

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393383 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.04.01

(22) Дата подачи заявки  
2022.06.02

(51) Int. Cl. C07D 253/07 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/53 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

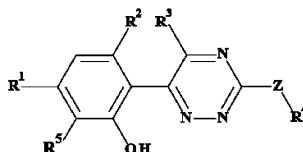
(54) ТРИАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ РАКА

(31) 21177660.4; 21188639.5; 21215875.2  
(32) 2021.06.04; 2021.07.30; 2021.12.20  
(33) EP  
(86) PCT/EP2022/064995  
(87) WO 2022/253936 2022.12.08  
(71) Заявитель:  
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:  
Буш Леа Орели, Губа Вольфганг,  
Ешке Георг, Меш Штефани Катарина,  
Патини-Адам Анжелик, Шнидер  
Кристиан, Стейнер Сандра,  
Тоссторфф Андреас Михель (CH)

(74) Представитель:  
Хмара М.В. (RU)

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



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и Z являются такими, как описано в данном документе, композиции, содержащей указанные соединения, и способам применения указанных соединений.

A1

202393383

202393383

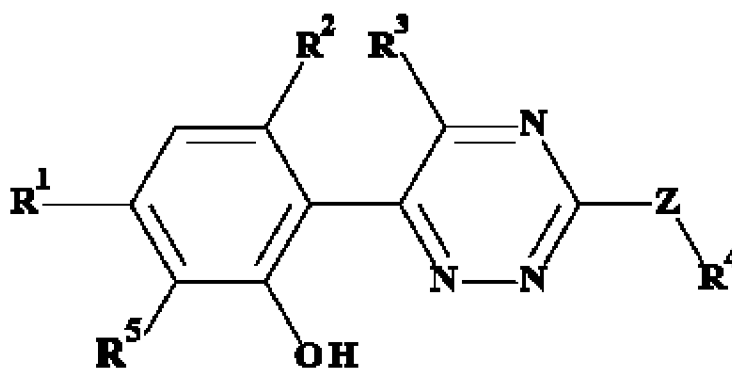
A1

# ТРИАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ РАКА

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 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,

10 где

R<sup>1</sup> представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;

R<sup>5</sup> представляет собой H;

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

5  $R^3$  представляет собой H, алкил, галогеналкил или циклоалкил, необязательно замещенный галогеном;

Z представляет собой -O-, -NH- или -NHCH<sub>2</sub>-;

10  $R^4$  представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, -OH, оксо, -CO<sub>2</sub>H или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

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

и фармацевтически приемлемые соли.

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

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

20 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.

25 NLRP3 представляет собой внутриклеточную сигнальную молекулу, которая воспринимает многие факторы патогенного происхождения, окружающей среды и хозяина. После активации NLRP3 связывается с speck-подобным регуляторным белком, ассоциированным с апоптозом, содержащим домен активации и

рекрутирования каспаз (ASC). Затем ASC полимеризуется с образованием большого агрегата, известного как ASC-speck. Полимеризованный ASC, в свою очередь, взаимодействует с цистеиновой протеазой каспазой-1 с образованием комплекса, называемого инфламмасомой. Это приводит к активации каспазы-1, которая расщепляет формы-предшественники провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 (называемых соответственно про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18), таким образом активируя эти цитокины. Каспаза-1 также опосредует тип воспалительной формы гибели клеток, известный как пироптоз. ASC-speck также может рекрутировать и активировать каспазу-8, которая может обрабатывать про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 и запускать апоптотическую гибель клеток.

Каспаза-1 расщепляет про-IL-1 $\beta$  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 высокомолекулярной группы (HMGB1). Каспаза-1 также расщепляет внутриклеточный IL-1R2, что приводит к его деградации и высвобождению IL-1 $\alpha$ . 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.

NLRP3-зависимые ASC-speck 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 $\beta$  вызывает секрецию провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF. IL-1 $\beta$  и IL-18 взаимодействуют с IL-23, чтобы индуцировать продуцирование IL-17 CD4 Th17 клетками памяти и  $\gamma\delta$  T-клетками в отсутствие взаимодействия с T-клеточным рецептором. IL-18 и IL-12 также действуют синергетически, индуцируя продуцирование IFN- $\gamma$  T-клетками памяти и NK-клетками, управляющими Th1 ответом.

Наследственные заболевания 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  
5 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.

Становится известной роль NLRP3 в заболеваниях центральной нервной  
системы, и также было показано, что NLRP3 влияет на заболевания легких. Кроме  
10 того, NLRP3 играет роль в развитии заболеваний печени, почек и старения. Многие  
из этих ассоциаций были определены с использованием мышей *Nlrp3<sup>-/-</sup>*, 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  
15 NLRP3 и IL-1 $\beta$ , что приводит к гибели клеток и воспалению.

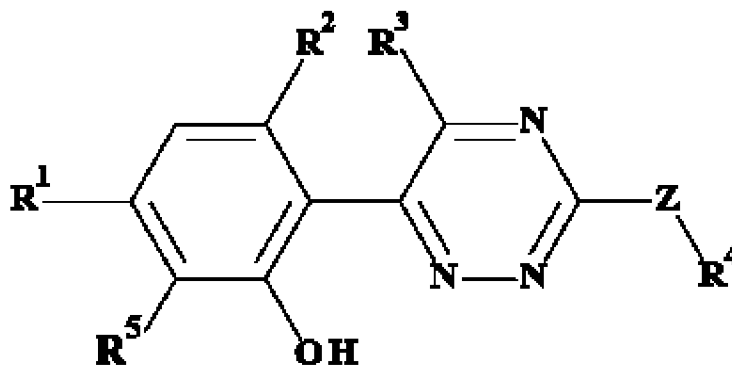
Было показано, что несколько малых молекул ингибируют инфламмасому  
NLRP3. Глибурид подавляет продуцирование IL-1 $\beta$  в микромолярных  
концентрациях в ответ на активацию NLRP3, но не NLRC4 или NLRP1. Другие  
ранее охарактеризованные слабые ингибиторы NLRP3 включают партенолид, 3,4-  
20 метилendioкси-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

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

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

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении представлены новые соединения формулы Iб:



Iб,

5 где

R<sup>1</sup> представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси или нитрил;

R<sup>5</sup> представляет собой H;

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

R<sup>2</sup> представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил или циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном или галогеналкокси;

20 R<sup>3</sup> представляет собой H, алкил, галогеналкил или циклоалкил, необязательно замещенный галогеном;

Z представляет собой -O-, -NH- или -NHCH<sub>2</sub>-;

$R^4$  представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксильной группы, -ОН, оксо-, -СО<sub>2</sub>Н или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

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

и фармацевтически приемлемые соли.

10 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 (С<sub>1-6</sub>-алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (С<sub>1-4</sub>-алкил). Примеры С<sub>1-6</sub>-алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-  
15 бутил, трет-бутил и пентил. Конкретные алкильные группы включают метил и этил. 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  
20 изопропил.

Термин «алкокси» обозначает группу формулы -О- $R'$ , где  $R'$  представляет собой С<sub>1-6</sub>-алкильную группу. Примеры С<sub>1-6</sub>-алкоксигрупп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси и трет-бутокси. Конкретные примеры представляют собой метокси и этокси.

25 Термин «циклоалкил» обозначает моноциклический или полициклический насыщенный или частично ненасыщенный неароматический углеводород. В 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  
30 насыщенный моноциклический или полициклический углеводород. В других вариантах осуществления циклоалкил содержит одну или более двойных связей

(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 двух насыщенных карбоциклов, имеющих два общих атома углерода. Примерами моноциклического циклоалкила являются циклопропил, циклобутанил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. Конкретными примерами являются циклопропил, циклобутил и циклогексил.

10 Термин «циклоалкилалкил» обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкильной группой. Примеры циклоалкилалкила включают циклопропилметил, циклопропилэтил, циклопропилбутил, циклобутилпропил, 2-циклопропилбутил, циклопентилбутил, циклогексилметил, циклогексилэтил и  
15 гидроксциклопропилметил.

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

Термин «галогеналкил» обозначает C<sub>1-6</sub>-алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода C<sub>1-6</sub>-алкильной группы замещен одинаковыми или  
20 разными атомами галогена. Конкретными примерами являются фторметил, дифторметил и трифторметил.

Термин «галогеналкокси» обозначает C<sub>1-6</sub>-алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода C<sub>1-6</sub>-алкоксигруппы замещен одинаковыми или  
25 разными атомами галогена. Примерами галогеналкокси являются дифторметокси, трифторметокси, дифторэтокси и трифторэтокси. Конкретным примером является трифторметокси.

Термин «гетероцикл» обозначает одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моно- или бициклическую кольцевую систему из 4-10 кольцевых атомов или 4-9 кольцевых атомов, содержащую 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой  
30 углерод. Примерами моноциклических насыщенных гетероциклических колец



являются оксетанил, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиразолидинил, 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 пиперидинил, фуранил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил и 1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-8-ил.

Термин «гидрокси» обозначает группу -ОН.

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

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

15 Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к тем солям, 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 трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, в частности, хлористоводородная кислота, и 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-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, 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 формулы Iб также может находиться в форме цвиттер-ионов. Особенно предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений формулы Iб являются соли, образованные с муравьиной кислотой, и соли, образованные с хлористоводородной кислотой, с получением гидрохлоридной, дигидрохлоридной или тригидрохлоридной соли.

10 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.

15 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.

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

25 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 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

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

$R^5$  представляет собой H;

или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или

10  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-5-членное циклоалкильное кольцо.

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

15  $R^1$  представляет собой галогеналкил или галогеналкокси;

$R^5$  представляет собой H;

или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

20 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или

$R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-5-членное циклоалкильное кольцо.

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

$R^1$  представляет собой галогеналкил;

5  $R^5$  представляет собой H;

или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или

10  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-членное циклоалкильное кольцо.

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 или галогеналкокси.

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

20 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где  $R^1$  представляет собой F, Cl, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> или CH<sub>3</sub>.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где  $R^1$  представляет собой CF<sub>3</sub>.

25 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, циклоалкил или

циклоалкилалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, где  $R_2$  представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил или циклоалкил, причем циклоалкил или циклоалкилалкил необязательно замещен галогеном.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, где  $R^3$  представляет собой метил.

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, где  $R^4$  представляет собой

6-9-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома N; или

15 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом N; замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из алкила и -ОН; или

4-6-членный циклоалкил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из алкила и -ОН-.

20 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, где  $R^4$  представляет собой

25 9-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом N; или

6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом N, замещенное 1 алкильным заместителем.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, где  $R^4$  представляет собой метилпиперидил или этилпиперидил.

5 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы Iб, как описано в данном документе, где  $R^4$  представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное алкилом, или циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, выбранными из алкила и -ОН.

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, 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 Iб, как описано в данном документе, где  $R^4$  представляет собой гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, замещенное алкилом.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, где  $R^4$  представляет собой этилпиперидин или циклобутан, замещенный алкилом и -ОН.

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

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

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

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, 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, 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 одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, 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 3-6-членное циклоалкильное кольцо.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, 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.

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

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

$R^5$  представляет собой H;

или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или

$R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-5-членное циклоалкильное кольцо;

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

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



Z представляет собой –NH-;

$R^4$  представляет собой

6-9-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома N; или

5 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом N; замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из алкила и –OH; или

4-6-членный циклоалкил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из алкила и –OH-;

10 и его фармацевтически приемлемые соли.

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

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

15  $R^5$  представляет собой H;

или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или

20  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-5-членное циклоалкильное кольцо;

$R^2$  представляет собой H;

$R^3$  представляет собой алкил;

Z представляет собой –NH-;

$R^4$  представляет собой

9-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом N; или

6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом N, замещенное 1 алкильным заместителем;

5 и его фармацевтически приемлемые соли.

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

$R^1$  представляет собой галогеналкил или галогеналкокси;

10  $R^5$  представляет собой H;

или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или

15  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-5-членное циклоалкильное кольцо;

$R^2$  представляет собой H;

$R^3$  представляет собой алкил;

Z представляет собой -NH-;

$R^4$  представляет собой метилпиперидил или этилпиперидил;

20 и его фармацевтически приемлемые соли.

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

$R^1$  представляет собой галогеналкил;

$R^5$  представляет собой H;

или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

5 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или

$R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-членное циклоалкильное кольцо;

$R^2$  представляет собой H;

$R^3$  представляет собой алкил;

10 Z представляет собой -NH-;

$R^4$  представляет собой этилпиперидил;

и его фармацевтически приемлемые соли.

15 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-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила;

$R^2$  представляет собой H;

$R^3$  представляет собой метил;

25 Z представляет собой -NH-;

$R^4$  представляет собой пиперидиновое кольцо, замещенное алкилом;

и его фармацевтически приемлемые соли.

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

10  $R^1$  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;

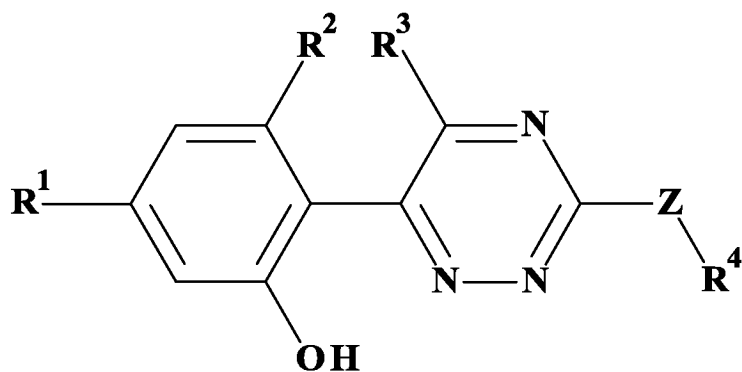
$R^3$  представляет собой метил;

Z представляет собой -NH-;

15  $R^4$  представляет собой пиперидиновое кольцо, замещенное алкилом;

и его фармацевтически приемлемые соли.

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



I.

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.

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

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

где

$R^1$  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 или галогеналкокси;

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

$Z$  представляет собой  $-O-$ ,  $-NH-$  или  $-NHCH_2-$ ;

5  $R^4$  представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила,  $-OH$ , оксо,  $-CO_2H$  или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

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

и фармацевтически приемлемые соли.

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;

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

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

$Z$  представляет собой  $-O-$ ,  $-NH-$  или  $-NHCH_2-$ ;

25  $R^4$  представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила,

-ОН, оксо, -CO<sub>2</sub>H или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

5 R<sup>4</sup> представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила и -ОН;

и фармацевтически приемлемые соли.

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

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R<sup>1</sup> представляет собой галоген или галогеналкил.

15 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R<sup>1</sup> представляет собой F, Cl, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> или CH<sub>3</sub>.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>.

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

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

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.

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

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

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

15 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.

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

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

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

25 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, как описано в данном документе, где  $R^4$  представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное алкилом, или циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, выбранными из алкила и -ОН.



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.

5 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где  $R^4$  представляет собой гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, замещенное алкилом.

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где  $R^4$  представляет собой этилпиперидин или циклобутан, замещенный алкилом и -ОН.

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

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

20 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;

25  $R^2$  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-;

5 R<sup>4</sup> представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксипалкила, -ОН, оксо, -CO<sub>2</sub>H или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

10 R<sup>4</sup> представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила и –ОН.

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

R<sup>1</sup> представляет собой Cl, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> или CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой H, галоген, алкил или галогеналкил;

15 R<sup>3</sup> представляет собой H, алкил или галогеналкил;

Z представляет собой –O- или –NH-;

20 R<sup>4</sup> представляет собой гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, гидроксипалкила, -ОН, оксо, -CO<sub>2</sub>H или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

25 R<sup>4</sup> представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из алкила, галогена, галогеналкила и –ОН.

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

$R^1$  представляет собой Cl,  $CH_3$ ,  $OCF_3$  или  $CF_3$ ;

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

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

Z представляет собой –O- или –NH-;

5  $R^4$  представляет собой гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила или галогеналкила.

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

$R^1$  представляет собой Cl,  $CH_3$ ,  $OCF_3$  или  $CF_3$ ;

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

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

Z представляет собой –NH-;

15  $R^4$  представляет собой гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила или галогеналкила.

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

$R^1$  представляет собой галоген или галогеналкил;

$R^2$  представляет собой H или алкил;

$R^3$  представляет собой H или алкил;

Z представляет собой –NH–;

5 R<sup>4</sup> представляет собой гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, замещенное алкилом, или R<sup>4</sup> представляет собой циклоалкильное кольцо, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из алкила и –ОН.

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

R<sup>1</sup> представляет собой галоген или CF<sub>3</sub>;

10 R<sup>2</sup> представляет собой H или метил;

R<sup>3</sup> представляет собой H или метил;

Z представляет собой –NH–;

15 R<sup>4</sup> представляет собой пиперидиновое кольцо, замещенное алкилом, или циклобутановое кольцо, замещенное 1-2 заместителями, выбранными из алкила и –ОН.

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

R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub> или Cl;

20 R<sup>2</sup> представляет собой H;

R<sup>3</sup> представляет собой метил;

Z представляет собой –NH–;

R<sup>4</sup> 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<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой H;

5 R<sup>3</sup> представляет собой метил;

Z представляет собой –NH–;

R<sup>4</sup> представляет собой пиперидиновое кольцо, замещенное алкилом.

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

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

5-хлор-2-[3-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]фенола;

15 2-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

20 5-хлор-2-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]фенола;

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

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

25 и их фармацевтически приемлемых солей.

Другие конкретные примеры соединений формулы Iб, как описано в данном документе, выбраны из:

5 3-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола;

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

2-[3-[[[(3R или 3S)-1-трет-бутил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

10 2-[3-[[[(3S или 3R)-1-трет-бутил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

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

15 2-[3-[[[(3R,5S)-5-фтор-1-метил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[5-метил-3-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-8-иламино)-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-фтор-2-[5-метил-3-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]фенола;

20 5-хлор-2-[5-метил-3-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]фенола;

2-[5-метил-3-[[[(3R)-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

25 2-[5-метил-3-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

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

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

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

10 (3S,5R)-1-этил-5-[[6-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил]амино]пиперидин-3-ола;

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

15 2-[5-метил-3-[[*rac*-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[5-метил-3-[[*rac*-(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

20 2-[3-[[[(8R,8aS или 8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[[[(8S,8aR или 8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-(трифторметил)-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

25 2-[3-[[[(6S или 6R,8aS или 8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[[[(6R или 6S,8aS или 8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[[[(6S или 6R,8aR или 8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5 2-[3-[[[(6R или 6S, 8aR или 8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

и их фармацевтически приемлемых солей.

Предпочтительный пример соединений формулы Ib, как описано в данном документе, представляет собой 5-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-2,3-дигидробензофуран-4-ол или его фармацевтически приемлемые соли.

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

15 2-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

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

20 2-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-фторфенола;

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

3-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола;

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



5-хлор-2-[5-метил-3-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-  
триазин-6-ил]фенола;

2-[5-метил-3-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-  
5-(трифторметил)фенола;

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

5-[3-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-  
ил]индан-4-ола;

10 2-[3-[[8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-5-  
метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

и их фармацевтически приемлемых солей.

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

15 2-[3-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-  
(трифторметил)фенола;

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

20 3-[3-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-  
ил]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола;

2-[5-метил-3-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-  
5-(трифторметил)фенола;

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

25 5-[3-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-  
ил]индан-4-ола;

и их фармацевтически приемлемых солей.

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

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

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

10                   3-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола;

и их фармацевтически приемлемых солей.

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

15                   2-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-[3-[[[(1-этил-3-пиперидил)амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]фенола;

20                   2-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[[[3-гидрокси-3-метилциклобутил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

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

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

и их фармацевтически приемлемых солей.

5 Способы производства соединений формулы I, как описано в данном документе, являются объектом настоящего изобретения.

Синтез соединения формулы I можно, например, осуществлять в соответствии со схемой 1.

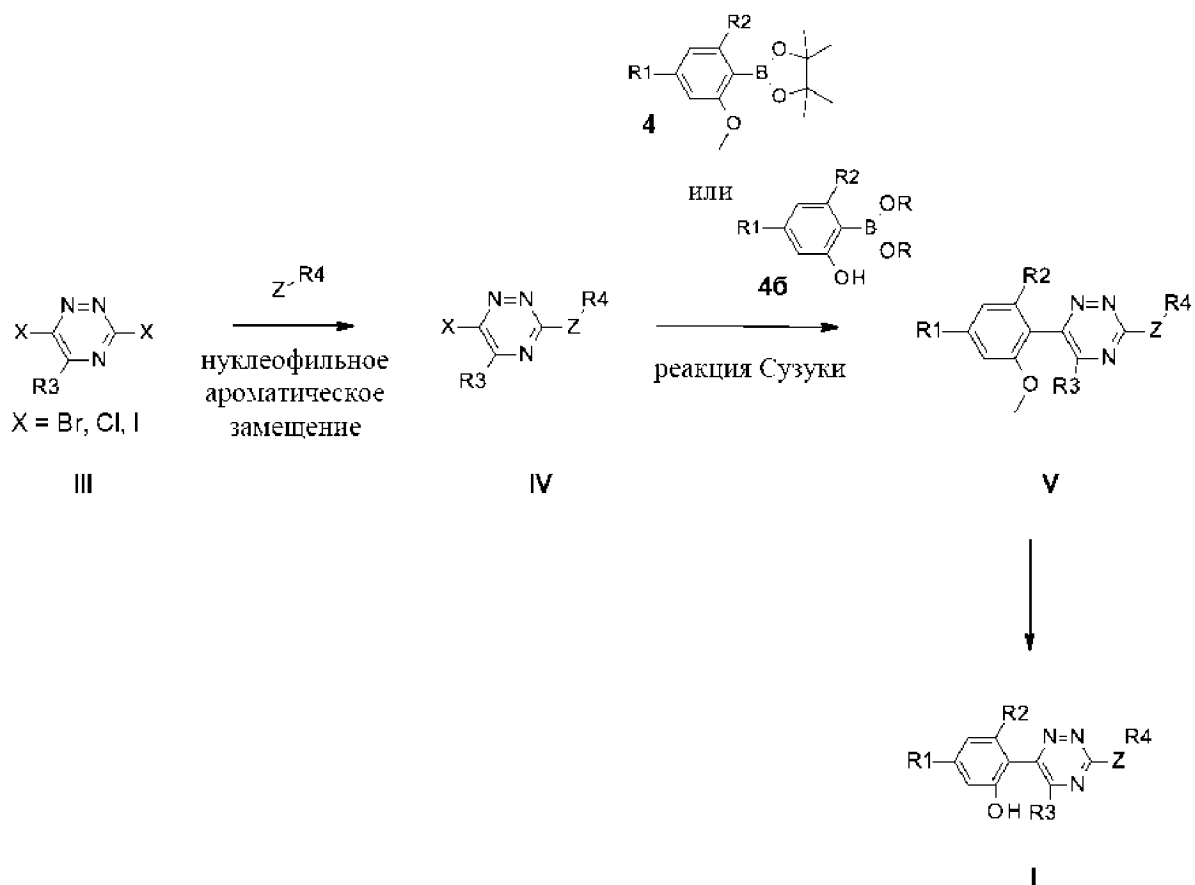
10 Способы производства соединений формулы Ib, как описано в данном документе, являются объектом настоящего изобретения.

Синтез соединения формулы I можно, например, осуществлять в соответствии со схемой 3.

**Общая схема синтеза триазиновых соединений:**

15 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.

Схема 1

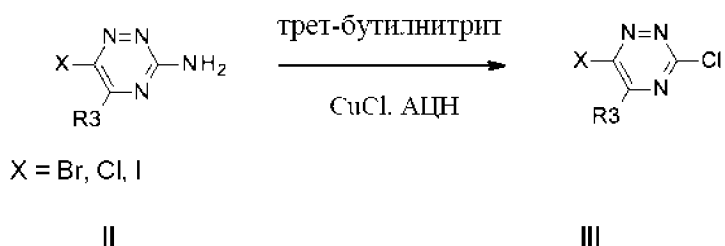


Синтез соединений формулы I по настоящему изобретению осуществляют, следуя общему синтезу, изображенному на схеме 1.

- 5 Коммерчески доступные строительные блоки формулы (III), где X представляет собой атом галогена, такого как бром, хлор или йод, более предпочтительно хлор, можно подвергать нуклеофильному ароматическому замещению с целью получения соединений формулы (IV). Нуклеофильное ароматическое замещение осуществляют с помощью подходящего амина  $\text{Z-R}^4$ , где
- 10  $\text{Z}$  и  $\text{R}^4$  имеют значения, приведенные для общей формулы I, в присутствии оснований, таких как *N,N*-диизопропилэтиламин (ДИЭА) или триметиламин, которые являются обычными и известными специалисту в данной области техники и/или коммерчески доступными. Обычно в качестве растворителя использовали
- 15 1,4-диоксан, но также подходят такие растворители, как диметилсульфоксид (ДМСО) или *N*-метил-2-пирролидин (NMP). Можно использовать и другие подобные методы, такие как аминирование по Бухвальду-Хартвигу. Левую часть добавляют к соединению общей формулы (IV) с образованием соединения формулы (V) с использованием кросс-сочетания Сузуки в присутствии палладиевого катализатора и бороновой кислоты или пинаколового сложного

эфира бороновой кислоты, например, **4** или **4б**, в соответствии со стандартными условиями, хорошо известными специалисту в данной области техники. На заключительном шаге группу метилового эфира отщепляют трибромидом бора ( $BBr_3$ ) в дихлорметане с получением соединений общей формулы I. Конкретные примеры описаны более подробно для каждого приведенного в качестве примера соединения ниже.

### Схема 2



10

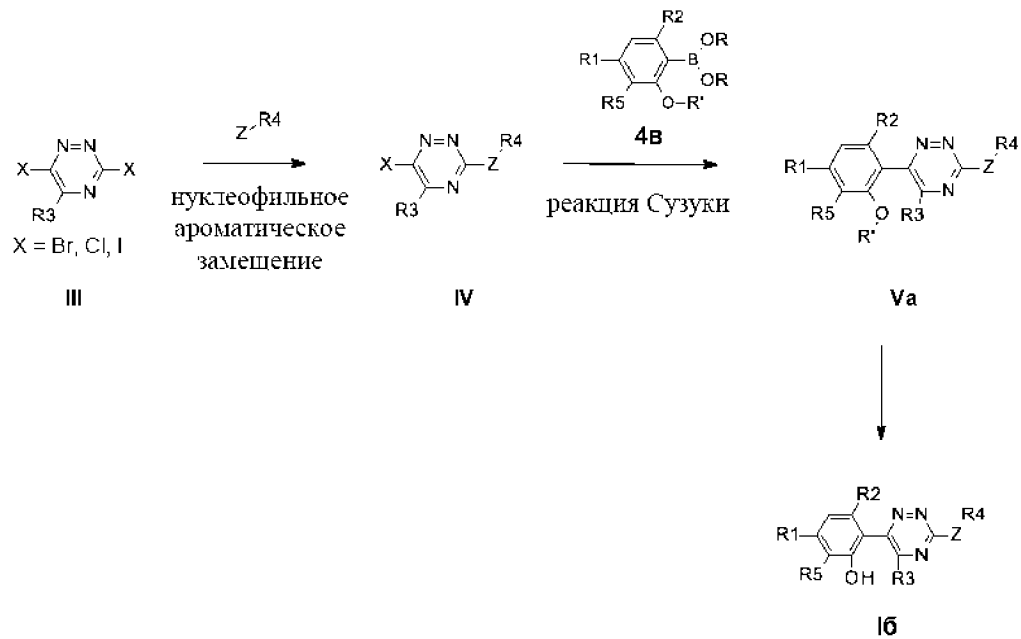
В случае, когда X представляет собой  $NH_2$ , строительный блок формулы (II) также получали посредством взаимодействия по типу реакции Зандмейера с получением строительного блока (III), где  $X = Cl$ . Конкретные примеры описаны для каждого приведенного в качестве примера соединения ниже.

15

Кроме того, в случаях, когда амин  $Z-R^4$  и  $R^4$  содержит, например, *трет*-бутилоксикарбонильную (БОК) защитную группу, дополнительный шаг снятия защиты проводили либо на начальном шаге, как описано для примера 1, с использованием ТФК (трифторуксусной кислоты), либо на конечном шаге во время расщепления метилового эфира.

20

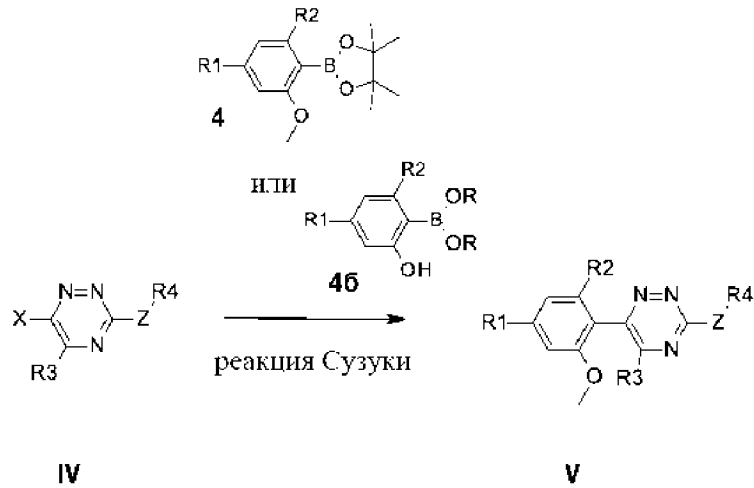
Схема 3



Синтез соединений формулы Ib по настоящему изобретению синтезируют в соответствии с общим синтезом, изображенным на схеме 3, где R' может представлять собой H или защитную группу, известную специалисту в данной области техники, такую как SEM, бензил или любая другая подходящая защитная группа для фенолов. В случае, когда R' = H, Va равно Ib.

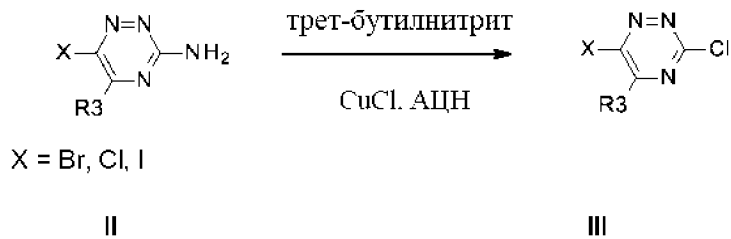
Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, произведенному в соответствии со способом по настоящему изобретению.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ получения соединения формулы I, как определено выше, включающий проведение реакции соединения IV до соединения формулы V в присутствии палладиевого катализатора и бороновой кислоты или пинаколового сложного эфира бороновой кислоты, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и Z являются такими, как определено выше



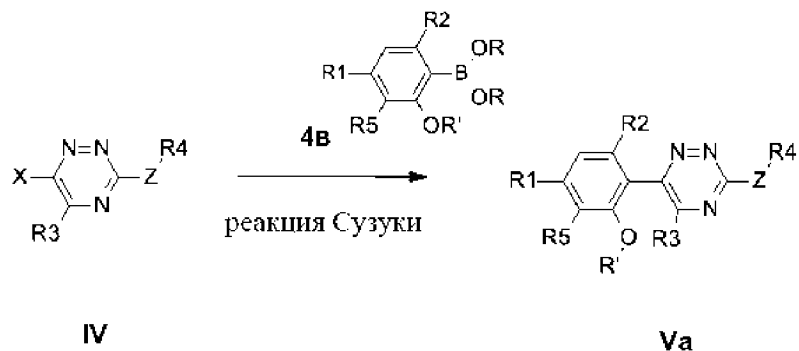
В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ получения соединения формулы I, как определено выше, включающий проведение

5 реакции соединения II до соединения III

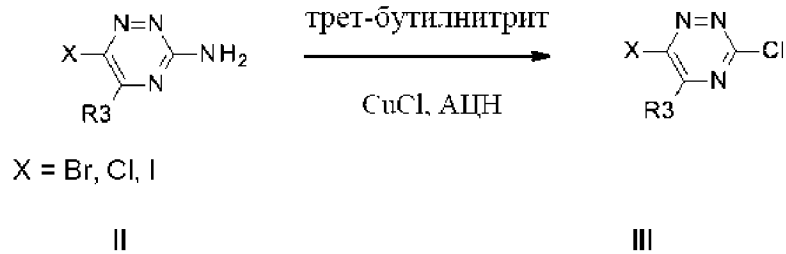


В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ получения соединения формулы Ib, как определено выше, включающий проведение

10 реакции соединения IV до соединения формулы Va в присутствии палладиевого катализатора и бороновой кислоты или пинаколового сложного эфира бороновой кислоты, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и Z являются такими, как определено выше



В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ получения соединения формулы Ib, как определено выше, включающий проведение реакции соединения II до соединения III



5

В другом варианте осуществления настоящего изобретения представлены фармацевтическая композиция или лекарственный препарат, содержащие соединение по настоящему изобретению и терапевтически инертный носитель, разбавитель или эксципиент, а также способ применения соединений по настоящему изобретению для получения таких композиции и лекарственного препарата. 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 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 лиофилизованного состава или в виде водного раствора.

10

15

20

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

25



отдельного пациента, причину нарушения, место доставки средства, способ введения, график введения и другие факторы, известные практикующим врачам.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить любым подходящим образом, включая пероральное, местное (включая буккальное и 5 подъязычное), ректальное, вагинальное, трансдермальное, парентеральное, подкожное, внутрибрюшинное, внутривенное, внутрикожное, интратекальное, эпидуральное и интраназальное, а также, при необходимости локального лечения, внутриочаговое введение. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение.

10 Соединения по настоящему изобретению можно вводить в любой удобной форме для введения, например, в форме таблеток, порошков, капсул, растворов, дисперсий, суспензий, сиропов, спреев, суппозиториев, гелей, эмульсий, пластырей и т. д. Такие композиции могут содержать компоненты, традиционные для 15 фармацевтических препаратов, например, разбавители, носители, модификаторы рН, подсластители, объемобразующие средства и дополнительные активные средства.

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 20 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 также могут 25 содержать один или более буферов, стабилизирующих средств, поверхностно-активных веществ, смачивающих средств, смазывающих средств, эмульгаторов, суспендирующих средств, консервантов, антиоксидантов, кроющих средств, глидантов, технологических добавок, красителей, подсластителей, ароматизирующих средств, вкусоароматических средств, разбавителей или других 30 известных добавок, чтобы обеспечить хороший внешний вид лекарственного препарата (т. е. соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или помочь при производстве фармацевтического продукта (т. е. лекарственного средства).

Соединения формулы Iб 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, воски, 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, воски, 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 вспомогательных веществ, 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 около 0,1 мг до 20 мг на кг массы тела, предпочтительно от около 0,5 мг до 4 мг на кг массы тела (например, около 300 мг на человека), предпочтительно разделенная 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.

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

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

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, причем нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

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

5 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.

10 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 нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

15 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, 20 2011; Strowig *et al.*, *Nature*, 481: 278-286, 2012).

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

- (i) воспаления;
- 25 (ii) аутоиммунного заболевания;
- (iii) рака;
- (iv) инфекции;

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

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

- 20 (i) рака;
- (ii) инфекции;
- (iii) заболевания центральной нервной системы;

- (iv) сердечно-сосудистого заболевания;
- (v) заболевания печени;
- (vi) офтальмологического заболевания; или
- (vii) кожного заболевания.

5

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:

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

15 (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  
20 Рейтера);

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

25 (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;
- (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;
- (viii) офтальмологического патологического состояния, такого как увеит, аллергический конъюнктивит или весенний конъюнктивит;
- (ix) патологического состояния нервной системы, такого как рассеянный склероз или энцефаломиелит;
- (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 воспалительное заболевание органов таза;

5 (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  
10 кристаллическую нефропатию, или почечная гипертензия;

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

(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), алкогольный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная жировая болезнь печени (ЖБП), алкогольный стеатогепатит (АСГ),  
20 первичный билиарный цирроз печени, фульминантный гепатит, фиброз печени или печеночная недостаточность;

(xv) рака, включая вышеперечисленные формы рака;

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

25 (xvii) облучения;

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

(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 лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из:

- 5 (i) воспаления;
- (ii) аутоиммунного заболевания;
- (iii) рака;
- (iv) инфекции;
- (v) заболевания центральной нервной системы;
- 10 (vi) метаболического заболевания;
- (vii) сердечно-сосудистого заболевания;
- (viii) респираторного заболевания;
- (ix) заболевания печени;
- (x) заболевания почек;
- 15 (xi) офтальмологического заболевания;
- (xii) кожного заболевания;
- (xiii) патологического состояния лимфатической системы;
- (xiv) психологического нарушения;
- (xv) реакции «трансплантат против хозяина»;
- 20 (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, для лечения или профилактики 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 для лечения или профилактики 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 для лечения или профилактики 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).

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 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 10 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 15 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 болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, причем способ включает введение 20 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 бронхиальной астмы или ХОБЛ, причем способ включает введение эффективного 25 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 воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный 30 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 количества соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в настоящем документе.

5 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  
10 Ib, как описано в данном документе, и терапевтически инертный носитель.

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:

- 15 (i) воспаления;
- (ii) аутоиммунного заболевания;
- (iii) рака;
- (iv) инфекции;
- (v) заболевания центральной нервной системы;
- 20 (vi) метаболического заболевания;
- (vii) сердечно-сосудистого заболевания;
- (viii) респираторного заболевания;
- (ix) заболевания печени;
- (x) заболевания почек;
- 25 (xi) офтальмологического заболевания;

(xii) кожного заболевания;

(xiii) патологического состояния лимфатической системы;

(xiv) психологического нарушения;

(xv) реакции «трансплантат против хозяина»;

5 (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.

10

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

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

20 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 болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

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, 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 заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и  
5 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 заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или  
10 ХОБЛ.

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

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

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу 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  
30 I, как описано в данном документе, и терапевтически инертный носитель.

## Аналитические процедуры

### NLRP3 и пироптоз

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), 60-65; 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 $\beta$ ) из клетки.

### THP-1 клетки: Культура и получение

THP-1 клетки (ATCC № TIB-202) выращивали в RPMI, содержащем L-глутамин (Gibco, №11835), дополненный 1 мМ пируватом натрия (Sigma, №S8636) и пенициллином (100 единиц/мл) / стрептомицин (0,1 мг/мл) (Sigma, №P4333) в 10% фетальной бычьей сыворотке (ФБС) (Sigma, №F0804). Клетки пассировали обычным способом и выращивали до конfluence (~10<sup>6</sup> 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 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.

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-лизинном (VWR, №734-0317)
2. Добавляли 5мкл соединения (8 точек полулогарифмического разведения, с максимальной дозой 10 мкМ) или носителя (ДМСО 0,1% ФАС) в соответствующие лунки
3. Инкубировали в течение 3 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>
4. Добавляли во все лунки 5 мкл нигерицина (Sigma, № N7143) (ФАС 5мкМ)
5. Инкубировали в течение 1 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>
6. В конце инкубационного периода планшеты вращали при 300xg в течение 3 мин и удаляли супернатант
7. Затем добавляли 50 мкл резазурина (Sigma, №R7017) (ФАС 100 мкМ резазурина в среде RPMI без ФБС) и инкубировали планшеты в течение дополнительных 1-2 часов при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>
8. Считывали планшеты в ридере Envision при Ex 560 нм и Em 590 нм
9. Данные IC<sub>50</sub> аппроксимировали до уравнения нелинейной регрессии (логарифм концентрации ингибитора-переменный наклон, 4 параметра)

Результаты анализа пироптоза представлены в табл. 1 ниже как IC<sub>50</sub> ТНР.



Анализ высвобождения IL-1 $\beta$  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 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>
4. Добавляли во все лунки 10 мкл нигерицина (Sigma, № N7143) (10 мкМ FACS)
5. Инкубировали в течение 1 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>
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-1 $\beta$  (примечание: эти планшеты, содержащие супернатанты, можно хранить при -80°C для дальнейшего анализа)
7. IL-1 $\beta$  измеряли в соответствии с протоколом производителя (Perkin Elmer-AlphaLisa IL-1 набор AL220F-5000)
8. Данные IC<sub>50</sub> аппроксимировали до уравнения нелинейной регрессии (логарифм концентрации ингибитора-переменный наклон, 4 параметра)

Результаты анализа цельной крови человека представлены в табл. 1 ниже как IC<sub>50</sub> HWB.

### Скрининговое исследование hERG

5

#### *Клетки*

Линия клеток CHO cgelox 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*

Внеклеточный раствор содержит (в mM): NaCl 150; KCl 4; CaCl<sub>2</sub> 1; MgCl<sub>2</sub> 1; ГЭПЭС 10; pH 7,2-7,4 с NaOH, осмолярность 290-330 мОсм. Внутренний раствор содержит (в mM): 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<sup>+</sup>-токов hERG оценивали при 2 концентрациях в по меньшей мере 4 клетках.

Тест hERG выполняли с помощью автоматизированной системы пэтч-кламп SynchroPatch® 384 (Nanion Technologies GmbH, Германия). K<sup>+</sup> 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 диаграмме распределения напряжения, показанной на фиг. 1, для активации каналов hERG и проведения выходного потока I<sub>KhERG</sub> с частотой стимуляции 0,1 Гц (6 уд/мин)

#### *Анализ данных*

Амплитуды IKhERG 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:

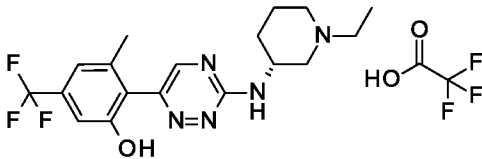
	$I(C) = \frac{100}{1 + (C / IC_{50})^h}$
где	C представляет собой концентрацию,
	IC <sub>50</sub> представляет собой концентрацию, при которой обеспечивается 50% блокирование
	h представляет собой коэффициент Хилла.

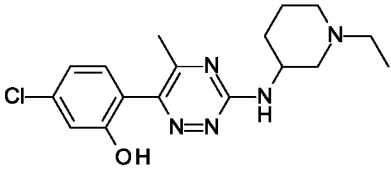
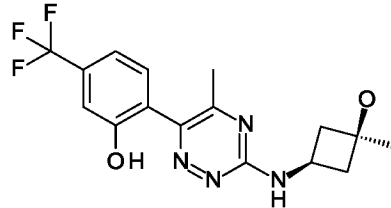
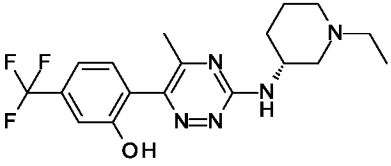
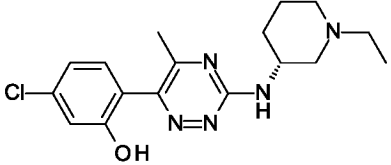
5

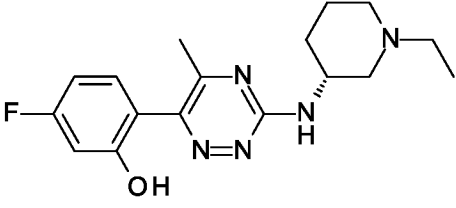
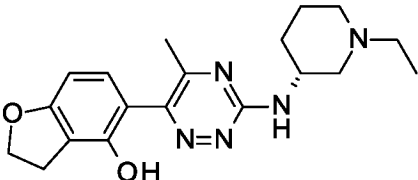
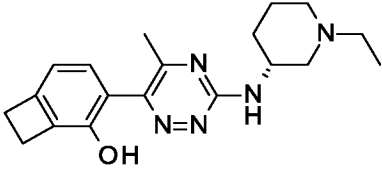
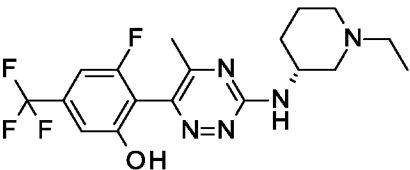
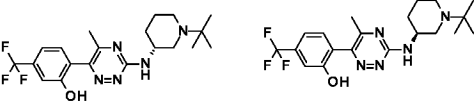
Кривые концентрация-эффект были подогнаны с помощью нелинейного регрессионного анализа с использованием пакета EworkBook (ID Business Solutions Ltd, Великобритания). Подбор данных проводили с помощью логистической модели с 4 параметрами (подбор = (A+(B/(1+((x/C)^D))))), где A=0 и B=100).

10

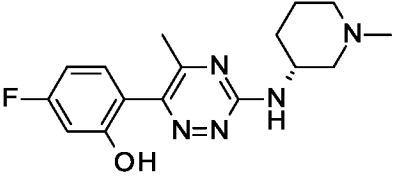
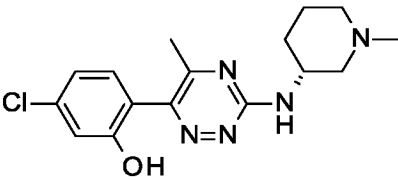
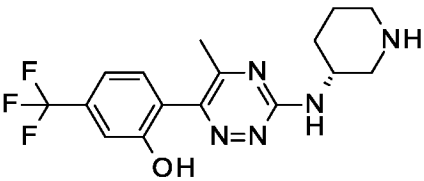
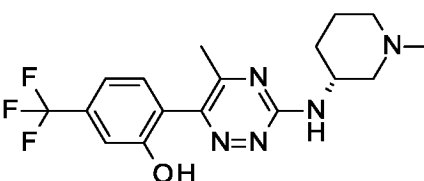
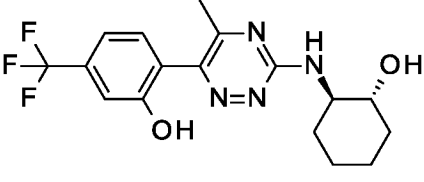
**Таблица 1:** Ингибирующая активность NLRP3

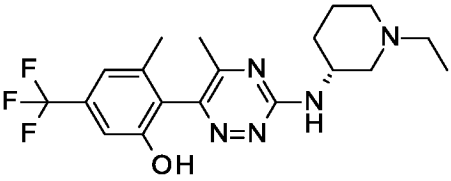
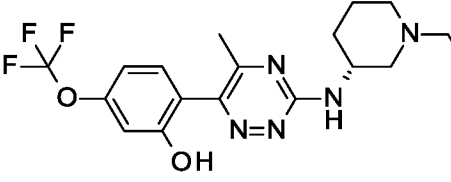
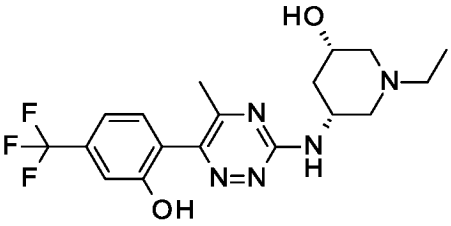
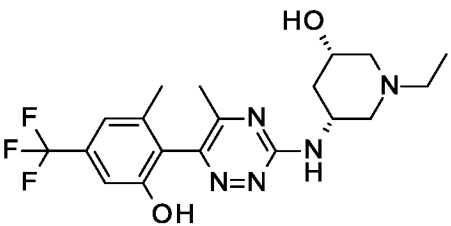
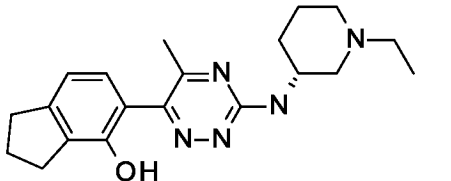
При- мер №	Структура	Название	Анализ пи- роптоза ТНР-1 IC <sub>50</sub> (нМ)	II-1β цель- ной крови чело- века Анализ IC <sub>50</sub> (нМ)
1		2-[3-[[[(3R)-1- Этил-3- пиперидил]амино ]-1,2,4-триазин- 6-ил]-3-метил-5-	9	39

		(трифторметил)фенол; 2,2,2-трифторуксусная кислота		
2		5-Хлор-2-[3-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]фенол		
3		2-[3-[(3-Гидрокси-3-метилциклобутил)амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол	107,3	190,9
4		2-[3-[[3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол	1,7	5,4
5		5-Хлор-2-[3-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]фенол	1,3	3,8

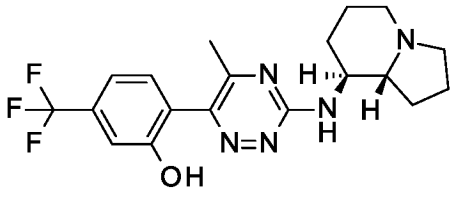
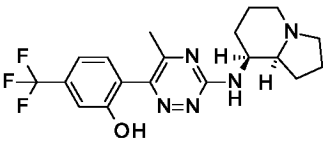
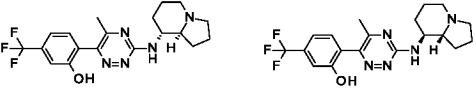
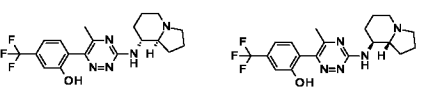
6		2-[3-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-фторфенол	15,5	14,6
7		5-[3-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-2,3-дигидробензофур-ан-4-ол	1,1	3,7
8		3-[3-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ол	0,4	4,3
9		2-[3-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-фтор-5-(трифторметил)фенол	3,5	27,4
10		2-[3-[[[(3R) или (3S)-1-трет-Бутил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-	434	

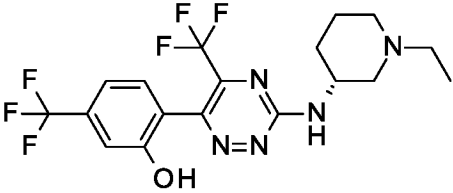
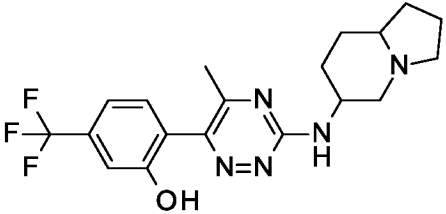
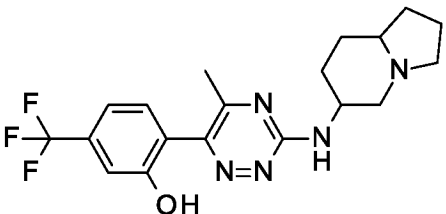
		(трифторметил)фенол		
11		2-[3-[[[(3S) или (3R)-1-трет-Бутил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол	2,2	15,6
12		4-[3-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-гидроксibenзонитрил	20,5	23,9
13		2-[3-[[[(3R,5S)-5-Фтор-1-метил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол	77,0	
14		2-[5-Метил-3-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-8-иламино)-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол	350,1	

15		5-Фтор-2-[5-метил-3-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]фенол	18,3	15,1
16		5-Хлор-2-[5-метил-3-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]фенол	1,5	13,2
17		2-[5-Метил-3-[[[(3R)-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол	13,4	46,5
18		2-[5-Метил-3-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол	1,0	20,2
19		2-[3-[[[(1R,2R)-2-Гидроксициклогексил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол	32,2	227,8

21		2-[3-[[3-(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол	1,6	57,6
22		2-[3-[[3-(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметокси)фенол	1,2	10,2
23		(3S,5R)-1-Этил-5-[[6-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил]амино]пиперидин-3-ол	40,1	40,5
24		(3S,5R)-1-Этил-5-[[6-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил]амино]пиперидин-3-ол	49,6	124,9
25		5-[3-[[3-(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-	0,7	6,3



		ил]индан-4-ол		
26		2-[5-Метил-3-[[ <i>рац</i> -(8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i> )-1,2,3,5,6,7,8,8 <i>a</i> -октагидроиндолизин-8-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол	5,1	
27		2-[5-Метил-3-[[ <i>рац</i> -(8 <i>S</i> ,8 <i>aS</i> )-1,2,3,5,6,7,8,8 <i>a</i> -октагидроиндолизин-8-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол	20,9	
28		2-[3-[[(8 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> или 8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i> )-1,2,3,5,6,7,8,8 <i>a</i> -Октагидроиндолизин-8-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол	2,4	18,8
29		2-[3-[[(8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i> или 8 <i>R</i> ,8 <i>aS</i> )-1,2,3,5,6,7,8,8 <i>a</i> -Октагидроиндоли	163,3	

		зин-8-ил]амино]- 5-метил-1,2,4- триазин-6-ил]-3- метил-5- (трифторметил)фе нол		
30		2-[3-[[3R)-1- Этил-3- пиперидил]амино] -5- (трифторметил)- 1,2,4-триазин-6- ил]-5- (трифторметил)фе нол; 2,2,2- трифторуксусная кислота	111,3	
31		2-[3-[[6S или 6R, 8aS или 8aR)- 1,2,3,5,6,7,8,8a- Октагидроиндоли зин-6-ил]амино]- 5-метил-1,2,4- триазин-6-ил]-5- (трифторметил)фе нол	>1000	
32		2-[3-[[6R или 6S, 8aS или 8aR)- 1,2,3,5,6,7,8,8a- Октагидроиндоли зин-6-ил]амино]- 5-метил-1,2,4- триазин-6-ил]-5- (трифторметил)фе нол	16,1	36,5

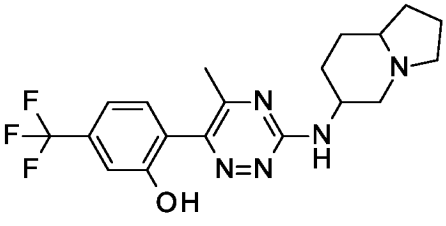
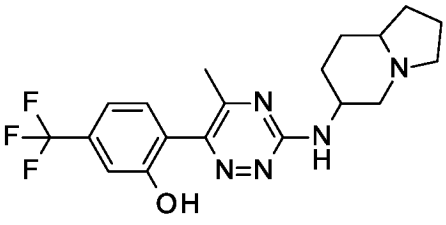
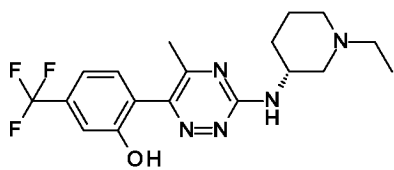
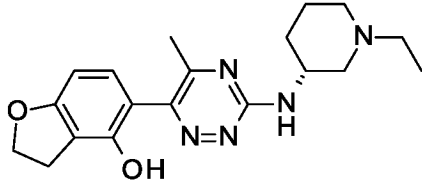
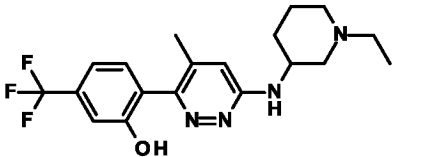
33		2-[3-[[[(6S или 6R,8aR или 8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-Октагидроиндолин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол	46,1	300
34		2-[3-[[[(6R или 6S, 8aR или 8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-Октагидроиндолин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол	208,8	

Таблица 2: Ингибирующая активность при hERG

Пример №	Структура	Название	Анализ IC <sub>50</sub> hERG (мкМ)
4		2-[3-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол	>10 мкМ

7		5-[3-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-2,3-дигидробензофуран-4-ол	>20 мкМ
RE-A*		2-[6-[(1-Этил-3-метилпиридазин-3-ил)-5-(трифторметил)фенол	1,2 мкМ

\*RE-A был описан в WO20200234715.

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

- 5 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.

10

### Экспериментальные методы

#### Сокращения:

АЦН	ацетонитрил
BBr <sub>3</sub>	трибромид бора
ДИЭА	диизопропилэтиламин
ДМСО	диметилсульфоксид

EtOAc	этилацетат
NBS	N-бромсукцинимид
ПЭ	петролейный эфир
Преп-ВЭЖХ	препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
рац	рацемический
ОФ	обратная фаза
МТБЭ	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир
ТФК	трифторуксусная кислота

#### 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  
5 указано иное, и сравнивали их с резонансом растворителя.

Методы ЖХ-МС: 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% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O в воде (об./об.); В: ацетонитрил. Колонка: Kinetex EVO C18 2,1X30 мм, 5 мкм.

10

#### Метод очистки (шаг Д)

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  
15 фракций Gilson-281.

Phenomenex Gemini: 75\*30мм\*3мкм

pH (вода(0,1% ТФК)-АЦН): 3-4

Средний размер частиц: 3 мкм

Перед использованием колонку кондиционировали 100% MeCN (2 мин),  
20 затем доводили до 1% MeCN (за 0,8 мин). Скорость потока = 25 мл/мин.

Цикл разделения:

Время (мин.)	А: вода(10 мМ ТФК)	В: MeCN
0	72%	28%
1,0	72%	28%
10,0	42%	48%
10,2	0%	100%
12,0	0%	100%
12,2	95%	5%
13,0	95%	5%

Метод очистки (шаг Е)

5 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.

Phenomenex Gemini: 75\*30мм\*3мкм

pH (вода(0,1% ТФК)-АЦН): 3-4

10 Средний размер частиц: 3 мкм

Перед использованием колонку кондиционировали 100% MeCN (2 мин), затем доводили до 1% MeCN (за 0,8 мин). Скорость потока = 25 мл/мин.

Цикл разделения:

Время (мин.)	А: вода(10 мМ ТФК)	В: MeCN
0	77%	23%
1,0	77%	23%

10,0	57%	43%
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.

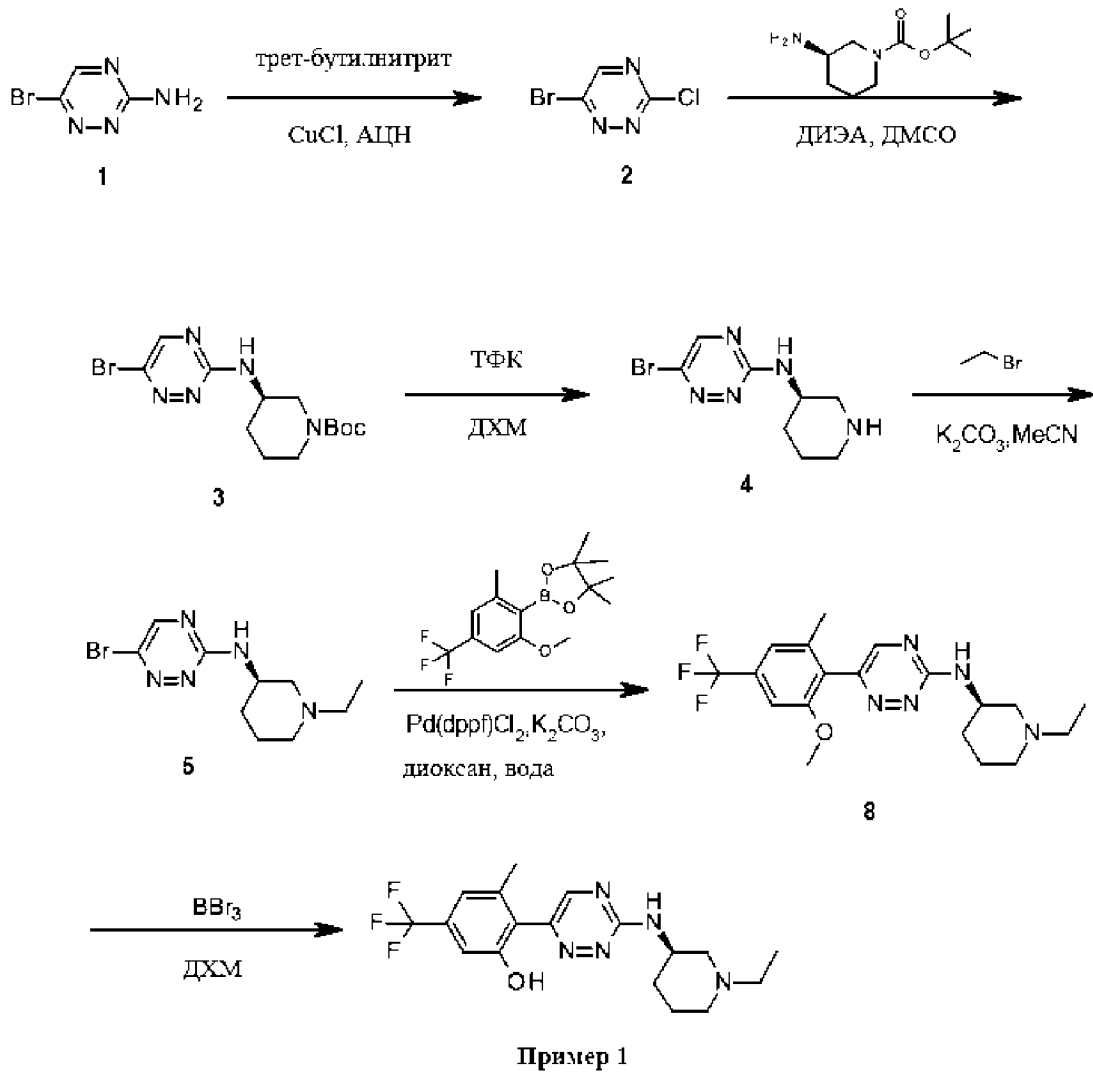
### **Краткое описание фигур**

- 5 Фиг. 1: Последовательность импульсов, используемая для получения выходного  $K^+$  тока при 35-37°C.

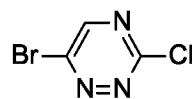
### **Примеры**

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

- 10 **Пример 1:** 2-[3-[[3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол; 2,2,2-трифторуксусная кислота



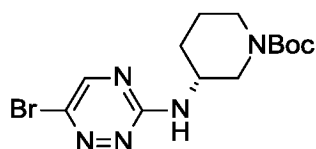
Шаг А: 6-Бром-3-хлор-1,2,4-триазин



- 5 К раствору 6-бром-1,2,4-триазин-3-амина (5,0 г, 29 ммоль, 1 экв.) в АЦН (100 мл) добавляли *трет*-бутилнитрит (4,7 г, 46 ммоль, 1,6 экв.) и CuCl (3,7 г, 37 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 часов. Остаток концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ: EtOAc = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, выход 29%) в виде желтого масла.

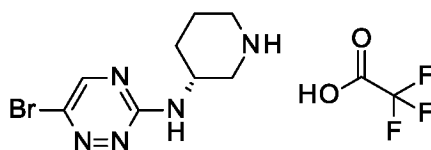
Шаг Б: (R)-Трет-бутил 3-((6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат





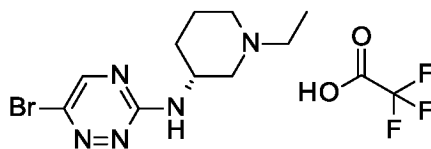
К раствору *tert*-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (620 мг, 3,1 ммоль, 1,2 экв) в ДМСО (5 мл) добавляли ДИЭА (1,0 мл, 5,7 ммоль, 2,2 экв.) и 6-бром-3-хлор-1,2,4-триазин (500 мг, 2,6 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл\*3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, ПЭ/EtOAc=5/1) с получением указанного в заголовке соединения (590 мг, выход 64 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z 304,0, [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+2+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

Шаг В: 6-Бром-N-[(3R)-3-пиперидил]-1,2,4-триазин-3-амин;2,2,2-трифторуксусная кислота



К раствору *tert*-бутил (3R)-3-[(6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (490 мг, 1,4 ммоль, 1 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) добавляли ТФК (1,0 мл). Смесь перемешивали при 20°С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой камеди (соль ТФК, 500 мг). ЖХМС: m/z 258,0 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

Шаг Г: 6-Бром-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]-1,2,4-триазин-3-амин



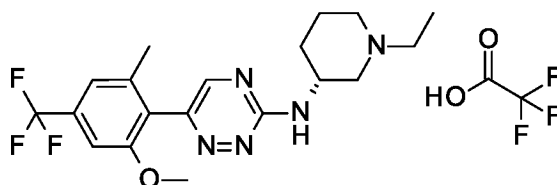
К раствору 6-бром-N-[(3R)-3-пиперидил]-1,2,4-триазин-3-амин;2,2,2-трифторуксусной кислоты (100 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) в АЦН (1 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (74 мг, 0,5 ммоль, 2 экв.) и этилбромид (0,02 мл, 0,3 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 16 часов. Затем к смеси

добавляли воду (1 мл) и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (в условиях 0,1% водного раствора ТФК-АЦН) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $m/z$  286,0  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

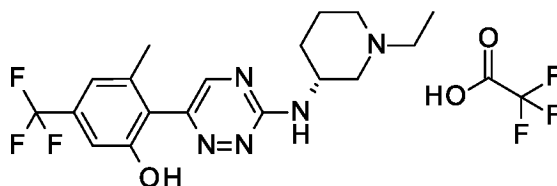
5

Шаг Д: N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]-6-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-3-амин; 2,2,2-трифторуксусная кислота



Смесь 2-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-  
 10 1,3,2-диоксаборолана (320 мг, 1,0 ммоль, 1,6 экв.), 6-бром-N-[(3R)-1-этил-3-  
 пиперидил]-1,2,4-триазин-3-амин; 2,2,2-трифторуксусной кислоты (250 мг, 0,6  
 ммоль, 1 экв.) и  $K_2CO_3$  (463 мг, 4,4 ммоль, 7 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1  
 мл) дегазировали и продували трижды азотом и к смеси добавляли  $Pd(dppf)Cl_2$  (153  
 15 мг, 0,2 ммоль, 0,3 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Затем  
 к смеси добавляли воду (1 мл). Остаток дважды очищали обращенно-фазовой  
 флэш-хроматографией (в условиях 0,1% ТФК) и препаративной ВЭЖХ (метод:  
 колонка 3\_Phenomenex Luna  $C_{18}$  75\*30 мм\*3 мкм; условия: вода(0,1%ТФК)-АЦН;  
 начальное значение В 28; конечное значение В 48; время градиентного  
 элюирования (мин): 7; 100%B; время удержания (мин): 2; скорость потока  
 20 (мл/мин): 25) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого  
 твердого вещества (соль ТФК, 12 мг, выход 4%). ЖХМС:  $m/z$  396,3  $[M+H]^+$ , ИЭР  
 пол.

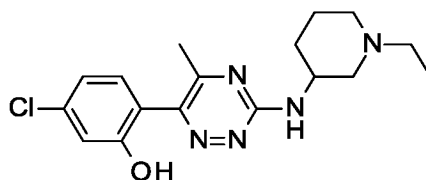
Шаг Е: 2-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-3-метил-  
 25 5-(трифторметил)фенол]; 2,2,2-трифторуксусная кислота



К раствору N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]-6-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазин-3-амин; 2,2,2-трифторуксусной кислоты (40 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) в  $CH_2Cl_2$  (1 мл) добавляли  $BBr_3$  (0,07 мл, 0,8 ммоль, 10 экв.)

при  $-70^{\circ}\text{C}$ . После этого смесь перемешивали при  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли ледяную воду (1 мл) и pH доводили до pH  $\sim 8$  с помощью  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  и смесь лиофилизировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка 3\_Phenomenex Luna  $\text{C}_{18}$   $75 \times 30$  мм  $\times$  3 мкм; условия: вода(0,1%ТФК)-АЦН; начальное значение В 23; конечное значение В 43; время градиентного элюирования (мин): 7; 100%B; время удержания (мин): 2; скорость потока (мл/мин): 25) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (соль ТФК, 25 мг, выход 63%). ЖХМС:  $m/z$  382,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ИЭР пол.

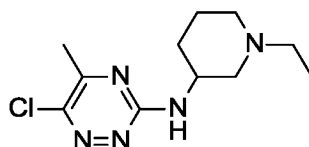
10 **Пример 2: 5-Хлор-2-[3-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]фенол (рац)**



Шаг А: 6-Хлор-N-(1-этил-3-пиперидил)-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин

15 К смеси 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазина (CAS № 132434-82-3, 150 мг, 0,915 ммоль, 1,0 экв.) и 1-этилпиперидин-3-амина (CAS № 6789-94-2, 196 мкл, 1,37 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли ДИЭА (160 мкл, 1,37 ммоль, 1,03 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16  
20 часов. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором. Водные слои дважды экстрагировали из экстракта с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE НМ-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, изократический EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (221 мг, следы дихлорметана) в виде светло-желтого твердого вещества.  $m/z$  256,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ИЭР пол.

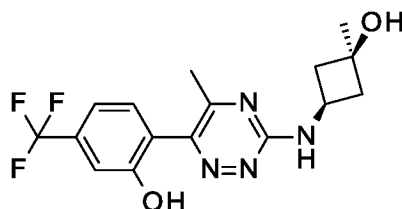
Шаг Б: 6-Хлор-N-(1-этил-3-пиперидил)-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин (рац)



Смесь вышеупомянутых 6-хлор-*N*-(1-этил-3-пиперидил)-5-метил-1,2,4-триазин-3-амина (40 мг, 0,156 ммоль, 1,0 экв.), (4-хлор-2-гидроксифенил)бороновой кислоты (CAS № 1238196-66-1, 45,7 мг, 0,265 ммоль, 1,7 экв.), карбоната калия (103 мг, 0,747 ммоль, 4,8 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (14,8 мг, 0,018 ммоль, 0,116 экв.) в 1,4-диоксане (0,9 мл) и воде (0,5 мл) продували аргоном и перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc. Водный слой экстрагировали из экстракта при помощи EtOAc. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали через слой целита и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini NX, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм; условия: АЦН / вода+0,1% ТЭА; APS 15 мин время записи хроматограммы, градиент 20-40-55-100 АЦН в воде) с получением указанного в заголовке соединения (19,9 мг, выход 33%) в виде серого твердого вещества. *m/z* 348,3 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

**Пример 3: 2-[3-[(3-Гидрокси-3-метилциклобутил)амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол**

20



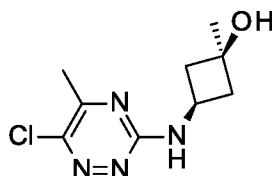
**Шаг А: 3-[(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]-1-метилциклобутанол**

Аналогично примеру 3: К смеси 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазина (CAS № 132434-82-3, 200 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв) и 3-амино-1-метил-циклобутанола гидрохлорида (CAS № 1820687-11-3, 251,7 мг, 1,83 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли ДИЭА(639 мкл, 3,66 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и водой. Органический слой промывали соевым раствором. Водные слои четыре раза экстрагировали из экстракта с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

30

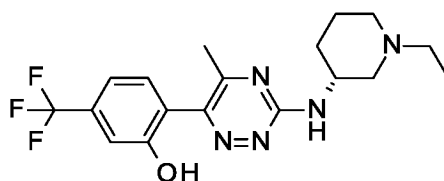
концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт (317 мг) адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, н-гептан / EtOAc с градиентом EtOAc от 0 до 80%) с получением указанного в заголовке соединения (159,4 мг, 90% чистоты) в виде желтого твердого вещества.  $m/z$  229,1 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

Шаг Б: 3-[(6-Хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]-1-метилциклобутанол

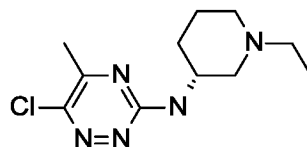


Смесь вышеупомянутых 3-[(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]-1-метилциклобутанола (80 мг, 0,315 ммоль, 1,0 экв.), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (CAS № 1072951-50-8, 109,9 мг, 0,534 ммоль, 1,7 экв.), карбоната калия (207,9 мг, 1,50 ммоль, 4,8 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (29,7 мг, 0,036 ммоль, 0,116 экв.) в 1,4-диоксане (1,9 мл) и воде (0,9 мл) продували аргоном и перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc. Водный слой экстрагировали из экстракта с помощью EtOAc. Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали через слой целита и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт (297 мг) очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Column achiral 100 PEI, 5 мкм, 250 x 20 мм; условия: 35% MeOH; СФХ) с получением указанного в заголовке соединения (98,9 мг, выход 78%) в виде серого твердого вещества.  $m/z$  355,2 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

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

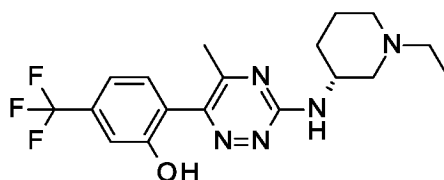


Шаг А: 6-Хлор-N-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин



К смеси 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазина (CAS № 132434-82-3, 1,00 г, 6,1 ммоль, 1,0 экв.) и [(3R)-1-этил-3-пиперидил]амина (CAS № 1020396-26-2, 1,24 г, 9,15 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (814 мг, 1,1 мл, 6,3 ммоль, 1,03 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном и водой. Органический слой промывали солевым раствором. Водные слои дважды экстрагировали из экстракта дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 40 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (1,32 г, выход 80%) в виде зеленого твердого вещества.  $m/z$  256,3 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

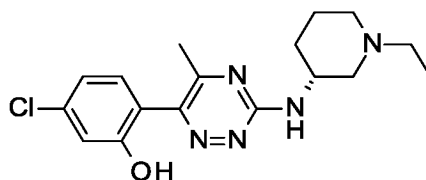
Шаг Б: 2-[3-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол



Смесь вышеупомянутых 6-хлор-*N*-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-амина (*пример 4, шаг А*) (280 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (CAS № 1072951-50-8, 365 мг, 1,77 ммоль, 1,7 экв.), карбоната калия (690 мг, 4,99 ммоль, 4,8 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (98 мг, 0,120 ммоль, 0,115 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (3 мл) продували аргоном и перемешивали при 85°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc и полунасыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Водный слой экстрагировали из экстракта при помощи EtOAc. Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

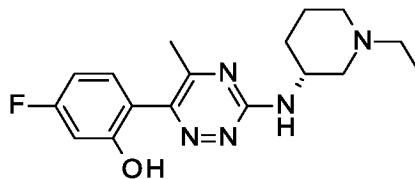
in vacuo. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане). Остаток адсорбировали на ISOLUTE HM-N и повторно очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, градиент 0% - 100% (дихлорметан:метанол:NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,05) в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали in vacuo. Остаток растирали со смесью EtOAc/гептан с получением указанного в заголовке соединения (246 мг, выход 61%) в виде грязно-белого порошка. *m/z* 382,3 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

10 **Пример 5: 5-Хлор-2-[3-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]фенол**



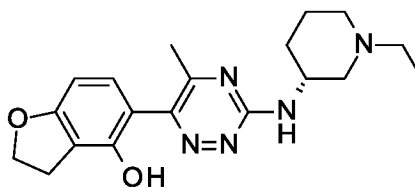
Смесь 6-хлор-*N*-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин (*пример 4, шаг А*) (280 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.), (4-хлор-2-гидроксифенил)бороновой кислоты (CAS № 1238196-66-1, 305 мг, 1,77 ммоль, 1,7 экв.), карбоната калия (690 мг, 4,99 ммоль, 4,8 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (98 мг, 0,120 ммоль, 0,115 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (3 мл) продували аргоном и перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc и полунасыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Водный слой экстрагировали из экстракта при помощи EtOAc. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане). Остаток адсорбировали на ISOLUTE HM-N и повторно очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 60% (дихлорметан:метанол:NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,05) в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали in vacuo. Остаток растирали со смесью EtOAc/гептан с получением указанного в заголовке соединения (204 мг, выход 55%) в виде грязно-белого порошка. *m/z* 348,3 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

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



5 Смесь вышеупомянутых 6-хлор-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин (пример 4, шаг А) (80 мг, 0,313 ммоль, 1 экв.), (4-фтор-2-гидроксифенил)бороновой кислоты (CAS № 850568-00-2, 85 мг, 0,545 ммоль, 1,74 экв.), карбоната калия (205 мг, 1,48 ммоль, 4,74 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (29 мг, 0,036 ммоль, 0,114 экв.) в 1,4-диоксане (1,8 мл) и воде (0,900 мл) продували аргон и перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта при помощи EtOAc. Органические слои дважды промывали водой и один раз солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% (метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 46%) в виде коричневого твердого вещества.  $m/z$  332,3  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

20 **Пример 7: 5-[3-[[3(R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-2,3-дигидробензофуран-4-ол**



25

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 °С. Полученную смесь перемешивали при -40°С в течение 0,5 часа, затем нагревали до 20°С и перемешивали в течение 16 часов. После 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 (SiO<sub>2</sub>, ПЭ: EtOAc = от 15:1 до 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]<sup>+</sup>, 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,29 г, 9,3 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 20°С в течение 0,5 часа и к смеси по каплям добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,99 мл, 5,58 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. ТСХ (ПЭ: EtOAc = 10:1) демонстрировала, что исходный материал израсходован и образовалось другое 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 (SiO<sub>2</sub>, ПЭ: EtOAc = от 20:1 до 15:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г, выход 81%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 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

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 дегазировали N<sub>2</sub> и перемешивали при 80°C в течение 12 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. 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 солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток сначала очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, ПЭ: EtOAc = от 80:1 до 50:1) с последующей обращенно-фазовой флэш-хроматографией (CombiFlash водный раствор 0,1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O-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]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

Шаг Г: N-[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]-5-метил-6-[4-(2-триметилсилилэтоксиметокси)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-1,2,4-триазин-3-амин

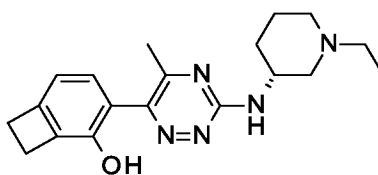
Смесь вышеупомянутых 6-хлор-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин (пример 4, шаг А) (25 мг, 0,098 ммоль, 1,0 экв.), триметил-[2-[[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил]оксиметокси]этил]силана (53,7 мг, 0,137 ммоль, 1,4 экв.), карбоната калия (60,8 мг, 0,440 ммоль, 4,5 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (CAS № 95464-05-4, 9,58 мг, 0,012 ммоль, 0,120 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) продували аргоном и перемешивали при 90°C в течение 6 часов и 10 часов при 23°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (10 мл) и насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), а затем экстрагировали дихлорметаном (2x40 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт получали в виде коричневого масла (85 мг, чистота 70%) и

непосредственно использовали на следующем шаге без дополнительной очистки.  
ЖХМС:  $m/z$  486,4  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

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

К раствору *N*-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-6-[4-(2-триметилсилилэтоксиметокси)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-1,2,4-триазин-3-амина (85 мг, 0,123 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане, экстрасухом (5 мл) и метаноле (1 мл) при комнатной температуре добавляли 4 М HCl в диоксане (123 мкл, 0,49 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 23 °С в течение 2 часов. После завершения реакции смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), ледяной водой (20 мл) и насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Затем экстрагировали дихлорметаном (3x20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное коричневое вещество очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: Gemini NX, 12 нм, 5 мкм, 100 x30 мм, ацетонитрил/вода+0,1 триэтиламин) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 27%) в виде светло-желтого аморфного лиофилизированного твердого вещества. ЖХМС:  $m/z$  356,3  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

**Пример 8:** 3-[3-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ол



Шаг А: 2-[(3-Бром-2-бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенил)оксиметокси]этилтриметилсилан

К раствору 3-бромбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-2-ола (WO2021150574, 195 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (302 мг, 2,19 ммоль, 2,20 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь обрабатывали ультразвуком, затем добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (200 мкл,

1,13 ммоль, 1,15 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли карбонат калия (140 мг, 1,01 ммоль, 1,03 экв.), затем 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,1 мл, 0,570 ммоль, 0,58 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и 50 об.% солевым раствором (100 мл) и отделенный водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали 50 об.% солевым раствором (100 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40 г, 0-20% МТБЭ:изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (345,0 мг, выход 100%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,39 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,72 (дд, 2H), 3,28 (дд, 2H), 3,05 (дд, 2H), 0,91 – 0,85 (м, 2H), -0,05 (с, 9H). ЖХМС без ионизации.

15 Шаг Б: триметил-[2-[[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенил]оксиметокси]этил]силан

2-[(3-Бром-2-бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенил)оксиметокси]этилтриметилсилан (103,0 мг, 0,270 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибор (81,0 мг, 0,320 ммоль, 1,2 экв.) и ацетат калия (111,0 мг, 1,13 ммоль, 4,25 экв.) в изопропилацетате (8 мл) барботировали (барботирование азотом в течение 10 мин во время обработки ультразвуком). Добавляли XPhos Pd G3 (46,0 мг, 0,05 ммоль, 0,05 экв.) и XPhos (11,0 мг, 0,02 ммоль, 0,02 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 0-20% МТБЭ:изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (199 мг, выход 41%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,81 – 3,71 (м, 2H), 3,30 (дд, 2H), 3,18 – 3,05 (м, 2H), 1,33 (с, 12H), 0,97 – 0,92 (м, 2H), -0,03 (с, 9H). ЖХМС без ионизации.

30 Шаг В: N-[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]-5-метил-6-[2-(2-триметилсилилэтоксиметокси)-3-бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триенил]-1,2,4-триазин-3-амин

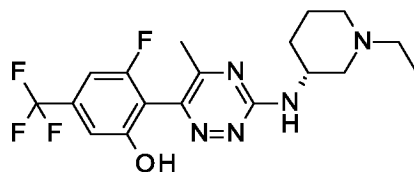
Смесь вышеупомянутых 6-хлор-*N*-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-

- 5 амина (пример 4, шаг А) (53 мг, 0,197 ммоль, 1,0 экв.), триметил-[2-[[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триенил]оксиметокси]этил]силана (пример 4, шаг Б) (103,74 мг, 0,276 ммоль, 1,4 экв.), карбоната калия (122,4 мг, 0,886 ммоль, 4,5 экв.) в 1,4-диоксане (2,52 мл) и воде (1,26 мл). Смесь продували аргоном и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (CAS № 95464-05-4, 24,1 мг, 0,030 ммоль, 0,120 экв.) снова продували аргоном.
- 10 Полученную в результате смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (10 мл) и насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), а затем экстрагировали дихлорметаном (2x40 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.
- 15 Неочищенный продукт (200 мг) очищали флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 12 г, гептан: EtOAc = от 0 до 50% EtOAc, затем EtOAc: MeOH = 9:1) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 78%) в виде светло-коричневого масла. ЖХМС: *m/z* 470,7 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

- 20 Шаг Г: 3-[3-[[3-(3*R*)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ол

- К раствору *N*-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-6-[4-(2-триметилсилилэтоксиметокси)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-1,2,4-триазин-3-амина
- 25 (75 мг, 0,160 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (4 мл) и метаноле (1 мл) при комнатной температуре добавляли 4 М HCl в диоксане (399,2 мкл, 1,60 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 ч. После завершения реакции смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), ледяной водой (20 мл) и насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.
- 30 Неочищенный материал (77 мг) очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-triart C<sub>18</sub>, 12 нм, 5 мкм, 100x30 мм, ацетонитрил/вода+0,1 триэтиламин) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 59%) в виде грязно-белого аморфного лиофилизированного твердого вещества. ЖХМС: *m/z* 340,2 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

**Пример 9: 2-[3-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-фтор-5-(трифторметил)фенол**



5 Шаг А: 2-Бром-6-фтор-4-(трифторметил)анилин

К раствору коммерчески доступного 2-фтор-4-(трифторметил)анилина (25,0 г, 140 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (300 мл) добавляли NBS (26,1 г, 147 ммоль, 1,05 экв.) при -10°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь  
10 разбавляли EtOAc (500 мл) и экстрагировали. Объединенную фазу промывали соевым раствором (500 мл\*3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (36,0 г, выход 99,9%) в виде желтого масла. ЖХМС: m/z  
15 257,9 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

Шаг Б: 2-Фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)анилин

20 К раствору соединения 2-бром-6-фтор-4-(трифторметил)анилина (30,0 г, 116 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (500 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (59,1 г, 233 ммоль, 2,00 экв.), KOAc (28,5 г, 291 ммоль, 2,50 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,50 г, 11,6 ммоль, 0,10 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 ч.  
25 Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc (1000 мл) и экстрагировали. Органическую фазу промывали соевым раствором (1000 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (45,0 г) в виде черного масла, которое непосредственно использовали на следующем шаге. ЖХМС: m/z 306,1 [M+H]<sup>+</sup>,  
30 ИЭР пол.

Шаг Г: 2-Амино-3-фтор-5-(трифторметил)фенол

К раствору вышеупомянутого 2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)анилина (45,0 г, 148 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (600 мл) добавляли NaOH (2М, 221 мл, 3,00 экв.) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (100 г, 885 ммоль, 85,0 мл, чистота 30,0%, 6,00 экв.) при 0 °С и реакцию смесь перемешивали в течение 3 часов при 25 °С. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (1500 мл) и экстрагировали. Органическую фазу промывали водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1500 мл\*3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (в условиях 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (11,0 г, выход 38 %) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: m/z 196,0 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

#### Шаг Д: 3-Фтор-2-иод-5-(трифторметил)фенол

К раствору соединения 2-амино-3-фтор-5-(трифторметил)фенола (11,0 г, 56,4 ммоль, 1,00 экв.) и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (40,5 г, 404 ммоль, 22,0 мл, 7,17 экв.) в H<sub>2</sub>O (200 мл) и ацетоне (50,0 мл) добавляли NaNO<sub>2</sub> (7,78 г, 113 ммоль, 2,00 экв.) при 0°С и реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°С. Затем к реакционной смеси при 0°С добавляли CuI (26,8 г, 141 ммоль, 2,50 экв.) и NaI (21,1 г, 141 ммоль, 2,50 экв.) и реакцию смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0°С. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (500 мл). Водную фазу промывали EtOAc (300 мл\*2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл\*2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 г) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,04 (с, 1H), 6,89 (дд, 1H), 6,76 (с, 1H).

#### Шаг Е: 1-(Этоксиметокси)-3-фтор-2-иод-5-(трифторметил)бензол

К раствору соединения 3-фтор-2-иод-5-(трифторметил)фенола (20,0 г, 65,4 ммоль, 1,00 экв.) и хлорметоксиэтана (9,27 г, 98,0 ммоль, 9,09 мл, 1,50 экв.) в ДМФА (200 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31,9 г, 98,0 ммоль, 1,50 экв.) и смесь

перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли EtOAc (500 мл) и фазу отделяли и экстрагировали. Органическую фазу промывали соевым раствором (500 мл\*3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который  
 5 очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 - 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, выход 42%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,15 (с, 1H), 7,00 (дд, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,78 (к, 2H), 1,24 (т, 3H).

10 Шаг Ж: 2-[2-(Этоксиметокси)-6-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

К раствору 1-(этоксиметокси)-3-фтор-2-иод-5-(трифторметил)бензола (10,0 г, 27,5 ммоль, 1,00 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана  
 15 (15,3 г, 82,4 ммоль, 16,8 мл, 3,00 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли *n*-BuLi (2,50 М, 27,5 мл, 2,50 экв.) при -70°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -70°C. После завершения реакции добавляли водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (300 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин, экстрагировали EtOAc (200 мл\*2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), сушили  
 20 над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Ultimate XB-CN 250 \*50 \*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH]; В%: 0%-0%, 7 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (7,00 г, выход 60%, чистота 86,3%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  
 25 CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,10 (с, 1H), 6,94 (д, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,73 (к, 2H), 1,39 (с, 12H), 1,22 (т, 3H).

30 Шаг И: 6-[2-(Этоксиметокси)-6-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин

Смесь вышеупомянутых 6-хлор-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-

35 амина (*пример 4, шаг А*) (67 мг, 0,262 ммоль, 1 экв.), 2-[2-(этоксиметокси)-6-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (221,9 мг, 0,524 ммоль, 2 экв.), карбоната калия (144,8 мг, 1,05 ммоль, 4 экв.) в 1,4-диоксане

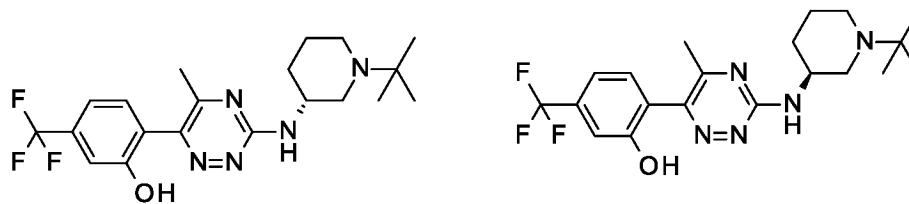


(1,6 мл) и воде (0,4 мл). Смесь продували аргоном в течение 5 мин и SPhos Pd G3 (CAS № 1445085-82-4, 0,66 мг, 0,039 ммоль, 0,150 экв.) снова продували аргоном. Полученную в результате смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч в устройстве для микроволновой обработки. После завершения реакции  
 5 реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (30 мл) и насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (30 мл), а затем экстрагировали дихлорметаном (2x30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт (140 мг, коричневое масло, чистота 80%) направляли на  
 10 следующий шаг. ЖХМС: m/z 458,5 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

Шаг К: 2-[3-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-фтор-5-(трифторметил)фенол

15 К раствору вышеупомянутого 6-[2-(этоксиметокси)-6-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин (пример 9, шаг И) (140 мг, 0,245 ммоль, 1 экв.) и дихлорметана (5 мл) добавляли по каплям при охлаждении льдом ТФК (566 мкл, 7,34 ммоль, 30 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0° до +23°С в течение 4 ч. После полного  
 20 превращения растворитель выпаривали. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (30 мл), добавляли насыщ. раствор NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и экстрагировали. Органическую фазу отделяли и промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Водные фазы экстрагировали из экстракта с помощью дихлорметана (2 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
 25 фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток (190 мг) очищали флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 12 г, градиент от 0% до 100% (дихлорметан: MeOH: NH<sub>4</sub>OH 110:10:1) в дихлорметане) с последующей дополнительной очисткой препаративной ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart C<sub>18</sub>, 12 нм, 5 мкм, 100x30мм, ацетонитрил/вода+0,1 триэтиламин) с получением указанного в заголовке  
 30 соединения (51 мг, 50%) в виде грязно-белого аморфного лиофилизированного твердого вещества. ЖХМС: m/z 400,4 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

Пример 10 и 11: 2-[3-[[*(3R)*-1-*трет*-Бутил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол и 2-[3-[[*(3S)*-1-*трет*-бутил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол  
 35



Шаг А: (rac)-N-(1-tert-Бутил-3-пиперидил)-6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-

5 3-амин

К смеси коммерчески доступного 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазина (CAS № 132434-82-3, 250 мг, 1,45 ммоль, 1,0 экв.) и коммерчески доступного (1-tert-бутил-3-пиперидил)амин;гидрохлорида (CAS № 2243513-25-7, 418,7 мг, 2,17 ммоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане (4,75 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (514 мкл, 2,94 ммоль, 2,03 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час, затем 22 ч при 80°C. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали дихлорметаном и водой. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 40 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке продукта (273 мг, 66%) в виде зеленого вязкого масла. ЖХМС: *m/z* 284,3 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

20

Шаг Б: 2-[3-[(1-tert-Бутил-3-пиперидил)амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол

Смесь вышеуказанных (rac)-N-(1-tert-бутил-3-пиперидил)-6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-амина (273 мг, 0,962 ммоль, 1,0 экв.), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (336,8 мг, 1,64 ммоль, 1,7 экв.), карбоната калия (638,1 мг, 4,62 ммоль, 4,8 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii)дихлорида с дихлорметаном (90,3 мг, 0,111 ммоль, 0,115 экв.) в 1,4-диоксане (5,5 мл) и воде (2,75 мл) продували аргоном и перемешивали при 85°C в течение 5 ч. После полного превращения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (30 мл) и полунасыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (4 мл). Водный слой экстрагировали из

30

экстракта этилацетатом (30 мл). Органические слои промывали водой (4 мл) и солевым раствором (4 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, MeOH в дихлорметане от 0 до 10%) с получением указанного в заголовке продукта (316 мг, 80%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* 410,5 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

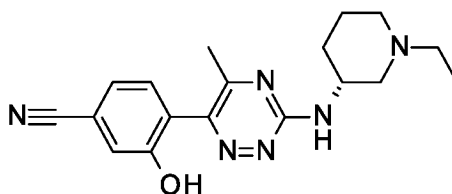
Неочищенный материал подвергали хиральной ВЭЖХ (колонка: chiralcel OJ, MeOH 5% +0,2% триметиламин, СФХ) с получением первого энантиомера **10** в виде светло-коричневого твердого вещества (144 мг, 100% э.и., содержит 6% MeOH) и второго энантиомера **11** в виде светло-коричневого твердого вещества (116 мг, 90% э.и., содержит 10% MeOH).

Оптическое вращение:

Пример 10:  $[\alpha]^{20}_D = -17,47$  (*c* = 0,161 г/ 100 мг, MeOH)

Пример 11:  $[\alpha]^{20}_D = +18,58$  (*c* = 0,120 г/ 100 мг, MeOH)

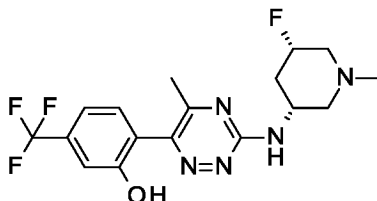
**Пример 12:** 4-[3-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-гидроксибензонитрил



Смесь вышеупомянутых 6-хлор-*N*-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин (пример 4, шаг А) (120 мг, 0,469 ммоль, 1 экв.), коммерчески доступной 4-циано-2-гидроксифенил)бороновой кислоты (CAS № н/д, 130,29 мг, 0,800 ммоль, 1,7 экв.), карбоната калия (311,3 мг, 2,25 ммоль, 4,8 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (44,2 мг, 0,054 ммоль, 0,115 экв.) в 1,4-диоксане (2,8 мл) и воде (1,4 мл) продували аргоном и перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали ~ 15 мл EtOAc и ~ 15 мл полунасыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Водный слой экстрагировали из экстракта ~15 мл EtOAc. Органические слои промывали ~10 мл воды и ~10 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

5 фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 4 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 72%) в виде светло-коричневого порошка. ЖХМС:  $m/z$  333,9  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

**Пример 13: 2-[3-[[*(3R,5S)*-5-Фтор-1-метил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол**



10 Шаг А: *трет*-Бутиловый сложный эфир *N*-[*(3R,5S)*-5-фтор-1-метил-3-пиперидил]карбаминовой кислоты

К раствору коммерчески доступного *трет*-бутилового сложного эфира *N*-  
15 [(*3R,5S*)-5-фтор-3-пиперидил]карбаминовой кислоты (CAS № 1363378-08-8, 469 мг, 2,15 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране, экстрахуом (10 мл), добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (938 мкл, 5,37 ммоль, 2,5 экв.) с последующим добавлением по каплям иодметана (161,2 мкл, 2,58 ммоль, 1,2 экв.). Раствор перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и  
20 насыщ. раствор  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x 80 мл). Органические слои промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого неочищенного продукта (461 мг, 88%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали в  
25 таком виде на следующем шаге. ЖХМС:  $m/z$  233,1  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

Шаг Б: [(*3R,5S*)-5-Фтор-1-метил-3-пиперидил]амин

К раствору вышеупомянутого *трет*-бутилового сложного эфира *N*-[(*3R,5S*)-  
30 5-фтор-1-метил-3-пиперидил]карбаминовой кислоты (*пример 13, шаг А*) (461 мг, 1,89 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (10 мл) и метаноле (5 мл) по каплям добавляли 4 М  $\text{HCl}$  в диоксане (3,77 мл, 15,1 ммоль, 8 экв.). Светло-желтый реакционный

раствор перемешивали при 23°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и сушили в высоком вакууме при 50°C в течение 1 ч с получением необходимого указанного в заголовке соединения (369 мг, хлористый водород 1:1) в виде светло-желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующем шаге. ЖХМС:  $m/z$  133,1  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

Шаг В: 6-Хлор-N-[(3R,5S)-5-фтор-1-метил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин

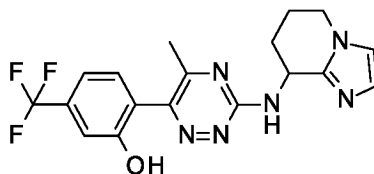
10 К смеси вышеупомянутого [(3R,5S)-5-фтор-1-метил-3-пиперидил]амин; гидрохлорида (*пример 13, шаг В*) (359,9 мг, 2,13 ммоль, 1,4 экв.) в 1,4-диоксане, экстрахромом (10 мл), и *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли при температуре окружающей среды *N,N*-диизопропилэтиламин (1,33 мл, 7,62 ммоль, 5,0 экв.), получая в результате светло-желтый раствор. После 15 перемешивания в течение 10 мин при 23 °С добавляли коммерчески доступный 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазин (CAS № 132434-82-3, 250 мг, 1,52 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 60 часов. После завершения реакции основное количество растворителей выпаривали, а затем реакционную смесь гасили полунасыщенным раствором  $NaHCO_3$  (80 мл) и экстрагировали 20 этилацетатом (2 x 80 мл). Органические слои промывали водой (60 мл) и солевым раствором (60 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, 0-50 % этилацетат в гептане; затем этилацетат: метанол 9:1) с получением указанного в 25 заголовке соединения (271 мг, 65%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z$  260,2  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

Шаг Г: 2-[3-[[[(3R,5S)-5-Фтор-1-метил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол

30 Смесь вышеупомянутых 6-хлор-N-[(3R,5S)-5-фтор-1-метил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин (*пример 13, шаг В*) (72 мг, 0,277 ммоль, 1,0 экв.), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (91,3 мг, 0,444 ммоль, 1,6 экв.), карбоната калия (1,25 ммоль, 4,5 экв.) в 1,4-диоксане (1,9 мл) и воде (0,9 мл) 35 продували аргоном в течение 2 мин, затем комплекс 1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii)дихлорида с дихлорметаном (27,2 мг, 0,033 ммоль, 0,120 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. После полного превращения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (2x20 мл) и полунасыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Органические слои промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, 0-50% этилацетат в гептане; затем этилацетат:метанол 9:1) с последующей кристаллизацией из смеси этилацетат/гептан 1:1 с получением указанного в заголовке продукта (39 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z 386,2 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

**Пример 14:** 2-[5-Метил-3-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-8-иламино)-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол



Шаг А: (6-Хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-8-ил)амин

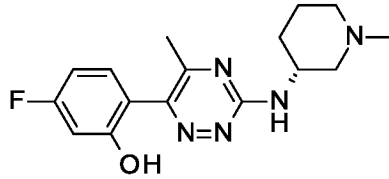
К смеси коммерчески доступного 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазина (CAS № 132434-82-3, 71 мг, 0,433 ммоль, 1 экв.) и коммерчески доступного 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-8-иламина;дигидрохлорида (CAS № 2408962-15-0, 136,45 мг, 0,649 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане, экстрасухом (2 мл), добавляли при комнатной температуре *N*-этилдиизопропиламин (233,8 мкл, 1,34 ммоль, 3,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Поскольку продукт не образовывался, реакцию смесь нагревали при 80°С в течение 2 часов. ЖХМС демонстрировала минимальное превращение, поэтому смесь переносили в герметично закрытую пробирку для проведения реакции под действием микроволнового излучения при 100°С в течение 1 часа. ЖХМС демонстрировала наличие продукта, но в основном исходный материал. Поэтому добавляли дополнительное количество *N*-этилдиизопропиламина (233,8 мкл, 1,34

ммоль, 3,1 экв.), затем смесь дополнительно подвергали микроволновой обработке в течение 90 мин при 120 °С и снова еще 60 мин при 120 °С. Поскольку в ходе превращения образовывалось большее количество продукта, реакцию останавливали. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл). Водные слои экстрагировали из экстракта дихлорметаном (2х 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 20%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: m/z 265,1 ([<sup>35</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>, 267,1 ([<sup>37</sup>Cl]M+H)<sup>+</sup>, ИЭР пол.

Шаг Б: 2-[5-Метил-3-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-8-иламино)-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол

Смесь вышеупомянутых (6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)амин (пример 14, шаг А) (23 мг, 86,9 мкмоль, 1,0 экв.) и [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (30,4 мг, 147,7 мкмоль, 1,7 экв) и карбоната калия (48,0 мг, 347,6 мкмоль, 4,0 экв) растворяли в 1,4-диоксане (1000 мкл) и воде (500 мкл). Герметично закрываемую пробирку продували аргоном и добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (8,51 мг, 10,4 мкмоль, 0,120 экв.). Снова продували аргоном и герметично закрытую пробирку перемешивали при 90 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (10 мл) и насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (2х 40 мл). Органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart C<sub>18</sub>, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, элюент: ацетонитрил/вода+0,1 HCOOH) с последующей лиофилизацией в течение ночи с получением необходимого указанного в заголовке соединения (3,5 мг, 10%) в виде белого аморфного лиофилизированного твердого вещества. ЖХМС: m/z 391,3 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

**Пример 15: 5-Фтор-2-[5-метил-3-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]фенол**



5 Шаг А: 6-Хлор-5-метил-*N*-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]-1,2,4-триазин-3-амин

К смеси 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазина (CAS № 132434-82-3, 400 мг, 2,44 ммоль, 1,0 экв.) и (*3R*)-1-метилпиперидин-3-амина (CAS № 1001353-92-9, 418 мг, 3,66 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (8,0 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (326 мг, 0,440 мл, 2,52 ммоль, 1,03 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном и водой. Органический слой промывали соевым раствором. Водные слои дважды экстрагировали из экстракта дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, градиент 0% - 5% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, выход 47%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z$  242,2  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

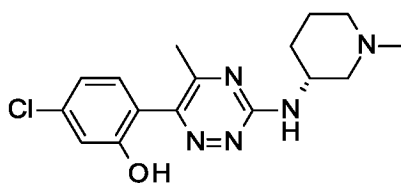
20 Шаг Б: 5-Фтор-2-[5-метил-3-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]фенол

Смесь 6-хлор-5-метил-*N*-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]-1,2,4-триазин-3-амина (*пример 15, шаг А*) (80 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.), (4-фтор-2-гидроксифенил)бороновой кислоты (CAS № 850568-00-2, 77 мг, 0,49 ммоль, 1,57 экв.), карбоната цезия (326 мг, 1,00 ммоль, 3,18 экв.) и XPhos Pd G3 (30 мг, 0,04 ммоль, 0,11 экв.) в 1,4-диоксане (1,2 мл) и воде (0,300 мл) продували аргоном и перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и полунасыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали



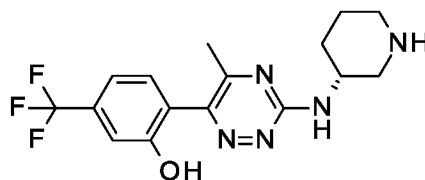
флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 20% метанола в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток адсорбировали на ISOLUTE HM-N и повторно очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент от 0% до 50% (дихлорметан:метанол:NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,05) в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z$  318,3 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

**Пример 16:** 5-Хлор-2-[5-метил-3-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]фенол



Смесь 6-хлор-5-метил-*N*-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]-1,2,4-триазин-3-амин (пример 15, шаг А) (95 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.), (4-хлор-2-гидроксифенил)бороновой кислоты (CAS № 1238196-66-1, 109 мг, 0,63 ммоль, 1,69 экв.), карбоната калия (248 мг, 1,79 ммоль, 4,81 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (35 мг, 0,04 ммоль, 0,11 экв.) в 1,4-диоксане (2,2 мл) и воде (1,1 мл) продували аргоном и перемешивали при 90°C в течение 5 часов и при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и полунасыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Водный слой дважды экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане). Остаток адсорбировали на ISOLUTE HM-N и повторно очищали флэш-хроматографией (Si-амин, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в этилацетате) с получением указанного в заголовке соединения (71 мг, выход 54%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z$  334,3 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

**Пример 17:** 2-[5-Метил-3-[[*(3R)*-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол



Шаг А: трет-Бутил (3R)-3-[(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

5

К смеси 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазина (CAS № 132434-82-3, 180 мг, 1,10 ммоль, 1,0 экв.) и коммерчески доступного трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (CAS № 188111-79-7, 330 мг, 1,65 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (3,6 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (148 мг, 0,200 мл, 1,15 ммоль, 1,04 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном и водой. Органический слой промывали соевым раствором. Водные слои дважды экстрагировали из экстракта дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 40% этилацетата в гептане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (351 мг, выход 93%) в виде желтого масла. ЖХМС:  $m/z$  328,3  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

20

Шаг В: трет-Бутил (3R)-3-[[6-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил (3R)-3-[(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (пример 17, шаг А) (100 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (CAS № 1072951-50-8, 115 мг, 0,56 ммоль, 1,93 экв.), карбоната калия (220 мг, 1,59 ммоль, 5,49 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорида с дихлорметаном (30 мг, 0,04 ммоль, 0,13 экв.) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (1,0 мл) продували аргоном и перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и полунасыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Водный слой экстрагировали из

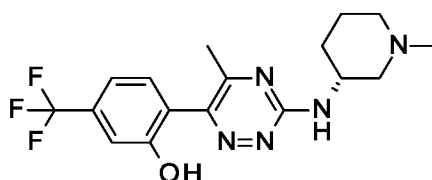
30

экстракта этилацетатом. Органические слои промывали один раз водой и один раз соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 40% этилацетата в гептане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, выход 76%) в виде желтой пены. ЖХМС:  $m/z$  454,4  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

Шаг В: 2-[5-Метил-3-[[3*R*]-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол

К раствору *трет*-бутил (3*R*)-3-[[6-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (*пример 17, шаг Б*) (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (0,55 мл) и метаноле (0,27 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (528 мг, 0,440 мл, 1,76 ммоль, 8,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток экстрагировали смесью дихлорметан/метанол (19:1) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали из экстракта дважды смесью дихлорметан/метанол (19:1) и трижды смесью дихлорметан/метанол (9:1). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 85%) в виде желтой пены. ЖХМС:  $m/z$  354,3  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

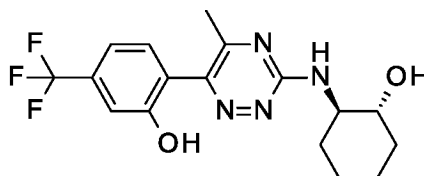
Пример 18: 2-[5-Метил-3-[[3*R*]-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол



Смесь 6-хлор-5-метил-*N*-[[3*R*]-1-метил-3-пиперидил]-1,2,4-триазин-3-амина (*пример 15, шаг А*) (90 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (CAS № 1072951-50-8, 124 мг, 0,60 ммоль, 1,7 экв.), карбоната калия (235 мг, 1,7 ммоль, 4,81 экв.) и комплекса 1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (34 мг, 0,04 ммоль, 0,12 экв.) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (1,0 мл) продували аргоном и перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и полунасыщенным водным раствором. NH<sub>4</sub>Cl. Водный слой дважды экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали со смесью этилацетат/гептан (~1:1) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, выход 18%) в виде грязно-белого порошка. ЖХМС: *m/z* 368,3 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

**Пример 19: 2-[3-[[*(1R,2R)*-2-Гидроксициклогексил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол**



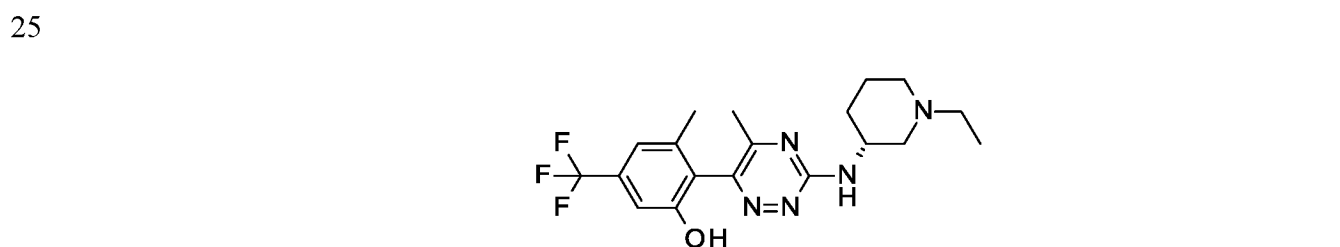
Шаг А: (*1R,2R*)-2-[(6-Хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]циклогексанол

К смеси 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазина (CAS № 132434-82-3, 200 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) и коммерчески доступных (*1R,2R*)-2-аминоциклогексанола гидрохлорида (CAS № 13374-31-7, 277 мг, 1,83 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (4,0 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (636 мг, 0,860 мл, 4,92 ммоль, 4,04 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение пяти дней. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном и водой. Органический слой промывали соевым раствором. Водные слои дважды экстрагировали из экстракта дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, градиент 0% - 5% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (178 мг, выход 57%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* 243,1 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

Шаг Б: 2-[3-[[*(1R,2R)*-2-Гидроксициклогексил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол

5 Смесь (*(1R,2R)*-2-[(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]циклогексанола (*пример 19, шаг А*) (96 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (CAS № 1072951-50-8, 132 мг, 0,64 ммоль, 1,71 экв.), карбоната калия (250 мг, 1,81 ммоль, 4,81 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (36 мг, 10 0,04 ммоль, 0,12 экв.) в 1,4-диоксане (2,2 мл) и воде (1,1 мл) продували аргоном и перемешивали при 85°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и полунасыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные 15 органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 5% метанола в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с этилацетатом с получением указанного в заголовке 20 соединения (87 мг, выход 60%) в виде грязно-белого порошка. ЖХМС: *m/z* 369,2 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

Пример 21: 2-[3-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

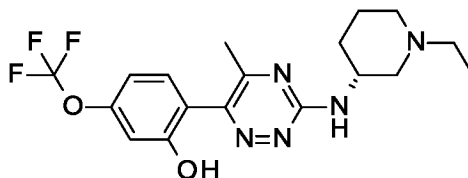


Смесь 6-хлор-*N*-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин (*пример 4, шаг А*) (60 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.), 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS № 2557358-38-8, 100 мг, 0,33 30 ммоль, 1,49 экв.), карбоната цезия (220 мг, 0,68 ммоль, 3,03 экв.) и XPhos Pd G3 (20 мг, 0,02 ммоль, 0,11 экв.) в 1,4-диоксане (0,80 мл) и воде (0,20 мл) продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и полунасыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент от 0% до 100% (дихлорметан:метанол: $\text{NH}_4\text{OH}$  9:1:0,05) в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (67 мг, выход 72%) в виде коричневой пены. ЖХМС:  $m/z$  396,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ИЭР пол.

10

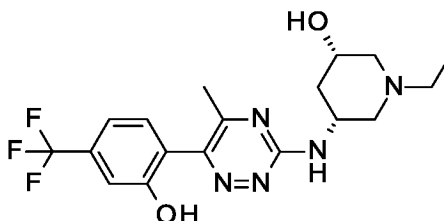
**Пример 22: 2-[3-[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметокси)фенол**



15 Смесь 6-хлор-*N*-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин (пример 4, шаг А) (70 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), [2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (CAS № 1309768-22-6, 90 мг, 0,41 ммоль, 1,56 экв.), карбоната цезия (257 мг, 0,79 ммоль, 3,03 экв.) и XPhos Pd G3 (24 мг, 0,03 ммоль, 0,11 экв.) в 1,4-диоксане (1,2 мл) и воде (0,30 мл) продували аргонном и перемешивали при 100 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь  
20 охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный  
25 продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток адсорбировали на ISOLUTE HM-N и повторно очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 100% (дихлорметан:метанол: $\text{NH}_4\text{OH}$  9:1:0,05) в  
30 дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали со смесью этилацетат/гептан с получением указанного

в заголовке соединения (28 мг, выход 26%) в виде светло-желтого порошка. ЖХМС:  $m/z$  398,3  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

**Пример 23:** (3*S*,5*R*)-1-Этил-5-[[6-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил]амино]пиперидин-3-ол



Шаг А: трет-Бутил (3*R*,5*S*)-3-[(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

К смеси 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазина (CAS № 132434-82-3, 250 мг, 1,52 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил (3*R*,5*S*)-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (CAS № 1932513-59-1, 396 мг, 1,83 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (5,0 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (204 мг, 0,275 мл, 1,57 ммоль, 1,03 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли *N,N*-диметилформамид (0,50 мл). Оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном и водой. Органический слой промывали соевым раствором. Водные слои дважды экстрагировали из экстракта дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, градиент 0% - 100% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (443 мг, выход 80%) в виде желтого масла. ЖХМС:  $m/z$  344,2  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

Шаг Б: (3*S*,5*R*)-5-[(6-Хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]пиперидин-3-ола гидрохлорид

К раствору трет-бутил (3*R*,5*S*)-3-[(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (пример 23, шаг А) (338 мг, 0,93 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3,6 мл) и метаноле (1,8 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в

диоксане (3,0 мл, 12 ммоль, 12,85 экв.). Оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (388 мг, выход 96%, чистота 65%) в виде желтой пены, которую использовали без дополнительной очистки. ЖХМС:  $m/z$  244,1 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

Шаг В: (3S,5R)-5-[(6-Хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]-1-этилпиперидин-3-ол

10 К суспензии (3S,5R)-5-[(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]пиперидин-3-ола гидрохлорида (*пример 23, шаг В*) (385 мг, 0,89 ммоль, 1,0 экв., чистота 65%) в дихлорметане (3,9 мл) добавляли ацетат натрия (149 мг, 1,82 ммоль, 2,03 экв.), затем ацетальдегид (101 мг, 0,130 мл, 2,3 ммоль, 2,58 экв.) при охлаждении ледяной баней. Триацетоксиборгидрид натрия (285 мг, 1,34 ммоль, 1,51 экв.) добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут и при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь осторожно подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, а затем трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, выход 33%) в виде оранжевой пены. ЖХМС:  $m/z$  272,1 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

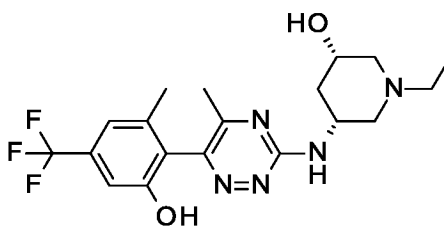
25 Шаг Г: (3S,5R)-1-Этил-5-[[6-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил]амино]пиперидин-3-ол

К раствору (3S,5R)-5-[(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]-1-этилпиперидин-3-ола (*пример 23, шаг В*) (85 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (CAS № 1072951-50-8, 105 мг, 0,51 ммоль, 1,72 экв.) и карбоната калия (198 мг, 1,43 ммоль, 4,82 экв.) в 1,4-диоксане (1,32 мл) и воде (0,33 мл) добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (28 мг, 0,03 ммоль, 0,12 экв.). Оставляли перемешиваться в атмосфере аргона при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем экстрагировали этилацетатом



и полунасыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водный слой дважды экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE-HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 100% (дихлорметан:метанол: $\text{NH}_4\text{OH}$  9:1:0,05) в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали со смесью этилацетат/гептан с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, выход 41%) в виде светло-коричневого порошка. ЖХМС:  $m/z$  398,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ИЭР пол.

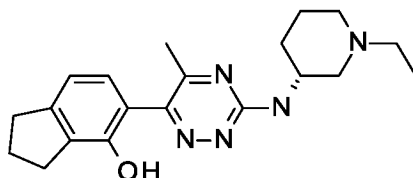
**Пример 24:** (3*S*,5*R*)-1-Этил-5-[[6-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил]амино]пиперидин-3-ол



Смесь (3*S*,5*R*)-5-[(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)амино]-1-этилпиперидин-3-ола (пример 23, шаг B) (55 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.), [2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (CAS № 2557358-06-0, 60 мг, 0,26 ммоль, 1,42 экв.), карбоната цезия (179 мг, 0,55 ммоль, 3,02 экв.) и XPhos Pd G3 (18 мг, 0,021 ммоль, 0,12 экв.) в 1,4-диоксане (0,80 мл) и воде (0,20 мл) продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 2,75 часа. К реакционной смеси добавляли при комнатной температуре [2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (CAS № 2557358-06-0, 21 мг, 0,09 ммоль, 0,50 экв.) и XPhos Pd G3 (6 мг, 0,01 ммоль, 0,04 экв.). Смесь продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 1,25 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент от 0% до 100% (дихлорметан:метанол: $\text{NH}_4\text{OH}$  9:1:0,05)

в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (49 мг, выход 59%, чистота 90%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z$  412,3  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

5            **Пример 25:**    5-[3-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]индан-4-ол



10            Шаг А: 2-(4-Бензилоксииндан-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

10            К раствору 4-бензилокси-5-броминдана (CAS № 2676863-60-6, 538 мг, 1,51 ммоль, 1,00 экв., чистота 85%) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (465 мг, 0,510 мл, 2,5 ммоль, 1,66 экв.) в тетрагидрофуране (6,5 мл) по каплям добавляли *n*-бутиллитий, 1,6 М раствор в гексанах (1,9 мл, 3,04 ммоль, 2,02 экв.) при  $-76^{\circ}\text{C}$  (поддерживая внутреннюю температуру ниже  $-68^{\circ}\text{C}$ ).  
 15            Оставляли перемешиваться при  $-76^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь нагревали до  $-60^{\circ}\text{C}$ , гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  при  $-60^{\circ}\text{C}$ , нагревали до комнатной температуры, а затем экстрагировали этилацетатом и насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом.  
 20            Органические слои промывали солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, градиент 0% - 10% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (391 мг, выход 70%) в виде  
 25            бесцветного масла. ЖХМС:  $m/z$  351,2  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

Шаг Б: 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индан-4-ол

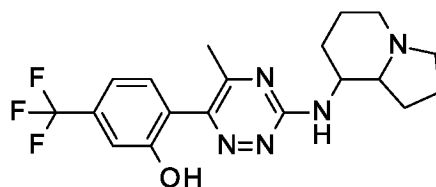
30            Раствор вышеуказанного 2-(4-бензилоксииндан-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (*пример 25, шаг А*) (388 мг, 1,05 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (4,8 мл) трижды поочередно вакуумировали и продували аргоном. Осторожно добавляли палладий на активированном угле, 10% в пересчете

на Pd (39 мг, 0,037 ммоль, 0,04 экв.). Реакционную колбу вакуумировали, продували аргоном, вакуумировали и продували водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и тщательно промывали смесью этилацетат/метанол. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (286 мг, количественный выход) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z$  261,2  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

Шаг В: 5-[3-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]индан-4-ол

Смесь 6-хлор-*N*-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-амин]индан-4-ола (*пример 4, шаг А*) (80 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индан-4-ола (*пример 25, шаг В*) (129 мг, 0,47 ммоль, 1,60 экв.), карбоната калия (187 мг, 1,35 ммоль, 4,60 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (36 мг, 0,044 ммоль, 0,15 экв.) в 1,4-диоксане (1,8 мл) и воде (0,90 мл) продували аргоном и перемешивали при 100 °С в течение 2,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE НМ-Н и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане). Остаток растирали со смесью этилацетат/гептан. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (69 мг, выход 63%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z$  354,3  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

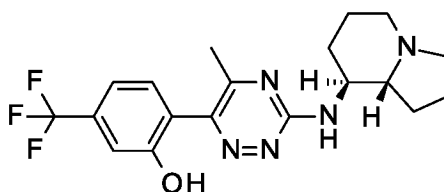
Примеры 26 и 27: 2-[5-Метил-3-[[*рац*-(*8S,8aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол и 2-[5-метил-3-[[*рац*-(*8S,8aS*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол



Шаг А: (6-Хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-индолизин-8-иламин

- 5 К раствору коммерчески доступного 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазина (CAS № 132434-82-3, 277 мг, 1,69 ммоль, 1,0 экв.) и коммерчески доступного индолизидин-8-иламина (374 мг, 2,53 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане, экстрасухом (6 мл), добавляли при комнатной температуре *N*-этилдиизопропиламин (303 мкл, 1,74 ммоль, 1,03 экв.), получая в результате коричневый прозрачный раствор.
- 10 Реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл). Водные слои экстрагировали из экстракта дихлорметаном (2х 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.
- 15 Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, градиент от 0% до 10% метанола в дихлорметане) с получением указанных в заголовке соединений в виде двух фракций: первая (255 мг, 55%) в виде светло-коричневой камеди, а вторая (37 мг, 8%) в виде светло-коричневого масла. ЖХМС: *m/z* 268,2 ([{<sup>35</sup>Cl}M+H]<sup>+</sup>), 270,1
- 20 ([{<sup>37</sup>Cl}M+H]<sup>+</sup>), ИЭР пол.

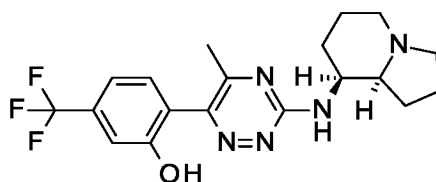
Шаг Б: 2-[5-Метил-3-[[*rac*-(8*S*,8*aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол



- 25 Смесь вышеупомянутых (*пример 26/27, шаг А, фракция 1*) (6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-индолизидин-8-иламина (255 мг, 0,952 ммоль, 1,00 экв.) и [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (333 мг, 1,62 ммоль, 1,70

экв.) и карбоната калия (632 мг, 4,57 ммоль, 4,80 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (3 мл). Герметично закрываемую пробирку продували аргоном и добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (93 мг, 0,114 ммоль, 0,120 экв.). Снова продували аргоном и герметично закрытую пробирку перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (10 мл) и насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (2x 40 мл). Органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 40 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с последующим растиранием в *трет*-бутилметиловом эфире (5 мл) с получением указанного в заголовке соединения (**пример 26**) (226 мг, выход 57%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* 394,1[M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

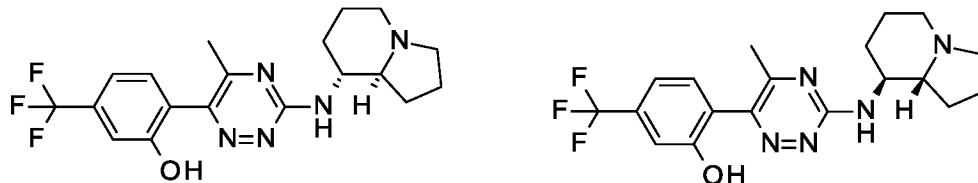
Шаг В: 2-[5-Метил-3-[[*rac*-(8*S*,8*aS*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол



Смесь вышеупомянутых (*пример 26/27, шаг А, фракция 2*) (6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-индолизин-8-иламина (37 мг, 138,2 мкмоль, 1,00 экв.) и [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (48,4 мг, 235 мкмоль, 1,70 экв.) и карбоната калия (91,7 мг, 663,3 мкмоль, 4,80 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (871 мкл) и воде (435 мкл). Герметично закрываемую пробирку продували аргоном и добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида с дихлорметаном (13,5 мг, 16,6 мкмоль, 0,120 экв.). Снова продували аргоном и герметично закрытую пробирку перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (10 мл) и насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (2x 40 мл). Органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане), затем препаративной ВЭЖХ с

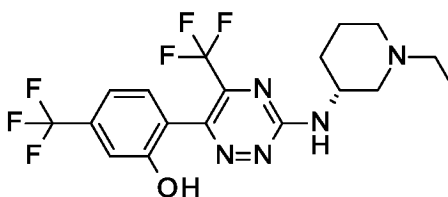
получением указанного в заголовке соединения (**пример 27**) (22 мг, 38%) в виде светло-коричневой пены. Относительная стереохимия присвоена, но на данный момент не подтверждена.

5 **Примеры 28 и 29:** 2-[3-[[*(8R,8aS)*-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол и 2-[3-[[*(8S,8aR)*-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол



10  
 Вышеупомянутое указанное в заголовке соединение (**пример 26**) (92 мг, 0,234 ммоль, 1,00 экв.) подвергали хиральной препаративной ВЭЖХ (СФХ, колонка Chiral Lux C<sub>4</sub>, 5 мкм, 250 x 20 мм; метод: 25% iPrOH+ДЭА; регулятор противодавления 120 бар, 90 мл/мин) с получением двух фракций энантимерно  
 15 чистого **примера 28** в виде грязно-белого твердого вещества (41 мг, *rt* = 1,706 мин, 100% э.и.) и энантимерно чистого **примера 29** в виде грязно-белого твердого вещества (38 мг, *rt* = 2,184 мин, 100% э.и.).

20 **Пример 30:** 2-[3-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-(трифторметил)-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол; 2,2,2-трифторуксусная кислота



25 Шаг А: 5-(Трифторметил)-1,2,4-триазин-3-амин

К раствору NaOAc (9,53 г, 70,0 ммоль, 2,1 экв.) в воде (36 мл) добавляли коммерчески доступный 1,1-дибром-3,3,3-трифторацетон (CAS № 431-67-4, 9,0 г, 33,4 ммоль, 1,0 экв.), затем перемешивали при 100 °С в течение 30 мин, затем охлаждали до 20 °С, добавляли порциями коммерчески доступный [(*E*)-

аминокарбонгидразоноил]аммоний,гидрон,карбонат (CAS № 2582-30-1, 4,54 г, 33,4 ммоль, 1,0 экв.) при 20°C и перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Добавляли NaOH (16,7 мл, 66,7 ммоль, 2,0 экв., 4 М в воде) (доводили pH до около 10), затем перемешивали при 20°C в течение 36 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,07 (с, 1H), 8,00 (шир. с, 2H).

Шаг Б: 6-Бром-5-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3-амин

К раствору 5-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3-амина (300,0 мг, 1,83 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли NBS (388,1 мг, 2,19 ммоль, 1,2 экв.), затем перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке (силикагель, петролейный эфир: EtOAc = от 1:0 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,94 (шир. с, 2H).

Шаг В: 2-(3-Амино-5-(трифторметил)-1,2,4-триазин-6-ил)-5-(трифторметил)фенол

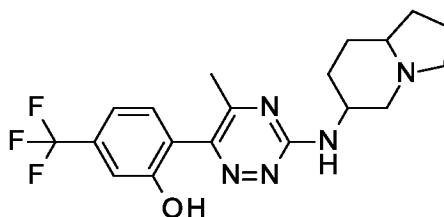
К раствору 6-бром-5-(трифторметил)-1,2,4-триазин-3-амина (170 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,500 мл) добавляли (2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (172,9 мг, 0,84 ммоль, 1,2 экв.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (185,4 мг, 1,75 ммоль, 2,5 экв.), затем Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (102,4 мг, 0,14 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C и разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,

фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 79%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,50 (шир. с, 1H), 8,08 (шир. с, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,18 (с, 1H).

Шаг Г: 2-(3-Хлор-5-(трифторметил)-1,2,4-триазин-6-ил)-5-(трифторметил)фенол

К смеси 2-(3-амино-5-(трифторметил)-1,2,4-триазин-6-ил)-5-(трифторметил)фенола (90,0 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), CuCl (82,5 мг, 0,83 ммоль, 3,0 экв.), LiCl (23,5 мг, 0,56 ммоль, 2,0 экв.), бензил(триэтил)азаний;хлорид (240,3 мг, 1,05 ммоль, 3,8 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли *трет*-бутилнитрит (143,1 мг, 1,39 ммоль, 5,0 экв.) при 25°C, затем смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 4:1, R<sub>f</sub> = 0,5) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, выход 21%) в виде желтого масла. ЖХМС: m/z 436,3 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

**Примеры 31, 32, 33 и 34:** 2-[3-[[*(6S* или *6R,8aS* или *8aR)*-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол; 2-[3-[[*(6R* или *6S,8aS* или *8aR)*-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол; 2-[3-[[*(6S* или *6R,8aR* или *8aS)*-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол и 2-[3-[[*(6R* или *6S, 8aR* или *8aS)*-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол





Шаг А: *N*-(6-Хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-6-амин

К смеси коммерчески доступного 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазина (CAS № 132434-82-3, 260 мг, 1,51 ммоль, 1,00 экв.) и коммерчески доступного индолизидин-6-иламина (1824202-77-8, 316,8 мг, 2,26 ммоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане (4,9 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (201 мг, 272 мкл, 1,56 ммоль, 1,033 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном и водой. Органический слой промывали соевым раствором. Водные слои дважды экстрагировали из экстракта дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, градиент от 0% до 10% метанола в дихлорметане) с получением указанных в заголовке соединений в виде двух фракций: первая (124 мг, выход 29%) в виде зеленого твердого вещества, а вторая (80 мг, выход 19%) в виде светло-зеленого порошка. ЖХМС: *m/z* 268,3 [M+H]<sup>+</sup>, ИЭР пол.

Шаг Б: 2-[3-[[*(6S* или *6R,8aS* или *8aR)*-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол; 2-[3-[[*(6R* или *6S,8aS* или *8aR)*-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол; 2-[3-[[*(6S* или *6R,8aR* или *8aS)*-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол и 2-[3-[[*(6R* или *6S, 8aR* или *8aS)*-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенол

К раствору вышеупомянутого *N*-(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-индолизидин-6-иламина (шаг А, первая фракция) (124 мг, 0,463 ммоль, 1,00 экв.) и [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (138,3 мг, 0,672 ммоль, 1,45 экв.) в 1,4-диоксане, экстрахромом (1,8 мл), и воде (0,45 мл) в атмосфере аргона добавляли карбонат цезия (434,6 мг, 1,33 ммоль, 2,88 экв.), а затем метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (38,4 мг, 0,045 ммоль, 0,098 экв.).

Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение одного часа. Цвет изменялся с темно-зеленого на темно-коричневый. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали ~5 мл EtOAc и ~5 мл воды. Водный слой экстрагировали из экстракта ~5 мл EtOAc. Органические слои промывали ~5 мл воды и ~5 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, MeOH в ДХМ от 0 до 5%) с получением необходимых продуктов в виде двух фракций порошков желтого цвета: первой (56 мг, 31%) и второй (24 мг, 13%). ЖХМС (обе фракции):  $m/z$  394,3  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

В отдельной колбе: к раствору вышеупомянутого (шаг А, вторая фракция) *N*-(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-индолизидин-6-иламина (80 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) и [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (84,8 мг, 0,412 ммоль, 1,45 экв.) в 1,4-диоксане, экстрасухом (0,95 мл), и воде (0,24 мл) в атмосфере аргона добавляли карбонат цезия (266,3 мг, 0,817 ммоль, 2,88 экв.), а затем метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (23,5 мг, 0,028 ммоль, 0,098 экв.). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Цвет изменялся с коричневого на темно-коричневый. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали ~5 мл этилацетата и ~5 мл воды. Водный слой экстрагировали из экстракта ~5 мл этилацетата. Органические слои промывали ~5 мл воды и ~5 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, 4 г, гептан/MeOH в ДХМ от 0 до 10%) с получением указанных в заголовке соединений в виде двух фракций порошков желтого цвета: первой (37 мг, выход 33%) и второй (18 мг, выход 16%). ЖХМС:  $m/z$  394,4  $[M+H]^+$ , ИЭР пол.

На последнем шаге две вышеупомянутые фракции (37 мг) и (56 мг) объединяли и отправляли на разделение посредством СФХ (колонка Chiral O J-H, 5 мкм, 250 x 20 мм; 10% *i*PrOH + 0,2% диэтиламин) с получением двух новых энантиомерных фракций: первая, **пример 31**, в виде грязно-белого порошка (30 мг, 51%) и вторая фракция, **пример 32**, в виде белого порошка (35 мг, 60%). Относительную стереохимию на этом шаге не исследовали.

Кроме того, две другие оставшиеся вышеупомянутые фракции (24 мг) и (18 мг) объединяли и отправляли на ОФ-разделение (колонка: Gemini N X, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм; АЦН/ вода+0,1% триметиламин) с получением 2 дополнительных энантиомерно чистых фракций, обе в виде белого порошка, **пример 34** (8 мг, 13%) и **пример 33** (12 мг, 20%). Относительную стереохимию на этом шаге не исследовали.

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

10 RE-A синтезировали, как описано в WO20200234715.

Пример А'

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

На таблетку

5	Активный ингредиент	200 мг
	Микрокристаллическая целлюлоза	155 мг
	Кукурузный крахмал	25 мг
	Тальк	25 мг
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	<u>20 мг</u>
10		425 мг

Пример Б'

Соединение формулы Ib можно применять известным способом в качестве активного ингредиента для получения капсул следующего состава:

На капсулу

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

Пример А

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

На таблетку

5	Активный ингредиент	200 мг
	Микрокристаллическая целлюлоза	155 мг
	Кукурузный крахмал	25 мг
	Тальк	25 мг
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	<u>20 мг</u>
10		425 мг

Пример Б

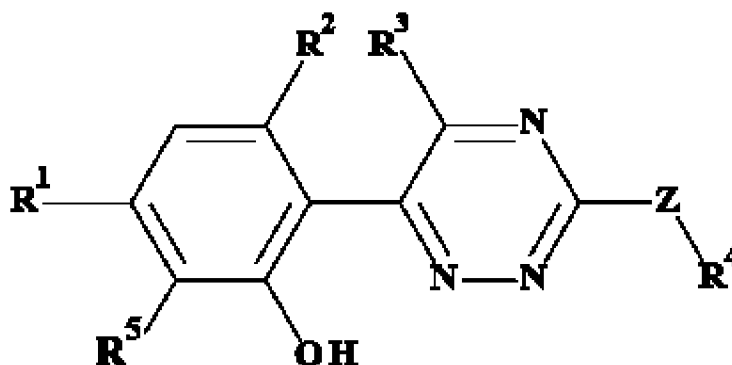
Соединение формулы I можно применять известным способом в качестве активного ингредиента для получения капсул следующего состава:

На капсулу

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

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы Iб



Iб,

где

5  $R^1$  представляет собой H, галоген, алкил, 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, 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 одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена или алкила;

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

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

Z представляет собой -O-, -NH- или -NHCH<sub>2</sub>-;

20  $R^4$  представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила,

галогеналкила, гидроксикала, -ОН, оксо, -СО<sub>2</sub>Н или циклоалкила, необязательно замещенного галогеном; или

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

5 и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п. 1, где

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

$R^5$  представляет собой Н;

10 или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом О, или

$R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-5-членное циклоалкильное кольцо.

15 3. Соединение по п. 1 или п. 2, где

$R^1$  представляет собой галогеналкил или галогеналкокси;

$R^5$  представляет собой Н;

или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом О, или

20  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-5-членное циклоалкильное кольцо.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где

$R^1$  представляет собой галогеналкил;

$R^5$  представляет собой H;

или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или

5  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-членное циклоалкильное кольцо.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где  $R^2$  представляет собой H, галоген или алкил.

10

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $R^2$  представляет собой H.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где  $R^3$  представляет собой H, алкил или галогеналкил.

15

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $R^3$  представляет собой алкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где  $R^4$  представляет собой

6-9-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома N;

20 или

6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом N; замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из алкила и -ОН; или



4-6-членный циклоалкил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из алкила и -ОН-.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где  $R^4$  представляет собой

5 9-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом N; или

6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом N, замещенное 1 алкильным заместителем.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где  $R^4$  представляет собой

10 метилпиперидил или этилпиперидил.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где  $R^4$  представляет собой

этилпиперидил.

15 13. Соединение по любому из пп. 1-12, где Z представляет собой -NH-.

14. Соединение по п. 1, где

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

$R^5$  представляет собой H;

20 или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или

$R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-5-членное циклоалкильное кольцо;

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

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

Z представляет собой –NH-;

$R^4$  представляет собой

5 6-9-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома N;  
или

6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом N;  
замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из алкила и –OH; или

10 4-6-членный циклоалкил, замещенный 1-2 заместителями, независимо  
выбранными из алкила и –OH-;

и его фармацевтически приемлемые соли.

15. Соединение по п. 1, где

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

15  $R^5$  представляет собой H;

или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или

$R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-5-членное  
циклоалкильное кольцо;

20  $R^2$  представляет собой H;

$R^3$  представляет собой алкил;

Z представляет собой –NH-;

$R^4$  представляет собой

9-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом N; или

6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом N, замещенное 1 алкильным заместителем;

и его фармацевтически приемлемые соли.

5

16. Соединение по п. 1, где

$R^1$  представляет собой галогеналкил или галогеналкокси;

$R^5$  представляет собой H;

или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

10 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или

$R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-5-членное циклоалкильное кольцо;

$R^2$  представляет собой H;

$R^3$  представляет собой алкил;

15 Z представляет собой  $-NH-$ ;

$R^4$  представляет собой метилпиперидил или этилпиперидил;

и его фармацевтически приемлемые соли.

17. Соединение по п. 1, где

20  $R^1$  представляет собой галогеналкил;

$R^5$  представляет собой H;

или  $R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют либо

5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O, или

$R^1$  и  $R^5$  и атомы, с которыми они связаны, образуют 4-членное циклоалкильное кольцо;

$R^2$  представляет собой H;

5  $R^3$  представляет собой алкил;

Z представляет собой –NH–;

$R^4$  представляет собой этилпиперидил;

и его фармацевтически приемлемые соли.

10 18. Соединение по любому из пп. 1-17, выбранное из:

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

5-хлор-2-[3-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]фенола;

15 2-[3-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

20 5-хлор-2-[3-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]фенола;

2-[3-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-фторфенола;

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

и его фармацевтически приемлемые соли.

19. Соединение по любому из пп. 1-17, выбранное из:

5 3-[3-[[3-(R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола;

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

2-[3-[[3-(R или S)-1-трет-бутил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

10 2-[3-[[3-(S или R)-1-трет-бутил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

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

15 2-[3-[[3-(R,S)-5-фтор-1-метил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[5-метил-3-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-8-иламино)-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-фтор-2-[5-метил-3-[[3-(R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]фенола;

20 5-хлор-2-[5-метил-3-[[3-(R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]фенола;

2-[5-метил-3-[[3-(R)-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

25 2-[5-метил-3-[[3-(R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

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

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

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

10 (3S,5R)-1-этил-5-[[6-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил]амино]пиперидин-3-ола;

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

2-[5-метил-3-[[*рац*-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

15

2-[5-метил-3-[[*рац*-(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[[[(8R,8aS или 8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

20 2-[3-[[[(8S,8aR или 8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-(трифторметил)-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола; 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

25 2-[3-[[[(6S или 6R,8aS или 8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[[[(6R или 6S,8aS или 8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[[[(6S или 6R, 8aR или 8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[3-[[[(6R или 6S, 8aR или 8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-6-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5 и его фармацевтически приемлемые соли.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, выбранное из:

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

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

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

15 5-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-2,3-дигидробензофуран-4-ола;

3-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола;

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

20 5-хлор-2-[5-метил-3-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]фенола;

2-[5-метил-3-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

25 2-[3-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

5-[3-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]индан-4-ола;

2-[3-[[8R,8aS]-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

5 и его фармацевтически приемлемые соли.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, выбранное из:

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

10 5-[3-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-2,3-дигидробензофуран-4-ола;

3-[3-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола;

15 2-[5-метил-3-[[3R]-1-метил-3-пиперидил]амино]-1,2,4-триазин-6-ил]-5-(трифторметил)фенола;

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

5-[3-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]индан-4-ола;

20 и его фармацевтически приемлемые соли.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, выбранное из:

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

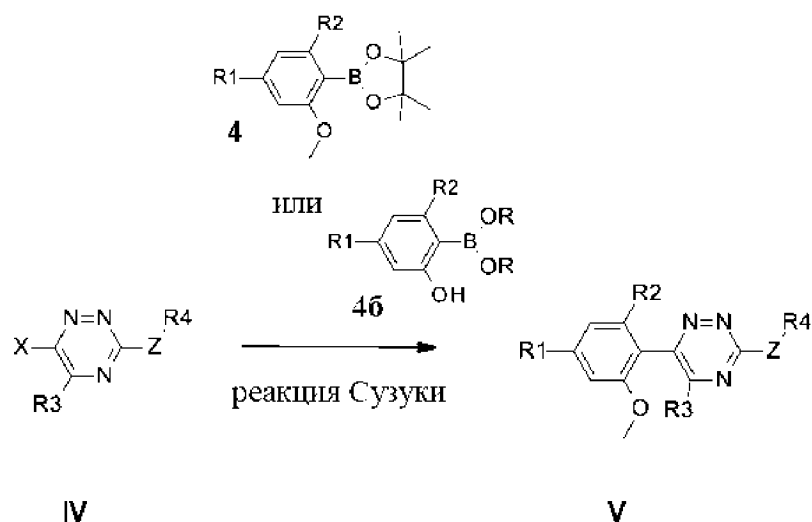


5-[3-[[3-(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]-2,3-дигидробензофуран-4-ола;

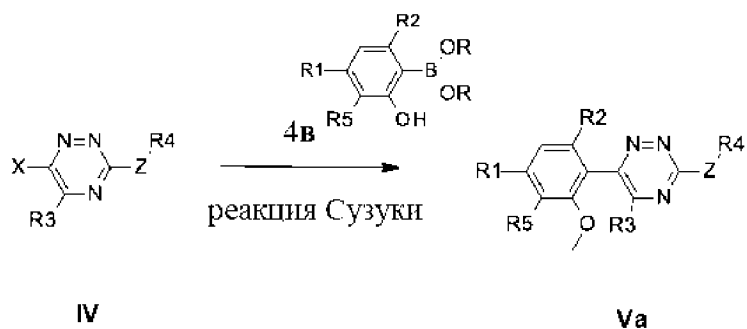
3-[3-[[3-(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-метил-1,2,4-триазин-6-ил]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ола;

5 и его фармацевтически приемлемые соли.

23. Способ получения соединения по любому из пп. 1-22, включающий проведение реакции соединения IV до соединения V в присутствии палладиевого катализатора и бороновой кислоты или пинаколового сложного эфира бороновой кислоты, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и Z являются такими, как определено выше



24. Способ получения соединения по любому из пп. 1-22, включающий проведение реакции соединения IV до соединения Va в присутствии палладиевого катализатора и бороновой кислоты или пинаколового сложного эфира бороновой кислоты, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и Z являются такими, как определено выше



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

5

26. 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.

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

15 28. 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.

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

20

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

5 31. 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.

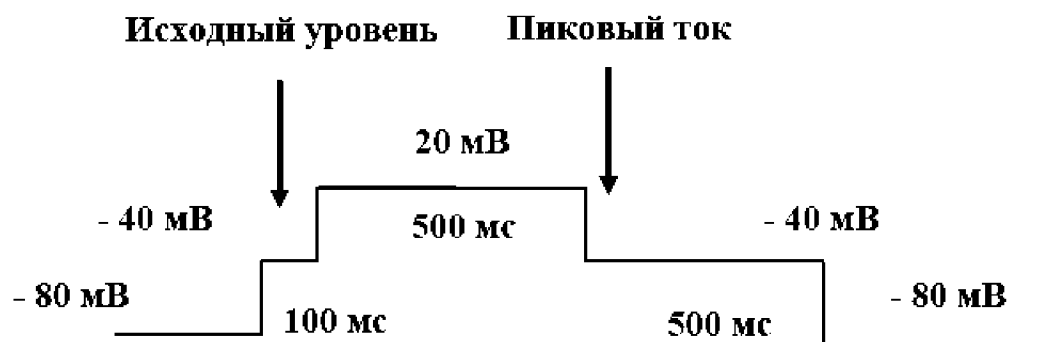
10 32. Способ ингибирования NLRP3, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22 для ингибирования NLRP3.

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

34. Соединение по любому из пп. 1-17 полученное в соответствии со способом по п. 22.

20

35. Изобретение, как описано выше.



Фиг. 1