с получением указанного в заголовке соединения (99,0 мг, выход 26%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС *m/z* 410,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 3-[4-(Дифторметокси)-2-гидроксифенил]-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он; муравьиная кислота

10 Суспензию 3-[4-(дифторметокси)-2-метоксифенил]-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он (50,0 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и карбонат калия (50,0 мг, 0,36 ммоль, 2,96 экв.) в NMP (1 мл) во флаконе для микроволновой обработки обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин., затем добавляли бензолтиол (0,02 мл, 0,2 ммоль, 1,61 экв.) и полученную смесь облучали до 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли NMP (2,4 мл), фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (устройство управления отбором проб Waters 2767, бинарный градиентный модуль Waters 2545, органайзер Waters Systems Fluidics, насос Waters 515 ACD, детектор с фотодиодной матрицей Waters 2998, Waters QDa) на препаративной колонке Waters X-Select CSH C₁₈ ODB, 130 Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл мин⁻¹, элюируя градиентом 0,1% муравьиной кислоты в смеси вода-MeCN в течение 12,5 мин. с использованием ультрафиолетового излучения на всех длинах волн с помощью детектора PDA, а также QDA и ELS. Насос для разбавления в колонке подает 2 мл мин⁻¹ MeOH в течение всего способа, что включено в приведенные ниже процентные содержания MeCN. Информация о градиенте: 0,0-0,5 мин., 5% MeCN; 0,5-10,5 мин., увеличенный от 5% MeCN до 25% MeCN; 10,5-10,6 мин., увеличенный от 25% MeCN до 100% MeCN; 10,6-12,5 мин., выдержанный при 100% MeCN. Чистые фракции выпаривали в Genevac с получением указанного в заголовке соединения (24,0 мг, выход 43%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС *m/z* 396,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 24: 3-[4-(1,1-Дифторэтил)-2-гидроксифенил]-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он



Шаг А: 1-Бром-4-(1,1-дифторэтил)-2-метоксибензол

Диэтиламиносеры трифторид (6,0 мл, 45,4 ммоль, 10,4 экв.) добавляли по
 5 каплям к раствору 1-(4-бром-3-метоксифенил)этенона (CAS № 50870-44-5, 1,0 г,
 4,37 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8 мл) при 0 °С в тefлоновой колбе, и реакционную
 смесь оставляли нагреваться и перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь
 охлаждали до 0°С и добавляли диэтиламиносеры трифторид (3,0 мл, 22,7 ммоль,
 5,2 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 4 дней.
 10 Реакционную смесь охлаждали до 0°С и добавляли диэтиламиносеры трифторид
 (3,0 мл, 22,7 ммоль, 5,2 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в
 течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°С и осторожно добавляли по
 каплям в интенсивно перемешиваемый пластиковый стакан, содержащий ледяной
 2М NaOH (250 мл), и реакционную смесь переносили в делительную воронку,
 15 промывая ДХМ (75 мл). Отделенный водный слой дополнительно экстрагировали
 ДХМ (2x 50 мл), объединенные органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄) и
 концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь
 очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, 40 г, 0-30% EtOAc:
 изогексан), а затем обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C₁₈, 40 г, 10-
 20 80% ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота): вода (0,1% муравьиная кислота) с
 получением указанного в заголовке соединения (363,0 мг, выход 33%) в виде
 светло-желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,58 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,96
 (д, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,91 (т, 3H).

25 Шаг Б: 3-[4-(1,1-Дифторэтил)-2-метоксифенил]-6-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он

1-Бром-4-(1,1-дифторэтил)-2-метоксибензол (*пример 24, шаг А*) (210,0 мг,
 0,84 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколато)дифторид (263,0 мг, 1,04 ммоль, 1,24 экв.) и
 ацетат калия (338,0 мг, 3,44 ммоль, 4,12 экв.) в изопропилацетате (3 мл)
 30 барботировали (барботирование азотом в течение 10 мин. во время обработки
 ультразвуком). Добавляли XPhos Pd G3 (35,0 мг, 0,04 ммоль, 0,05 экв.) и XPhos (9,0
 мг, 0,02 ммоль, 0,02 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение

3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и получали вышеупомянутый 3-хлор-6-
 [[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он (*пример 2, шаг Г*)
 (227,0 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.), растворенный в изопропилацетате (2 мл),
 добавляли к реакционной смеси, затем добавляли карбонат калия (288,0 мг, 2,08
 5 ммоль, 2,49 экв.) и воду (1 мл). Реакционную смесь дегазировали барботированием
 азотом в течение 10 мин. при перемешивании, затем добавляли XPhos Pd G3 (21,0
 мг, 0,02 ммоль, 0,03 экв.) и XPhos (4,0 мг, 0,01 ммоль, 0,01 экв.) и реакционную
 смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Неочищенную реакционную смесь
 фильтровали через пробку из Celite®, промывая EtOAc (~50 мл). Фильтрат
 10 концентрировали при пониженном давлении, затем поглощали в ДХМ (5 мл),
 который затем пропускали через пипетку, заполненную Na₂SO₄. Полученный
 прозрачный желтый раствор концентрировали с получением указанного в
 заголовке соединения (588,0 мг, выход 52%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС
 m/z 408,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

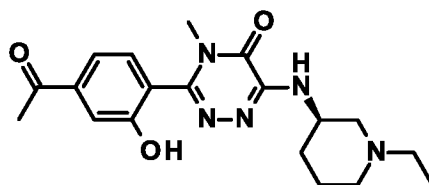
15 Шаг В: 3-[4-(1,1-Дифторэтил)-2-гидроксифенил]-6-[[(3*R*)-1-этил-3-
 пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он

Бензолтиол (3,0 мкл, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) и карбонат калия (8,0 мг, 0,06
 ммоль, 1,97 экв.) добавляли во флакон для микроволновой обработки,
 20 содержащий 3-[4-(1,1-дифторэтил)-2-метоксифенил]-6-[[(3*R*)-1-этил-3-
 пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он (12,0 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.)
 (*пример 5, шаг А*) в NMP (1 мл). Реакционную смесь облучали до 150°C в течение
 15 мин., а затем концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в
 ДМСО (1,3 мл), фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой
 25 препаративной ВЭЖХ (устройство управления отбором проб Waters 2767,
 бинарный градиентный модуль Waters 2545, органайзер Waters Systems Fluidics,
 насос Waters 515 ACD, подпиточный насос Waters 515, детектор с фотодиодной
 матрицей Waters 2998, Waters QDa) на препаративной колонке Waters XBridge BEH
 C18 ODB, 130 Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл мин⁻¹, элюируя
 30 градиентом 0,3% аммиака в смеси вода-MeCN в течение 12,5 мин. с
 использованием ультрафиолетового излучения на всех длинах волн с помощью
 детектора PDA, а также QDA и ELS. Насос для разбавления в колонке подает 2 мл
 мин⁻¹ MeOH в течение всего способа, что включено в приведенные ниже
 процентные содержания MeCN. Информация о градиенте: 0,0-0,5 мин., 5% MeCN;
 35 0,5-10,5 мин., увеличенный от 5% MeCN до 35% MeCN; 10,5-10,6 мин.,

увеличенный от 35% MeCN до 100% MeCN; 10,6-12,5 мин., выдержанный при 100% MeCN. Чистые фракции выпаривали в Genevac с получением указанного в заголовке соединения (4,0 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 394,0 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

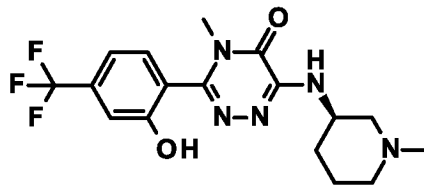
5

Пример 25: 3-(4-Ацетил-2-гидроксифенил)-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он



Раствор 3-[4-(1,1-дифторэтил)-2-метоксифенил]-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она (588,0 мг, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) (пример 24, шаг Б) в ДХМ (5 мл) обрабатывали по каплям трибромидом бора (1 М в ДХМ) (3,5 мл, 3,50 ммоль, 6,06 экв.) при 0°C. Через 30 мин. смесь оставляли нагреваться и перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали повторно, реакционную смесь гасили 0,7 М NH₃ в 15 MeOH (~15 мл) и оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, а затем растворяли в смеси ДМСО/вода (1:1, 3,5 мл), фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (устройство управления отбором проб Waters 2767, бинарный градиентный модуль Waters 2545, органайзер Waters Systems Fluidics, насос Waters 515 ACD, 20 подпиточный насос Waters 515, детектор с фотодиодной матрицей Waters 2998, Waters QDa) на препаративной колонке Waters X-Select CSH C₁₈ ODB, 130 Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл мин⁻¹, элюируя градиентом 0,1% муравьиной кислоты в смеси вода-MeCN в течение 12,5 мин. с использованием ультрафиолетового излучения на всех длинах волн с помощью детектора PDA, а также QDA и ELS. Насос для разбавления в колонке подает 2 мл мин⁻¹ MeOH в 25 течение всего способа, что включено в приведенные ниже процентные содержания MeCN. Информация о градиенте: 0,0-0,5 мин., 5% MeCN; 0,5-10,5 мин., увеличенный от 5% MeCN до 22,5% MeCN; 10,5-10,6 мин., увеличенный от 22,5% MeCN до 100% MeCN; 10,6-12,5 мин., выдержанный при 100% MeCN. Чистые 30 фракции выпаривали в Genevac с получением указанного в заголовке соединения (15,8 мг, выход 7%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 371,9 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 26: 3-[2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-он



5 Шаг А: 6-[[*(3R)*-1-Бензил-3-пиперидил]амино]-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метил-1,2,4-триазин-3,5-дион

6-Бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метил-1,2,4-триазин-3,5-дион (*пример 2, шаг А*) (1,50 г, 4,60 ммоль, 1,0 экв.) и карбонат цезия (2,997 г, 9,2 ммоль, 2,0 экв.) и (*R*)-3-амино-1-бензилпиперидин (1,00 г, 5,26 ммоль, 1,14 экв.) растворяли в ДМСО (20 мл) и смесь дегазировали (N_2) в течение 5 мин. Реакционный сосуд вакуумировали и снова заполняли N_2 (3х), затем добавляли (*rac*)-BINAP Pd G3 (228,2 мг, 0,23 ммоль, 0,05 экв.) и реакционную смесь помещали в атмосферу N_2 , затем перемешивали при 95° С в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (250 мл) и водой (250 мл). Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором (3×200 мл), сушили с помощью фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 40 г, 0-7% (0,7 н. аммиак в MeOH) в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (1,98 г, выход 87%) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 436,4 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

20 Шаг Б: 6-[[*(3R)*-1-бензил-3-пиперидил]амино]-4-метил-2*H*-1,2,4-триазин-3,5-дион

6-[[*(3R)*-1-бензил-3-пиперидил]амино]-2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метил-1,2,4-триазин-3,5-дион (*пример 26, шаг А*) (1,98 г, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (18 мл). К реакционной смеси добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,71 мл, 8,0 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч., затем добавляли дополнительное количество трифторметансульфоновой кислоты (0,71 мл, 8,0 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 40 г, 0-10% (0,7 н. аммиак в MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке

соединения (1,56 г, 3,35 ммоль, выход 67%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 316,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг В: 6-[[*(3R)*-1-Бензил-3-пиперидил]амино]-3-хлор-4-метил-1,2,4-триазин-

5 5-он

6-[[*(3R)*-1-Бензил-3-пиперидил]амино]-4-метил-2*H*-1,2,4-триазин-3,5-дион
(*пример 26, шаг В*) (0,25 г, 0,79 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в оксихлориде фосфора (4,86 мл, 52,1 ммоль, 65,7 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч., затем при 120°C в течение дополнительных 24 ч. Реакционную смесь
10 концентрировали *in vacuo*, затем разбавляли EtOAc (100 мл). Смесь энергично перемешивали и медленно добавляли насыщ. водн. NaHCO₃, чтобы довести pH >8. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (208
15 мг, выход 72%) в виде светло-коричневого масла. ЖХ-МС m/z 334,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг Г: 6-[[*(3R)*-1-Бензил-3-пиперидил]амино]-3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он

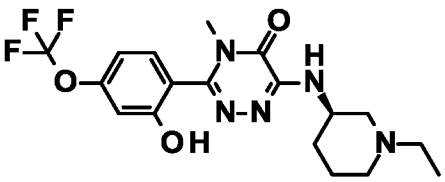
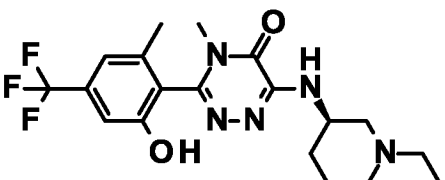
20 6-[[*(3R)*-1-Бензил-3-пиперидил]амино]-3-хлор-4-метил-1,2,4-триазин-5-он
(*пример 26, шаг В*) (209,0 мг, 0,58 ммоль, 1,0 экв.), 2-метокси-4-(трифторметил)фенилбороновую кислоту (CAS № 312936-89-3, 139,36 мг, 0,63 ммоль, 1,1 экв.) и насыщ. водн. Na₂CO₃ (0,5 мл) суспендировали в 1,4-диоксане (4 мл), и реакционную смесь барботировали N₂, затем вакуумировали и снова
25 заполняли N₂ (3 x). Добавляли Xphos Pd G3 (48,8 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь помещали в атмосферу N₂, затем перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили с помощью фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке
30 соединения (310,0 мг, 0,65 ммоль, выход 81%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 474,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг Д: 3-[2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-он

6-[[*(3R)*-1-Бензил-3-пиперидил]амино]-3-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он (*пример 26, шаг Г*) (186,1 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (8 мл) и добавляли 20 масс.% гидроксида палладия на угле (50% в H₂O) (80,1 мг, 0,060 ммоль, 0,150 экв.), затем добавляли формальдегид (37 масс.% в H₂O) (0,28 мл, 3,8 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали под давлением 3 бар H₂ в течение 72 ч. Затем добавляли дополнительное количество 20 масс.% гидроксида палладия на угле (50% в воде) (91,9 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь под давлением 5 бар H₂ в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток поглощали в ДХМ (10 мл) и медленно добавляли трибромид бора (1 М в ДХМ) (3,27 мл, 3,27 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли Na₂CO₃ (5 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин., затем фильтровали и концентрировали фильтрат *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в 7,5 мл ДМСО, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (устройство управления отбором проб Waters 2767, бинарный градиентный модуль Waters 2545, органайзер Waters Systems Fluidics, насос Waters 515 ACD, подпиточный насос Waters 515, детектор с фотодиодной матрицей Waters 2998, Waters QDa) на препаративной колонке Waters XBridge BEH C₁₈ ODB, 130 Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл мин⁻¹, элюируя градиентом 0,3% аммиака в смеси вода-MeCN в течение 12,5 мин. с использованием ультрафиолетового излучения на всех длинах волн с помощью детектора PDA, а также QDA и ELS. Насос для разбавления в колонке подает 2 мл мин⁻¹ MeOH в течение всего способа, что включено в приведенные ниже процентные содержания MeCN. Информация о градиенте: 0,0-0,5 мин., 5% MeCN; 0,5-10,5 мин., увеличенный от 5% MeCN до 30% MeCN; 10,5-10,6 мин., увеличенный от 30% MeCN до 100% MeCN; 10,6-12,5 мин., выдержанный при 100% MeCN. Чистые фракции выпаривали в Genevac с получением указанного в заголовке соединения (23,9 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС *m/z* 384,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Следующие примеры «Пр.» синтезировали способами, аналогичными описанным выше:

Пр.	Структура	Название	Исходные материалы	Аналитиче-

				ские данные
27		6-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	3-Хлор-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он (пример 2, шаг Г) и 2-метокси-4-(трифторметокси)-фенилбороновая кислота CAS № 355836-10-1	ЖХ-МС m/z 414,4 [M+H] ⁺ , ИЭР пол.
28		6-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	3-Хлор-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он (пример 2, шаг Г) и 2-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан CAS № 2557358-25-3	ЖХ-МС m/z 412,6 [M+H] ⁺ , ИЭР пол.

Пример 29: (м или п)-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он и **пример 30:** (п

или **м)-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он**

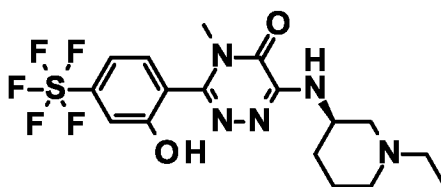
3-Хлор-6-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он
(*пример 2, шаг Г*) (350 мг, 1,29 ммоль, 1,0 экв.), насыщенный водн. карбонат
натрия (1,5 мл, 5,50 ммоль, 4,27 экв.) и 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенол (389,1 мг, 1,29 ммоль, 1,0 экв.)
суспендировали в 1,4-диоксане (10 мл) и реакционную смесь барботировали N₂,
затем вакуумировали и снова заполняли N₂ (3 х). Добавляли Xphos Pd G3 (54,57 мг,
0,06 ммоль, 0,05 экв.) и реакционную смесь помещали в атмосферу N₂, затем
перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH,
затем загружали в сухом состоянии на силикагель, а затем очищали колоночной
хроматографией на силикагеле (колонка 12 г, 0-10% (0,7 н. NH₃ в MeOH)/ДХМ) и
хиральной СФХ на Waters prep 15 с УФ-детектором DAD при 210 – 400 нм, 40°C,
120 бар. Колонка представляла собой ИН 10 x 250 мм, 5 мкм, скорость потока 15
мл/мин. при 10% MeOH (0,03% аммиак), 90% CO₂. Таким образом получали два
атропоизомера:

Атроп. 1: Пример 29 (36,5 мг, выход 6%) получали в виде желтого твердого
вещества. ЖХ-МС m/z 412,4 [M+H]⁺, ИЭР пол. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,07
(с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,83 (д, 1H), 4,07-3,97 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,79-2,70 (м, 1H),
2,57-2,50 (м, 1H), 2,41-2,32 (м, 2H), 2,26-2,11 (м, 5H), 1,76-1,62 (м, 2H), 1,61-1,44
(м, 2H), 1,00 (т, 3H). Примечание: ОН фенола не наблюдали.

Атроп. 2: Пример 30 (49,5 мг, выход 9%) в виде желтого твердого вещества.
ЖХ-МС m/z 412,4 [M+H]⁺, ИЭР пол. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,65 (шир с,
1H), 7,18 (с, 1H), 7,13-6,78 (м, 2H), 4,12-3,99 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,96-2,79 (м, 1H),
2,72-2,54 (м, 1H), 2,45-1,96 (м, 6H), 1,84-1,41 (м, 4H), 1,12-0,95 (м, 3H).
Примечание: 1 х сигнал N-CH перекрыт пиком воды и, следовательно, не
наблюдается.

Примечание: Диастереомерные атропоизомеры вокруг двойной связи Ag-Ag
(стереохимия назначена произвольно).

Пример 31: **6-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(пентафтор-λ₆-сульфанил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он**



Шаг А: 2-Иод-5-(пентафтор- λ_6 -сульфанил)фенол

Раствор п-толуолсульфоновой кислоты (0,09 г, 0,52 ммоль, 0,13 экв.) и 3-(пентафтортио)фенола (900,0 мг, 4,09 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (18 мл) перемешивали в течение 15 мин. при к.т., затем колбу накрывали фольгой и добавляли по каплям раствор N-иодсукцинимиды (3,0 г, 13,3 ммоль, 3,26 экв.) в MeOH (18 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, растворяли повторно в EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (50 мл). Органический слой собирали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии (SiO₂, картридж 24 г, 0-30% ДХМ: изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,45 г, выход 99%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 345,0 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Шаг Б: Пентафтор-(4-иод-3-метоксифенил)- λ_6 -сульфан

Иодметан (0,3 мл, 4,82 ммоль, 1,15 экв.) добавляли к перемешанной смеси 2-иод-5-(пентафтор- λ_6 -сульфанил)фенола (1,49 г, 4,19 ммоль, 1,0 экв.), карбоната калия (1,50 г, 10,9 ммоль, 2,59 экв.). Затем смесь нагревали до 56°C в течение 3 часов, затем при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали, затем концентрировали до сухого состояния. Полученный остаток распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (40 мл). Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением оранжевого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂, картридж 40 г, изократический изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,36 г, выход 87%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,87 (дт, 1H), 7,16 – 7,06 (м, 2H), 3,94 (с, 3H).

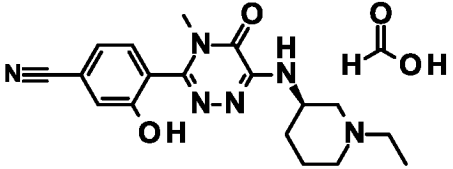
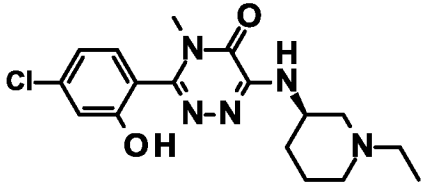
Шаг В: [2-Метокси-4-(пентафтор- λ_6 -сульфанил)фенил]бороновая кислота

Изопропилмагния хлорид (2 М в ТГФ, 2,4 мл, 4,8 ммоль, 1,44 экв.) добавляли к перемешанному раствору пентафтор-(4-иод-3-метоксифенил)- λ_6 -сульфана (1,2 г, 3,33 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (36 мл), охлажденном до 0°C. Смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 30 минут. Затем добавляли 5 триметилборат (0,84 мл, 7,53 ммоль, 2,26 экв.) и оставляли смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали, затем повторно растворяли в ДХМ (20 мл) и промывали 10% масс./об. водн. KH_2PO_3 (3 x 10 мл), а затем соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный желтый остаток 10 повторно растворяли в ДХМ (36 мл) и добавляли уксусную кислоту (0,6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли воду (0,36 мл), а затем ТГФ (1,2 мл). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь промывали 10% масс./об. водн. KH_2PO_4 (25 мл) и органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали 15 и концентрировали. Полученное твердое вещество растирали с изогексаном (30 мл) с получением указанного в заголовке соединения (576,0 мг, выход 62%) в виде белого порошка. ЖХ-МС: m/z 277,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$, ИЭР отр.

Шаг Г: 6-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(пентафтор- λ_6 -сульфанил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он

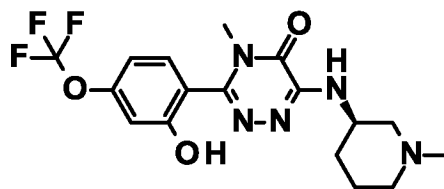
Синтез на этом шаге осуществляли способами, аналогичными описанным выше (см. пример 27):

Пр.	Структура	Название	Исходные материалы	Аналитические данные
31		6-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(пентафтор- λ_6 -сульфанил)	3-Хлор-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он (пример 2, шаг Г) и [2-метокси-4-	ЖХ-МС m/z 456,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

		фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	(пентафтор-λ6-сульфанил)фенил]боронову кислоту (<i>пример 30, шаг B</i>)	
32		4-[6-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-5-оксо-1,2,4-триазин-3-ил]-3-гидроксибензонитрил; муравьиная кислота	3-Хлор-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он (<i>пример 2, шаг Г</i>) и 4-циано-2-метоксифенил бороновая кислота CAS № 1256345-67-1	ЖХ-МС m/z 355,0 [M+H] ⁺ , ИЭР пол.
33		3-(4-Хлор-2-гидроксифенил)-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он	3-Хлор-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он (<i>пример 2, шаг Г</i>) и 4-хлор-2-метоксифенил бороновая кислота CAS № 762287-57-	ЖХ-МС m/z 364,5 ([35Cl]M+H) ⁺ , ИЭР пол

			0	
--	--	--	---	--

Пример 34: 3-[2-Гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-6-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-он



5 Шаг А: 6-[[*(3R)*-1-Бензил-3-пиперидил]амино]-3-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он

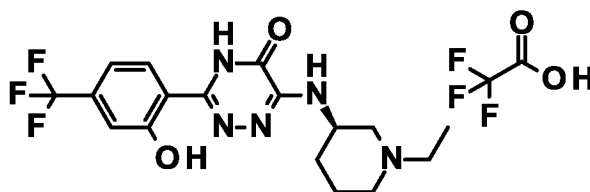
6-[[*(3R)*-1-Бензил-3-пиперидил]амино]-3-хлор-4-метил-1,2,4-триазин-5-он
(*пример 26, шаг В*) (250,0 мг, 0,71 ммоль, 1,0 экв.), 2-метокси-4-(трифторметокси)фенилбороновую кислоту (184,7 мг, 0,78 ммоль, 1,1 экв.) и насыщ. водн. Na₂CO₃ (0,3 мл) суспендировали в 1,4-диоксане (4 мл) и реакционную смесь барботировали N₂, затем вакуумировали и снова заполняли N₂ (3 х). Добавляли Xphos Pd G3 (60,3 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь помещали в атмосферу N₂, затем перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и солевым раствором (50
10 мл). Органическую фазу отделяли, сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Полученный в результате остаток очищали хроматографией на силикагеле (колонка 24 г, 0-10% (0,7 н. NH₃ в MeOH)/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (180,0 мг, выход 47%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС *m/z* 490,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

20 Шаг Б: 6-[[*(3R)*-1-Бензил-3-пиперидил]амино]-3-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он

6-[[*(3R)*-1-Бензил-3-пиперидил]амино]-3-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он (*пример 35, шаг А*) (186,1 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (8 мл) и добавляли 20 масс.% гидроксида палладия на угле (50% в H₂O) (80,08 мг, 0,06 ммоль, 0,15 экв.), затем формальдегид (37 масс.% в H₂O) (0,28 мл, 3,80 ммоль, 10,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали под давлением 5 бар H₂ в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество 20 масс.% гидроксида палладия на угле (50% в H₂O) (91,9 мг, 0,070 ммоль, 0,100 экв.) и перемешивали реакционную смесь под давлением 5 бар H₂ в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток поглощали в ДХМ (10 мл) и
25
30

медленно добавляли трибромид бора (1 М в ДХМ) (1,9 мл, 1,90 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли Na₂CO₃ (5 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин., затем фильтровали и концентрировали фильтрат *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в 11 мл ДМСО, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (устройство управления отбором проб Waters 2767, бинарный градиентный модуль Waters 2545, органайзер Waters Systems Fluidics, насос Waters 515 ACD, подпиточный насос Waters 515, детектор с фотодиодной матрицей Waters 2998, Waters QDa) на препаративной колонке Waters XBridge BEH C₁₈ ODB, 130 Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл мин⁻¹, элюируя градиентом 0,3% аммиака в смеси вода-MeCN в течение 12,5 мин. с использованием ультрафиолетового излучения на всех длинах волн с помощью детектора PDA, а также QDA и ELS. Насос для разбавления в колонке подает 2 мл мин⁻¹ MeOH в течение всего способа, что включено в приведенные ниже процентные содержания MeCN. Информация о градиенте: 0,0-0,5 мин., 5% MeCN; 0,5-10,5 мин., увеличенный от 5% MeCN до 30% MeCN; 10,5-10,6 мин., увеличенный от 30% MeCN до 100% MeCN; 10,6-12,5 мин., выдержанный при 100% MeCN. Чистые фракции выпаривали в Genevac с получением указанного в заголовке соединения (70,4 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС *m/z* 400,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 35: 6-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4*H*-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг А: *N*-(Циклопропилметил)-2-метокси-4-(трифторметил)бензамид

К раствору коммерчески доступной 2-метокси-4-(трифторметил)бензойной кислоты (CAS № 448-36-2, 2,00 г, 9,08 ммоль, 1,0 экв.) и коммерчески доступного циклопропилметанамина (CAS № 2516-47-4, 0,95 мл, 10,9 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли ДИПЭА (2952,5 мг, 22,7 ммоль, 2,5 экв.), ЭДКИ (2,09 г, 10,9 ммоль, 1,2 экв.) и НОВt (1,60 г, 11,8 ммоль, 1,3 экв.). Полученную реакцию

смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) и экстрагировали раствор EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,10 г, выход 85%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 2): m/z 273,8 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10 Шаг Б: N-(Циклопропилметил)-2-метокси-4-(трифторметил)бензотиоамид
 К раствору вышеупомянутого N-(циклопропилметил)-2-метокси-4-(трифторметил)бензамида (*пример 35, шаг А*) (2,10 г, 7,69 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли реагент Лавессона (2,312 г, 4,61 ммоль, 0,6 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов и после завершения охлаждали до
 15 комнатной температуры. Вышеуказанный реакционный раствор разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем
 20 (петролейный эфир: этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г, выход 93%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 2): m/z 290 [M+H]⁺, ИЭР пол.

25 Шаг В: Метил N-(циклопропилметил)-2-метокси-4-(трифторметил)бензимиidotиоат
 К раствору вышеупомянутого N-(циклопропилметил)-2-метокси-4-(трифторметил)бензотиоамида (*пример 35, шаг Б*) (2,00 г, 6,91 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (40 мл) добавляли ДИЭА (2,68 г, 20,74 ммоль, 3,0 экв.) при 20 °С и перемешивали в течение 10 мин. Затем в смесь добавляли MeI (1,67 г, 11,8 ммоль,
 30 1,7 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 120 г, 0,1% ТФК в смеси
 35 вода/MeCN), затем необходимые фракции объединяли, лиофилизировали с

получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 48%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (метод 2): m/z 303,9 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг Г: N'-(Циклопропилметил)-2-метокси-4-

5 (трифторметил)бензимидагидразид

К раствору метил N-(циклопропилметил)-2-метокси-4-(трифторметил)бензимидагидратиоата

(*пример 35, шаг В*) (500,0 мг, 1,65 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (15 мл) добавляли гидрат гидразина (835 мг, 16,7 ммоль, 10,1 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 6 часов. Вышеуказанный реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 20 г, 0,1% NH₃·H₂O в смеси вода/MeCN), затем необходимые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 41%) в виде желтого твердого вещества ЖХ-МС (метод 2): m/z 288,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг Д: 6-Амино-4-(циклопропилметил)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин-5(4H)-он

20 Смесь вышеупомянутого N'-(циклопропилметил)-2-метокси-4-(трифторметил)бензимидагидразида (*пример 35, шаг Г*) (150 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.), ТЭА (106 мг, 1,04 ммоль, 2,0 экв.) и этилтиооксамат (104 мг, 0,78 ммоль, 1,5 экв.) в этаноле (3 мл) перемешивали в течение 1 часа при 85°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 20 г, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN), затем необходимые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 341,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

30 Шаг Е: 6-Хлор-4-(циклопропилметил)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин-5(4H)-он

К смеси вышеупомянутого 6-амино-4-(циклопропилметил)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 35, шаг Д*) (70,0 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), CuCl (61,09 мг, 0,62 ммоль, 3,0 экв.), LiCl (17,4 мг, 0,41 ммоль, 2,0

экв.), бензил(триэтил)азания хлорида (178 мг, 0,78 ммоль, 3,8 экв.) в MeCN (2,5 мл) добавляли *трет*-бутилнитрит (106,1 мг, 1,03 ммоль, 5,0 экв.) при 25°C, затем перемешивали при 70°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. После завершения реакции охлаждали раствор до комнатной температуры, смесь фильтровали и
 5 фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% ТФК в смеси вода/MeCN) с последующей лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 2): m/z 360,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10

Шаг Ж: (R)-4-(Циклопропилметил)-6-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин-5(4H)-он

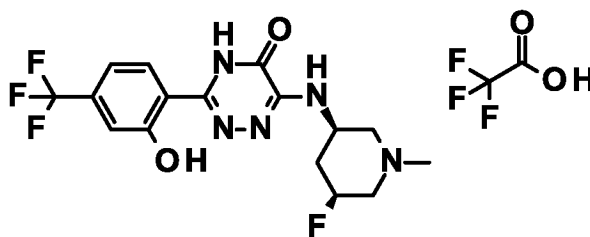
К смеси вышеупомянутого 6-хлор-4-(циклопропилметил)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 35, шаг Д*) (30,0 мг, 0,08
 15 ммоль, 1,0 экв.) и (3R)-1-этилпиперидин-3-амина (53,5 мг, 0,42 ммоль, 5,0 экв.) в NMP (0,5 мл) добавляли ДИЭА (32,3 мг, 0,25 ммоль, 3,0 экв.), затем перемешивали при 90°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 20 г, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN),
 20 затем необходимые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (метод 2): m/z 452,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг И: 6-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4H-1,2,4-триазин-5-он]; 2,2,2-трифторуксусная кислота

К раствору вышеупомянутого (R)-4-(циклопропилметил)-6-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (*пример 35, шаг E*) (10,0 мг, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли VBr₃ (55,4 мг, 0,22 ммоль, 10,0 экв.) при -40°C, затем перемешивали при
 30 20°C в течение 1 часа. Вышеуказанную реакционную смесь гасили водой (0,5 мл), затем доводили pH до приблизительно 8 с помощью NH₃·H₂O, затем концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли метанолом (2 мл), затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75 × 30 мм × 3 мкм; условия: вода (ТФК)-MeOH; начальное значение В: 23;
 35 конечное значение В: 43; время градиентного элюирования (мин.) 7; 100% В; время

удержания (мин.) 2; скорость потока (мл/мин.) 25), затем удаляли растворитель лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (0,82 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (метод 2): m/z 384,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

5 **Пример 36:** 6-[[*(3R,5S)*-1-Метил-5-фтор-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4*H*-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота



10 Шаг А: 6-[[*(3R,5S)*-1-Метил-5-фтор-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4*H*-1,2,4-триазин-5-он; 2,2,2-трифторуксусная кислота

К смеси 6-(((3*R*,5*S*)-5-фторпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (пример 16, шаг Б) (20,0 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (66,4 мг, 0,48 ммоль, 10,0 экв.) в NMP (1 мл) добавляли бензолтиол (49 мкл, 0,48 ммоль, 10,0 экв.), в атмосфере N_2 , затем перемешивали при 190°C в течение 30 минут в условиях микроволнового облучения. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и очищали колоночной хроматографией (C_{18} , 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN). Элюент лиофилизировали с получением продукта, который очищали второй раз препаративной ВЭЖХ (колонокка: 3_Phenomenex Luna C_{18} 75 × 30 мм × 3 мкм, условия: вода (0,1% ТФК)-MeCN, начальное значение В: 15; конечное значение В: 45, время градиентного элюирования (мин.): 7; 100% В время удержания (мин.): 2; скорость потока (мл/мин.): 25). Необходимые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (4,14 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (метод 2): m/z 387,9 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

30 **Эталонный пример RE-A:** 2-[6-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-4-метилпиридазин-3-ил]-5-(трифторметил)фенол

RE-A синтезировали по аналогии с описанным в WO20200234715.

Соединение формулы Ib можно применять известным способом в качестве активного ингредиента для получения таблеток следующей композиции:

На таблетку

	Активный ингредиент	200 мг
5	Микрокристаллическая целлюлоза	155 мг
	Кукурузный крахмал	25 мг
	Тальк	25 мг
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	<u>20 мг</u>
		425 мг

10

Пример Б'

Соединение формулы Ib можно применять известным способом в качестве активного ингредиента для получения капсул следующей композиции:

На капсулу

15	Активный ингредиент	100,0 мг
	Кукурузный крахмал	20,0 мг
	Лактоза	95,0 мг
	Тальк	4,5 мг
	Стеарат магния	<u>0,5 мг</u>
20		220,0 мг

Пример А

Соединение формулы I можно применять известным способом в качестве активного ингредиента для получения таблеток следующего состава:

25		<u>На таблетку</u>
	Активный ингредиент	200 мг
	Микрокристаллическая целлюлоза	155 мг
	Кукурузный крахмал	25 мг
	Тальк	25 мг
30	Гидроксипропилметилцеллюлоза	<u>20 мг</u>
		425 мг

Пример Б

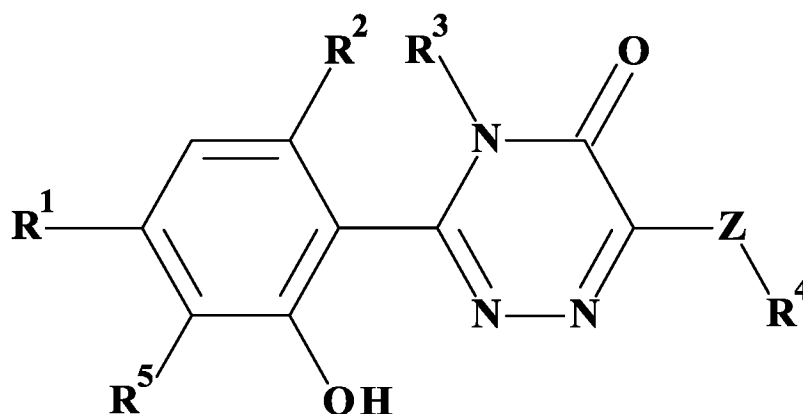
35 Соединение формулы I можно применять известным способом в качестве активного ингредиента для получения капсул следующей композиции:

На капсулу

Активный ингредиент	100,0 мг
Кукурузный крахмал	20,0 мг
Лактоза	95,0 мг
5 Тальк	4,5 мг
Стеарат магния	<u>0,5 мг</u>
	220,0 мг

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы Iб



Iб,

- 5 где
- R¹ представляет собой H, ацетил, SF₅, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;
- R⁵ представляет собой H;
- или R¹ и R⁵ и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-
 10 членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила, или R¹ и R⁵ и атомы, с которыми они связаны, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена или
 15 алкила;
- R² представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;
- R³ представляет собой H, алкил, галогеналкил, циклоалкил или
 20 циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;
- Z представляет собой -O- или -NH-;
- R⁴ представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксильного алкила, -OH, оксо, -CO₂H, циклоалкилалкила или циклоалкила, необязательно замещенного
 25 галогеном; или

R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила и –ОН; или

R^4 представляет собой арилалкил или гетероарилалкил, причем арилалкил или гетероарилалкил содержит 1-3 заместителя, независимо выбранных из алкила, галогена, галогеналкила и –ОН;

и фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п. 1, где R^5 представляет собой Н, или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом О, или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо.

3. Соединение по любому из п. 1 или п. 2, где R^5 представляет собой Н, или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом О.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R^5 представляет собой Н.

5. Соединение по пп. 1-4, где R^1 представляет собой ацетил, SF_5 , галоген, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил.

6. Соединение по пп. 1-5, где R^1 представляет собой галоген, галогеналкил или галогеналкокси.

7. Соединение по пп. 1-6, где R^1 представляет собой галогеналкокси.

8. Соединение по пп. 1-7, где R^2 представляет собой Н или алкил.

9. Соединение по пп. 1-8, где R^2 представляет собой Н.

10. Соединение по пп. 1-9, где R^3 представляет собой Н, алкил или циклоалкил.

11. Соединение по пп. 1-10, где R^3 представляет собой алкил.

12. Соединение по пп. 1-11, где R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, циклоалкила или циклоалкилалкила; или

R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 2 заместителями, независимо выбранными из алкила и –ОН; или

R^4 представляет собой арилалкил, замещенный ОН.

13. Соединение по пп. 1-12, где R^4 представляет собой пиперидильное кольцо, необязательно замещенное алкилом.

14. Соединение по пп. 1-13, где R^4 представляет собой этилпиперидин.

15. Соединение по пп. 1-14, где Z представляет собой $-NH-$.

16. Соединение по п. 1, где

5 R^1 представляет собой ацетил, SF_5 , галоген, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;

R^5 представляет собой H ;

10 или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O , или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо;

R^2 представляет собой H или алкил;

R^3 представляет собой H , алкил или циклоалкил;

Z представляет собой $-NH-$;

15 R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, циклоалкила или циклоалкилалкила; или

R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 2 заместителями, независимо выбранными из алкила и $-OH$; или

20 R^4 представляет собой арилалкил, замещенный OH ;
и фармацевтически приемлемые соли.

17. Соединение по п. 1 или п. 16, где
где

25 R^1 представляет собой ацетил, SF_5 , галоген, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;

R^5 представляет собой H ;

или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один O ;

30 R^2 представляет собой H или алкил;

R^3 представляет собой H , алкил или циклоалкил;

Z представляет собой $-NH-$;

35 R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, циклоалкила или циклоалкилалкила; или

R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 2 заместителями, независимо выбранными из алкила и $-OH$; или

R^4 представляет собой арилалкил, замещенный OH ;
и фармацевтически приемлемые соли.

5

18. Соединение по пп. 1, 16 или п. 17, где

R^1 представляет собой галоген, галогеналкил или галогеналкокси;

R^5 представляет собой H ;

10 или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один O ;

R^2 представляет собой H ;

R^3 представляет собой алкил;

Z представляет собой $-NH-$;

15 R^4 представляет собой пиперидильное кольцо, необязательно замещенное алкилом;
и фармацевтически приемлемые соли.

19. Соединение по пп. 1, 16, 17 или п. 18, где

20 R^1 представляет собой галогеналкокси;

R^5 представляет собой H ;

R^2 представляет собой H ;

R^3 представляет собой алкил;

Z представляет собой $-NH-$;

25 R^4 представляет собой пиперидильное кольцо, необязательно замещенное алкилом;
и фармацевтически приемлемые соли.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, причем соединение выбрано из:

30 6-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

35 3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[3R)-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)амино]-1,2,4-триазин-5-она;

(R)-6-((1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

5 (R)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

6-(1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-иламино)-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

10 3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[3(R)-1-пропил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[(1,5,5-триметил-3-пиперидил)амино]-1,2,4-триазин-5-она;

(R)-6-((1-циклопропилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

15 6-(((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

6-[(1-трет-бутил-3-пиперидил)амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

20 6-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-иламино)-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[3(R,5S)-1-этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[3(R,5R)-1-этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

25 6-[[5(S)-5-фтор-1-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[3(R)-6,6-диметил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

30 6-[(3-гидроксифенил)метиламино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[3(R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

4-циклопропил-6-[[3(R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-5-она;

- 6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-фтор-2-гидроксифенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
- 4-этил-6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-5-она;
- 5 3-[4-(дифторметокси)-2-гидроксифенил]-6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
- 3-[4-(1,1-дифторэтил)-2-гидроксифенил]-6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
- 10 3-(4-ацетил-2-гидроксифенил)-6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
- 3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[$(3R)$ -1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;
- 6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
- 15 6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
- (м или п)-6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
- (п или м)-6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
- 20 6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(пентафтор- λ 6-сульфанил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
- 4-[6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-5-оксо-1,2,4-триазин-3-ил]-3-гидроксибензонитрила;
- 25 3-(4-хлор-2-гидроксифенил)-6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
- 3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-6-[[$(3R)$ -1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;
- 6-[[$(3R)$ -1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4H-1,2,4-триазин-5-она;
- 30 6-[[$(3R,5S)$ -1-этил-5-фтор-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4H-1,2,4-триазин-5-она;
- и его фармацевтически приемлемые соли.
- 35 21. Соединение по любому из пп. 1-20, причем соединение выбрано из:

6-[[**(3R)**-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

(R)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

5 6-[[**(3R)**-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

3-[4-(дифторметокси)-2-гидроксифенил]-6-[[**(3R)**-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

10 6-[[**(3R)**-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

3-(4-хлор-2-гидроксифенил)-6-[[**(3R)**-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-6-[[**(3R)**-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;

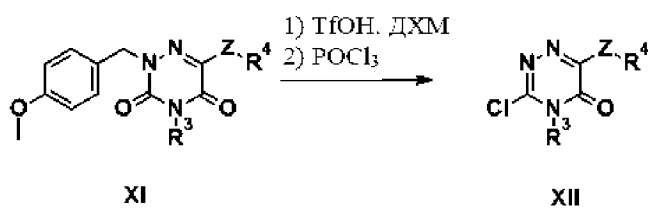
15 и его фармацевтически приемлемые соли.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, причем соединение представляет собой

6-[[**(3R)**-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он, и его фармацевтически

20 приемлемые соли.

23. Способ получения соединения по любому из пп. 1-22, включающий проведение реакции соединения формулы XI с соединением формулы XII, где R^3 и R^4 являются такими, как определено выше



25 24. Соединение по любому из пп. 1-22 для применения в качестве терапевтически активного вещества.

25. Соединение по любому из пп. 1-22 для применения в лечении или предупреждении заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-22 и терапевтически инертный носитель.

27. Применение соединения по любому из пп. 1-22 для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

28. Соединение по любому из пп. 1-22 для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

29. Применение соединения по любому из пп. 1-22 в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

30. Применение соединения по любому из пп. 1-22 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

31. Способ ингибирования NLRP3, причем способ включает введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22 для ингибирования NLRP3.

32. Способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, причем способ включает введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22, причем заболевание, нарушение или состояние выбрано из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

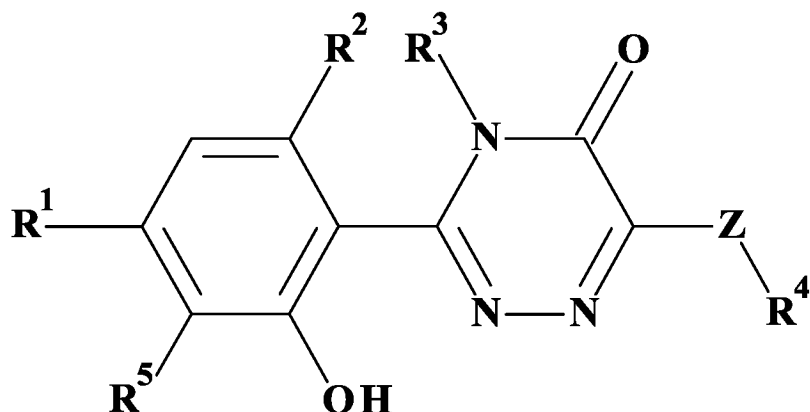
33. Соединение по любому из пп. 1-22, произведенное в соответствии со способом по п. 23.

34. Изобретение, как описано выше.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

По ст. 34 РСТ

1. Соединения формулы Iб



Iб,

где

R¹ представляет собой H, ацетил, SF₅, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;

R⁵ представляет собой H;

или R¹ и R⁵ и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила, или R¹ и R⁵ и атомы, с которыми они связаны, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила;

R² представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;

R³ представляет собой H, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном;

Z представляет собой -O- или -NH-;

R⁴ представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, -OH, оксо, -CO₂H,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

циклоалкилалкила или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила и –ОН; или

R^4 представляет собой арилалкил или гетероарилалкил, причем арилалкил или гетероарилалкил содержит 1-3 заместителя, независимо выбранных из алкила, галогена, галогеналкила и –ОН;

и фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п. 1, где R^5 представляет собой Н, или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом О, или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо.

3. Соединение по любому из п. 1 или п. 2, где R^5 представляет собой Н, или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом О.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R^5 представляет собой Н.

5. Соединение по пп. 1-4, где R^1 представляет собой ацетил, SF_5 , галоген, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил.

6. Соединение по пп. 1-5, где R^1 представляет собой галоген, галогеналкил или галогеналкокси.

7. Соединение по пп. 1-6, где R^1 представляет собой галогеналкокси.

8. Соединение по пп. 1-7, где R^2 представляет собой Н или алкил.

9. Соединение по пп. 1-8, где R^2 представляет собой Н.

10. Соединение по пп. 1-9, где R^3 представляет собой Н, алкил или циклоалкил.

11. Соединение по пп. 1-10, где R^3 представляет собой алкил.

12. Соединение по пп. 1-11, где R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, циклоалкила или циклоалкилалкила; или

R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 2 заместителями, независимо выбранными из алкила и –ОН; или

R^4 представляет собой арилалкил, замещенный ОН.

13. Соединение по пп. 1-12, где R^4 представляет собой пиперидильное кольцо, необязательно замещенное алкилом.

14. Соединение по пп. 1-13, где R^4 представляет собой этилпиперидин.

15. Соединение по пп. 1-14, где Z представляет собой $-NH-$.

16. Соединение по п. 1, где

R^1 представляет собой ацетил, SF_5 , галоген, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;

R^5 представляет собой H ;

или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют либо 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O , или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо;

R^2 представляет собой H или алкил;

R^3 представляет собой H , алкил или циклоалкил;

Z представляет собой $-NH-$;

R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, циклоалкила или циклоалкилалкила; или

R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 2 заместителями, независимо выбранными из алкила и $-OH$; или

R^4 представляет собой арилалкил, замещенный OH ;

и фармацевтически приемлемые соли.

17. Соединение по п. 1 или п. 16, где

где

R^1 представляет собой ацетил, SF_5 , галоген, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;

R^5 представляет собой H ;

или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один O ;

R^2 представляет собой H или алкил;

R^3 представляет собой H , алкил или циклоалкил;

Z представляет собой $-NH-$;

R^4 представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, циклоалкила или циклоалкилалкила; или

R^4 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 2 заместителями, независимо выбранными из алкила и $-OH$; или

R^4 представляет собой арилалкил, замещенный OH ;
и фармацевтически приемлемые соли.

18. Соединение по пп. 1, 16 или п. 17, где

R^1 представляет собой галоген, галогеналкил или галогеналкокси;

R^5 представляет собой H ;

или R^1 и R^5 и атомы, с которыми они связаны, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один O ;

R^2 представляет собой H ;

R^3 представляет собой алкил;

Z представляет собой $-NH-$;

R^4 представляет собой пиперидильное кольцо, необязательно замещенное алкилом;

и фармацевтически приемлемые соли.

19. Соединение по пп. 1, 16, 17 или п. 18, где

R^1 представляет собой галогеналкокси;

R^5 представляет собой H ;

R^2 представляет собой H ;

R^3 представляет собой алкил;

Z представляет собой $-NH-$;

R^4 представляет собой пиперидильное кольцо, необязательно замещенное алкилом;

и фармацевтически приемлемые соли.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, причем соединение выбрано из:

6-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[3R)-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)амино]-1,2,4-триазин-5-она;

(R)-6-((1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

(R)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

6-(1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-8-иламино)-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[3R)-1-пропил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[(1,5,5-триметил-3-пиперидил)амино]-1,2,4-триазин-5-она;

(R)-6-((1-циклопропилпиперидин-3-ил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

6-(((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она;

6-[(1-трет-бутил-3-пиперидил)амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-иламино)-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[3R,5S)-1-этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[3R,5R)-1-этил-5-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[5S)-5-фтор-1-метил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[3R)-6,6-диметил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[(3-гидроксифенил)метиламино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
4-циклопропил-6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-5-она;
6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-фтор-2-гидроксифенил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
4-этил-6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-5-она;
3-[4-(дифторметокси)-2-гидроксифенил]-6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
3-[4-(1,1-дифторэтил)-2-гидроксифенил]-6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
3-(4-ацетил-2-гидроксифенил)-6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-6-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;
6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
(м или п)-6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
(п или м)-6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(пентафтор-λ6-сульфанил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
4-[6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-5-оксо-1,2,4-триазин-3-ил]-3-гидроксибензонитрила;
3-(4-хлор-2-гидроксифенил)-6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;
3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-6-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;
6-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4H-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[[(3R,5S)-1-этил-5-фтор-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4Н-1,2,4-триазин-5-она;
и его фармацевтически приемлемые соли.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, причем соединение выбрано из:

6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-(4-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

(R)-3-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-6-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5(4Н)-она;

6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

3-[4-(дифторметокси)-2-гидроксифенил]-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

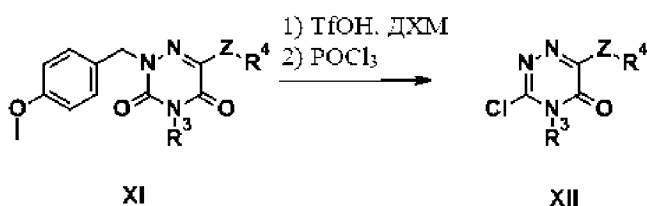
3-(4-хлор-2-гидроксифенил)-6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-4-метил-1,2,4-триазин-5-она;

3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-6-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-5-она;

и его фармацевтически приемлемые соли.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, причем соединение представляет собой
6-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]-4-метил-1,2,4-триазин-5-он, и его фармацевтически приемлемые соли.

23. Способ получения соединения по любому из пп. 1-22, включающий проведение реакции соединения формулы XI с соединением формулы XII, где R³ и R⁴ являются такими, как определено выше



24. Соединение по любому из пп. 1-22 для применения в качестве терапевтически активного вещества.

25. Соединение по любому из пп. 1-22 для применения в лечении или предупреждении заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-22 и терапевтически инертный носитель.

27. Применение соединения по любому из пп. 1-22 для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

28. Соединение по любому из пп. 1-22 лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

29. Применение соединения по любому из пп. 1-22 в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

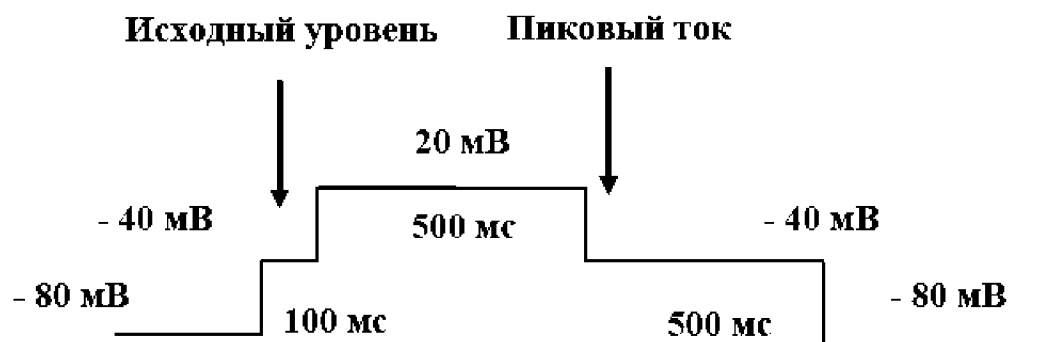
30. Применение соединения по любому из пп. 1-22 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

31. Способ ингибирования NLRP3, причем способ включает введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22 для ингибирования NLRP3.

32. Способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, причем способ включает введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22, причем заболевание, нарушение или состояние выбрано из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

33. Соединение по любому из пп. 1-22, произведенное в соответствии со способом по п. 23.

34. Изобретение, как описано выше.



Фиг. 1