

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490073 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.20(51) Int. Cl. C07D 237/34 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2022.07.01

## (54) ИНГИБИТОРЫ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3

(31) 63/217,970

(32) 2021.07.02

(33) US

(86) PCT/EP2022/068292

(87) WO 2023/275366 2023.01.05

(71) Заявитель:

АстраЗенека АБ (SE); МИЦУБИШИ  
ТАНАБЕ ФАРМА КОРПОРЕЙШН  
(JP)

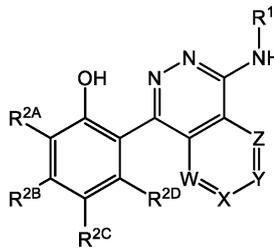
(72) Изобретатель:

Йоханссон Ларс Андерс Микаэль,  
Граден Хенрик, Бергонцини Джулиа  
(SE), Сугама Хироси, Мацумура  
Такехико (JP)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев  
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение в целом относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где R<sup>1</sup>, R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup>, R<sup>2D</sup>, W, X, Y и Z имеют значения, определенные в данном документе. Такие соединения применимы в ингибировании активности инфламماسомы NLRP3 и могут быть применимы в качестве терапевтических средств. Изобретение также относится к применению таких соединений для лечения или предупреждения заболеваний и состояний, в которых задействована инфламماسома NLRP3. Изобретение дополнительно относится к композициям, содержащим такие соединения.



A1

202490073

202490073

A1

## ИНГИБИТОРЫ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В настоящем описании описаны соединения (в том числе их соли), которые являются ингибиторами инфламماسомы NLRP3, пути применения таких соединений и композиции, содержащие такие соединения.

### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Инфламмасома NLRP3 представляет собой многобелковый комплекс, состоящий из белка 3 семейства NLR, содержащего пириновый домен (NLRP3), белка, содержащего домены PYD и CARD (ASC, также известный как PYCARD), и каспазы 1 (CASP1), и запускает стресс-чувствительный сигнальный путь, приводящий к воспалительному ответу (Swanson KV et al. *Nat Rev Immunol.* 2019 Aug;19(8):477-489). При активации эти три белка сливаются в большой многобелковый комплекс — пятнышко.

Белок NLRP3 состоит из трех доменов: PYD, NACHT и LRR (Sharif H et al. *Nature* 2019 Jun;570(7761):338-343). Аминоконцевой домен PYD считается важным для связывания NLRP3 с доменом PYD ASC, домен NACHT обладает АТФазной активностью, которая, как предполагается, регулирует олигомеризацию, вероятно посредством конформационных изменений домена LRR, а домен LRR, как считается, индуцирует аутоингибирование путем сворачивания на домене NACHT. Активность белка NLRP3 дополнительно регулируется множеством посттрансляционных модификаций, включая фосфорилирование и убиквитинилирование.

Было показано, что множество клеточных стрессоров, таких как молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP), эндогенные сигналы опасности (DAMP) и раздражающие факторы окружающей среды, приводят к слиянию инфламмасомы в пятнышко. Считается, что для активации инфламмасомы требуется две стадии (McKee SM et al. *J Leukoc Biol.* 2020 Sep;108(3):937-952). Начальная стадия праймирования служит для увеличения уровней компонентов инфламмасом и может быть инициирована, например, липополисахаридом (LPS, распространенным PAMP). LPS выявляется с помощью Toll-подобных рецепторов, что приводит к управляемой NF-κB транскрипции NLRP3 и IL1β. Вторичное повреждение инициирует быструю олигомеризацию компонентов инфламмасомы в пятнышко с получением активированной каспазы 1.

В дополнение к этому двухстадийному процессу было продемонстрировано, что очень высокая индукция транскрипции NLRP3 приводит к активации инфламмасомы за одну стадию, обычно за счет длительного воздействия LPS.

Последующие эффекты активированной инфламмосомы NLRP3 дополнительно расширяются за счет опосредованного каспазой 1 расщепления и, следовательно, активации гасдермина D. При активации гасдермин D образует большую пору, что приводит к регулируемой форме литической гибели клеток, называемой пироптозом (Kovacs SB et al. Trends Cell Biol. 2017 Sep;27(9):673-684). По сути пироптоз усиливает воспаление за счет высвобождения клеточного содержимого, что впоследствии приводит к привлечению и притоку дополнительных иммунных клеток.

Вполне вероятно, что нарушение регуляции инфламмосом может даже на низких уровнях в течение нескольких лет приводить к повреждению тканей и хроническому заболеванию. Это подтверждено для криопирин-ассоциированных периодических синдромов 1, 2 и 3 типа, где были идентифицированы первопричинные генетические повреждения в NLRP3 (Kasari M et al. Rheumatology (Oxford). 2019 Nov 1;58(Suppl 6):vi31-vi43).

Было установлено, что активация инфламмосомы NLRP3 связана с множеством показаний (как обсуждается в данном документе), зачастую с очевидным присутствием или активностью в пораженной ткани, и, следовательно, ингибирование инфламмосомы NLRP3 приведет к разрешению неблагоприятного воспаления.

Инфламмосома NLRP3 может модулировать как острое повреждение почек (AKI), так и хроническое заболевание почек (CKD); мышцы с дефицитом компонентов инфламмосомы NLRP3 и их нижележащих медиаторов могут быть защищены от повреждения почек в экспериментальных моделях как AKI, так и CKD (Hutton HL et al. Nephrology. 2016 21(9):736-744). Воспаление играет ключевую роль в патогенезе AKI; после воздействия первоначального ишемического, септического или нефротоксического иницирующего фактора высвобождение воспалительных цитокинов и хемокинов почечными эндотелиальными клетками и канальцевым эпителием может приводить к привлечению лейкоцитов и последующему повреждению почек. Роль инфламмосомы в этом процессе очевидна как в исследованиях биомаркеров, так и в экспериментальных моделях AKI (Andersen K et al. Kidney Int. 2014 Nov;86(5):965-78). Все больше свидетельств из клинических и экспериментальных исследований указывают на то, что как системное, так и местное воспаление почек играет решающую роль в развитии и прогрессировании диабетического заболевания почек (DKD) (Tang SCW et al. Nat Rev Nephrol. 2020 Apr;16(4):206-222). В частности, инфламмосома NLRP3 сопрягает восприятие метаболического стресса в диабетической почке с активацией провоспалительных каскадов посредством индукции IL-1 $\beta$  и IL-18, что приводит к хроническому повреждению и

снижению функции почек при СКД/DKD (Shahzad K et al. *J Am Soc Nephrol*, 2016 Aug;27(8):2270-5).

Исследования показали, что инфламмасома NLRP3 задействована в сердечно-сосудистых заболеваниях (An N et al. *Front Immunol*. 2019 Jul 10;10:1592). Взаимосвязь между инфламмасомой NLRP3 и коронарной атеросклеротической болезнью сердца посредством кристаллов холестерина/глутамата мононатрия и нижележащих факторов и при повреждении сосудов хорошо описана (Jin Y et al. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jun 18;8(12):e012219). Кроме того, инфламмасома NLRP3 также может быть вовлечена в патологический механизм кардиомиопатий, в том числе инфаркта миокарда (MI), ремоделирования сердца и гипертрофии сердца (An N et al. *Front Immunol*. 2019 Jul 10;10:1592).

Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) определяется как более чем на 5% избыточное накопление жира в печени (жировая дегенерация печени), индуцированное причинами, отличными от употребления алкоголя. Жировая дегенерация печени прогрессирует до неалкогольного стеатогепатита (NASH) с фиброзом или без него у разной доли индивидуумов, в конечном итоге приводя к развитию цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы у восприимчивых индивидуумов (Friedman et al *Nat Med*. 2018 Jul;24(7):908 -922). Воспаление, предусматривающее инфламмасому NLRP3, способствует патогенезу большинства острых и хронических заболеваний печени, в том числе NAFLD, NASH, алкогольного стеатогепатита, хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), ишемически-реперфузионного повреждения и повреждения печени, индуцированного парацетамолом (Szabo et al *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12:387-400). Уровни печеночной NLRP3 и нижележащей мРНК-мишени увеличиваются при NASH и коррелируют с уровнями экспрессии коллагена в печени у людей. Кроме того, индуцируемая активация NLRP3 усиливает фиброз печени у мышей, а мыши с нокаутом NLRP3 защищены от экспериментально индуцированного NASH, в том числе воспаления и фиброза печени (Wree et al. *J Mol Med*, 2014, DOI: 10.1007/s00109-014-1170-1). Ингибирование инфламмасы NLRP3 с помощью низкомолекулярного ингибитора (MCC950) ослабляет воспаление и фиброз печени в экспериментальных моделях NASH, где мышей кормили рационом с высоким содержанием жиров или рационом с дефицитом метионина и холина (Mridha et al *Journal of Hepatology*, 2017, DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.022). Таким образом, ингибирование инфламмасы NLRP3 может защищать от заболеваний печени, в том числе NAFLD и NASH.

Было установлено, что несколько сверхактивирующих мутаций в NLRP3 связаны с аутовоспалительными нарушениями, приводящими к ненадлежащему высвобождению воспалительных цитокинов, включая IL-1 $\beta$ , и симптомам воспаления. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы CAPS включают семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла–Уэльса (MWS), хронический детский неврологический кожно-суставной (CINCA) синдром или мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID) (Booshehri ML et al. *J Clin Immunol.* 2019 Apr;39(3):277-286).

Участие инфламмосомы NLRP3 также было выявлено при подагре и псевдоподагре, поскольку урат мононатрия (MSU) и дигидрат пирофосфата кальция (CPPD), оба из которых кристаллов обнаруживаются при подагре, являются активаторами инфламмосомы NLRP3 (Martinon F et al. *Nature* 440: 237-241, 2006). При саркоидозе инфламмосома NLRP3 была идентифицирована как запускающая один из ключевых клеточных сигнальных путей (Riteau N et al. *Eur Respir J.* 2020; 55(3):2000149), и в легких пациентов с саркоидозом была продемонстрирована увеличенная активность.

Свидетельства позволяют предположить, что инфламмосомы играют роль в аутоиммунных заболеваниях, и ингибирование инфламмосомы NLRP3 может иметь положительный эффект при ревматоидном артрите (RA), рассеянном склерозе (MS), болезни Аддисона, целиакии, системной красной волчанке (SLE) и витилиго (Shaw PJ et al. *Trends Mol Med.* 2011 Feb;17(2):57-64).

При воспалительных заболеваниях кожи активация инфламмосомы NLRP3 была продемонстрирована при обыкновенных угрях (Li ZJ et al. *J Invest Dermatol.* 2014 Nov;134(11):2747-2756) и гнойном гидрадените (Kelly G et al. *Br J Dermatol.* 2015 Dec;173(6):1431-9).

Появляющиеся свидетельства позволяют предположить, что устойчивая активация NLRP3 может быть вовлечена в прогрессирование нескольких хронических заболеваний легких, в том числе идиопатического легочного фиброза (IPF), хронического обструктивного заболевания легких (COPD) и астмы (De Nardo D. et al. *Am J Pathol.* 2014 Jan;184(1):42-54).

При воспалительном заболевании кишечника (IBD) имеются свидетельства, показывающие, что IL-1 $\beta$  и IL-18, управляемые инфламмосомой, играют роль в патологии IBD, и что ингибиторы инфламмосомы NLRP3 могут быть эффективными при язвенном колите (UC) и болезни Крона (Zhen Y et al. *Front Immunol.* 2019 Feb 28;10:276).

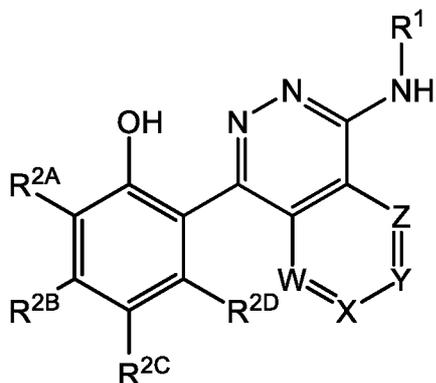
Соответственно, ингибиторы инфламмосомы NLRP3 могут быть применимы при лечении описанных в данном документе заболеваний и состояний, которые связаны с

активацией инфламмосомы NLRP3. Однако на сегодняшний день ни один низкомолекулярный синтетический ингибитор инфламмосомы NLRP3 не был одобрен для медицинского применения.

Низкомолекулярные ингибиторы инфламмосомы NLRP3 ранее обсуждались, например, в WO 2020/234715 A1, но, несмотря на вышеизложенное, продолжает существовать потребность в дополнительных соединениях, которые являются ингибиторами инфламмосомы NLRP3, что может сделать соединения особенно перспективными для разработки в качестве терапевтических средств. Соединения, раскрытые в данном документе, также могут демонстрировать улучшенное ингибирование (*in vitro* и *in vivo*) инфламмосомы NLRP3 по сравнению с другими известными ингибиторами инфламмосомы NLRP3. Соединения, раскрытые в данном документе, также могут демонстрировать благоприятные токсикологические профили (например, пониженное ингибирование hERG), благоприятные фармакокинетические профили и/или преимущественные физические свойства (например, более высокую растворимость в воде) по сравнению с другими известными ингибиторами инфламмосомы NLRP3. Следовательно, такое(такие) соединение(соединения) может(могут) быть особенно применимыми при лечении болезненных состояний, при которых благоприятным является ингибирование инфламмосомы NLRP3.

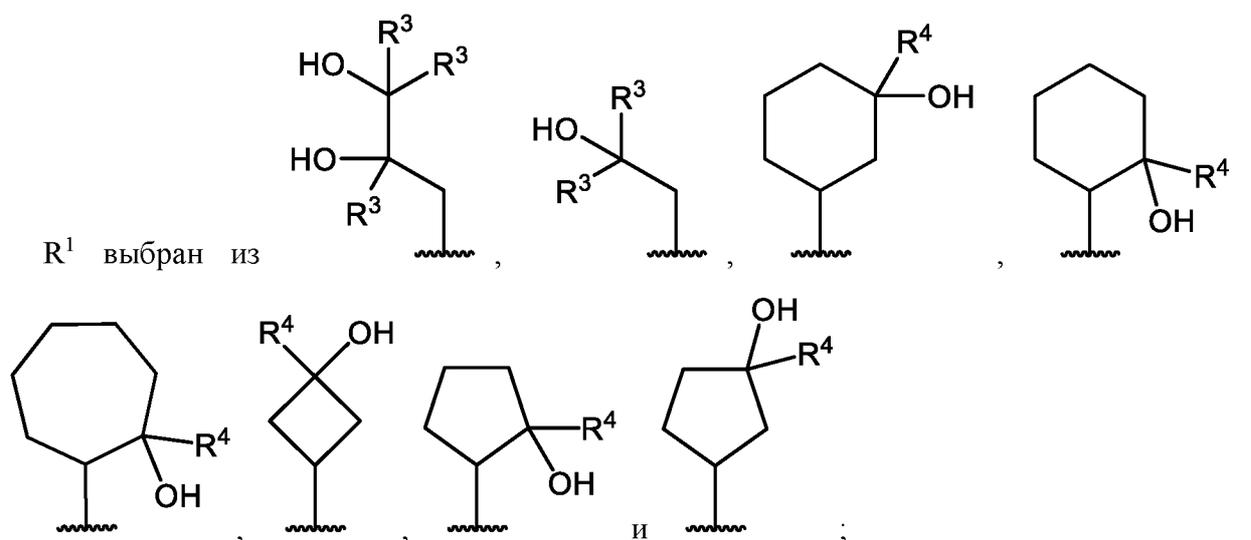
### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Вкратце, в настоящем описании, в частности, раскрыты соединение формулы (I),



Формула (I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где



каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из -H и -C<sub>1</sub>-алкила;

R<sup>4</sup> выбран из -H и -C<sub>1</sub>-алкила;

каждый из R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> и R<sup>2D</sup> независимо выбран из -H, -F, -Cl, -C<sub>1</sub>-алкила, замещенного 0-3 заместителями, представляющими собой -F, циклопропила, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me;

каждый из W, X, Y и Z независимо выбран из CR<sup>5</sup> и N; ни один из W, X, Y и Z не представляет собой N или один из них представляет собой N, а остальные из W, X, Y и Z представляют собой CR<sup>5</sup>;

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из -H, -Me и -F.

В настоящем описании, в частности, также описана фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем описании, в частности, также описаны соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В настоящем описании, в частности, также описаны соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении субъекта с заболеванием или состоянием, в котором задействована активность инфламмосомы NLRP3.

В настоящем описании, в частности, также описаны соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или состояния, выбранного из заболеваний почек, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний печени, воспалительных заболеваний, воспалительных заболеваний кожи, воспалительных заболеваний кишечника, аутоиммунных заболеваний и респираторных заболеваний.

В настоящем описании, в частности, также описано применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или состояния, в котором задействована активность инфламмосомы NLRP3.

В настоящем описании, в частности, также описано применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или состояния, выбранного из заболеваний почек, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний печени, воспалительных заболеваний, воспалительных заболеваний кожи, воспалительных заболеваний кишечника, аутоиммунных заболеваний и респираторных заболеваний.

В настоящем описании, в частности, также описан способ лечения заболевания или состояния, в котором задействована активность инфламмосомы NLRP3, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

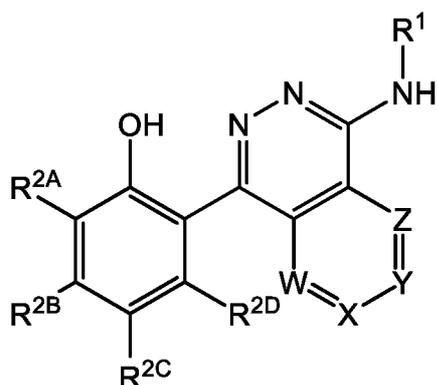
В настоящем описании, в частности, также описан способ лечения заболевания или состояния, выбранного из заболеваний почек, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний печени, воспалительных заболеваний, воспалительных заболеваний кожи, воспалительных заболеваний кишечника, аутоиммунных заболеваний и респираторных заболеваний, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Дополнительные аспекты настоящего изобретения будут очевидны для специалиста в данной области после прочтения настоящего описания.

## ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

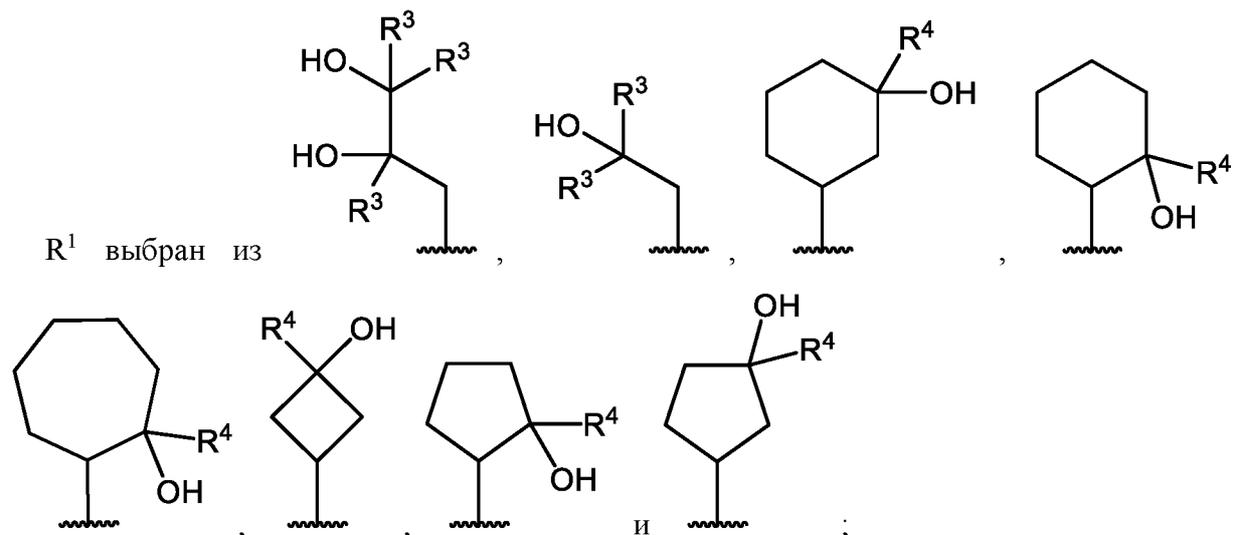
Многие варианты осуществления подробно раскрыты в настоящем описании и будут очевидны читателю, являющемуся специалистом в данной области. Настоящее описание не следует интерпретировать как ограниченное каким-либо(какими-либо) конкретным(конкретными) вариантом(вариантами) осуществления, описанными в данном документе.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I),



Формула (I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где



каждый  $R^3$  независимо выбран из -H и - $C_{1-3}$ -алкила;

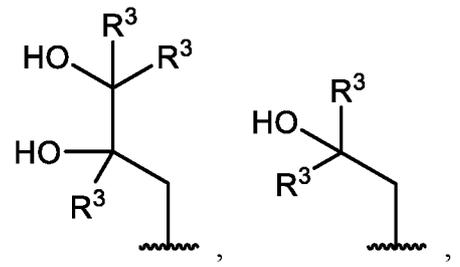
$R^4$  выбран из -H и - $C_{1-3}$ -алкила;

каждый из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  независимо выбран из -H, -F, -Cl, - $C_{1-3}$ -алкила, замещенного 0-3 заместителями, представляющими собой -F, циклопропила, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me;

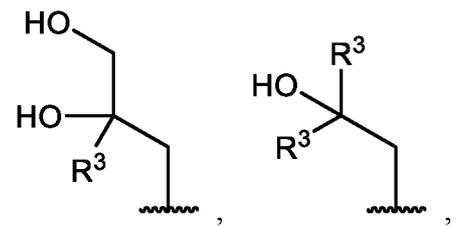
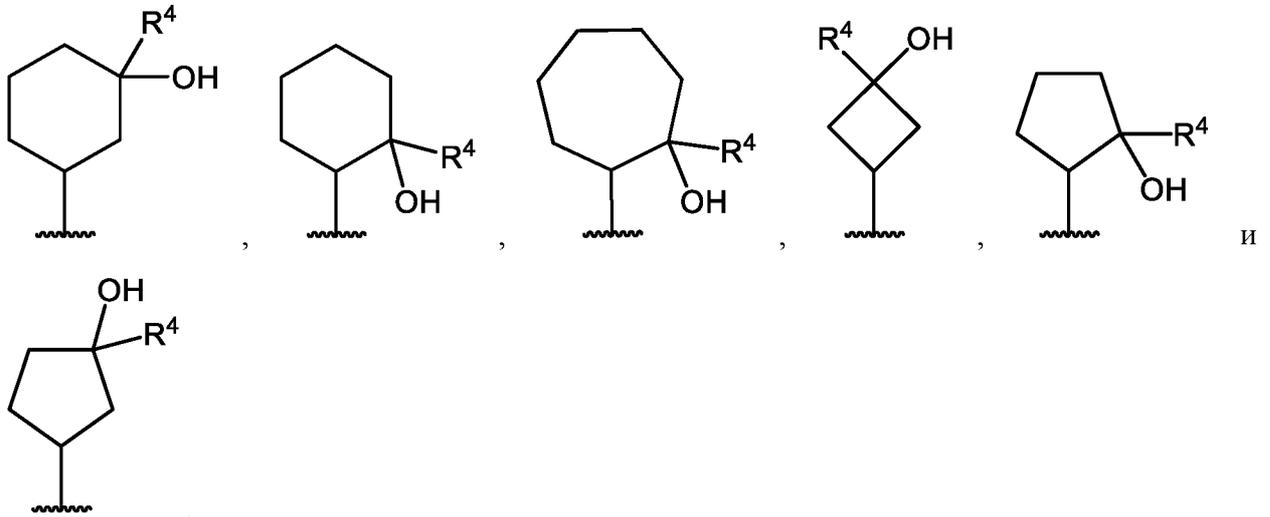
каждый из W, X, Y и Z независимо выбран из CR<sup>5</sup> и N; ни один из W, X, Y и Z не представляет собой N или один из них представляет собой N, а остальные из W, X, Y и Z представляют собой CR<sup>5</sup>;

каждый  $R^5$  независимо выбран из -H, -Me и -F.

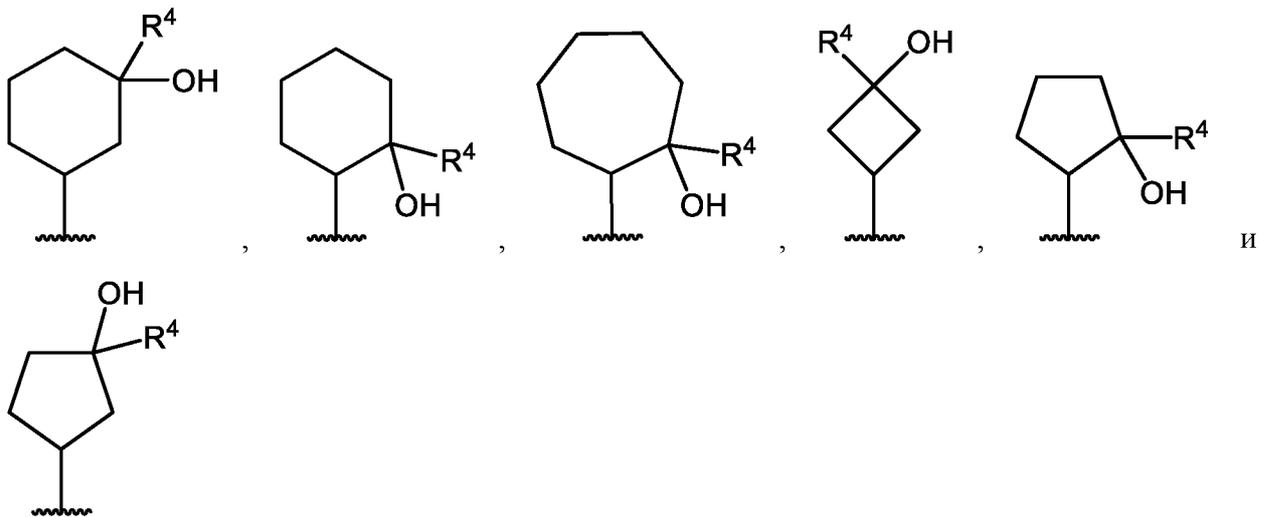
Следующие варианты осуществления фрагментов  $R^1$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{2D}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , W, X, Y, Z могут применяться по отдельности или в комбинации к описаниям соединений формулы (I), представленных в данном документе.

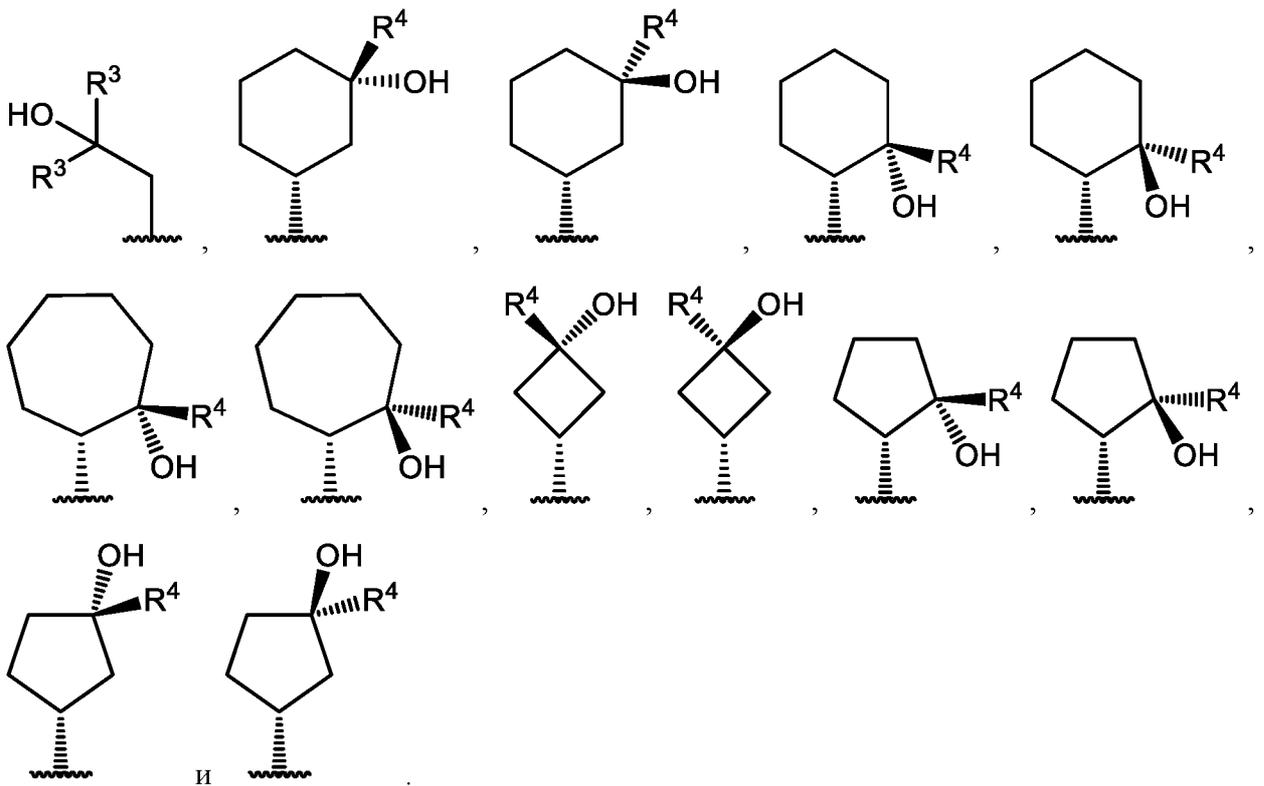
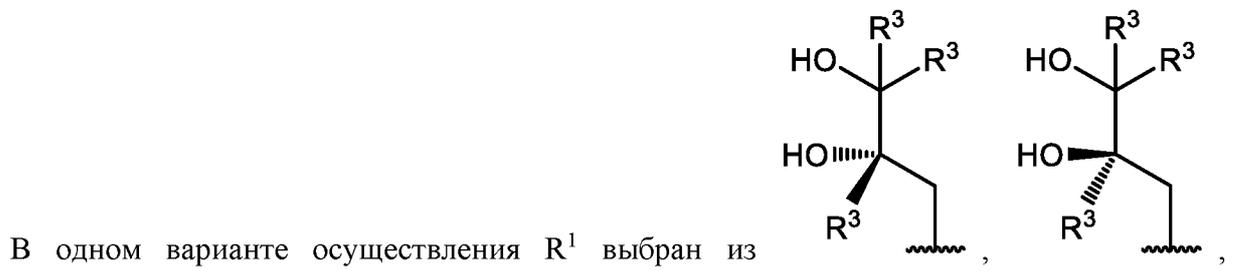
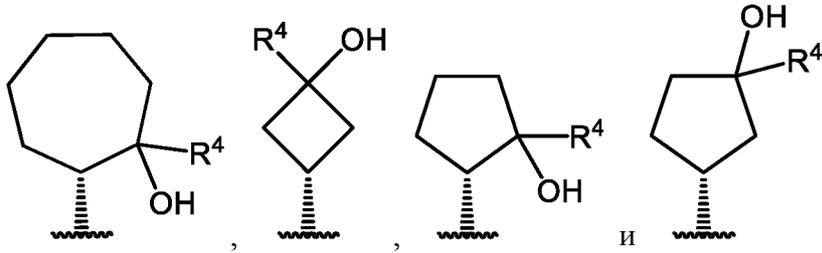
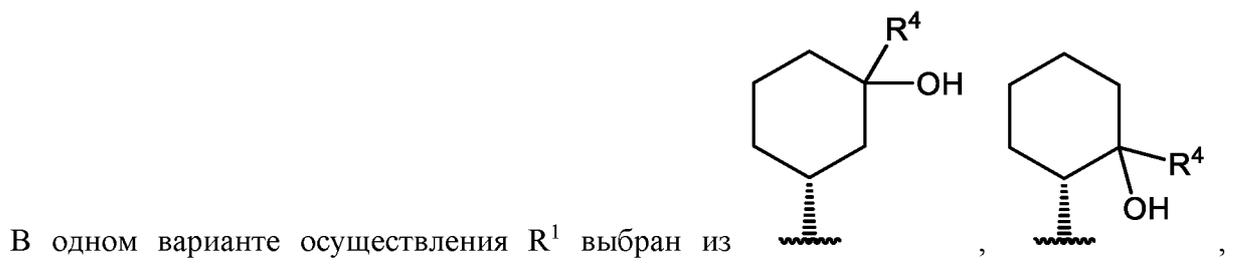


В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из

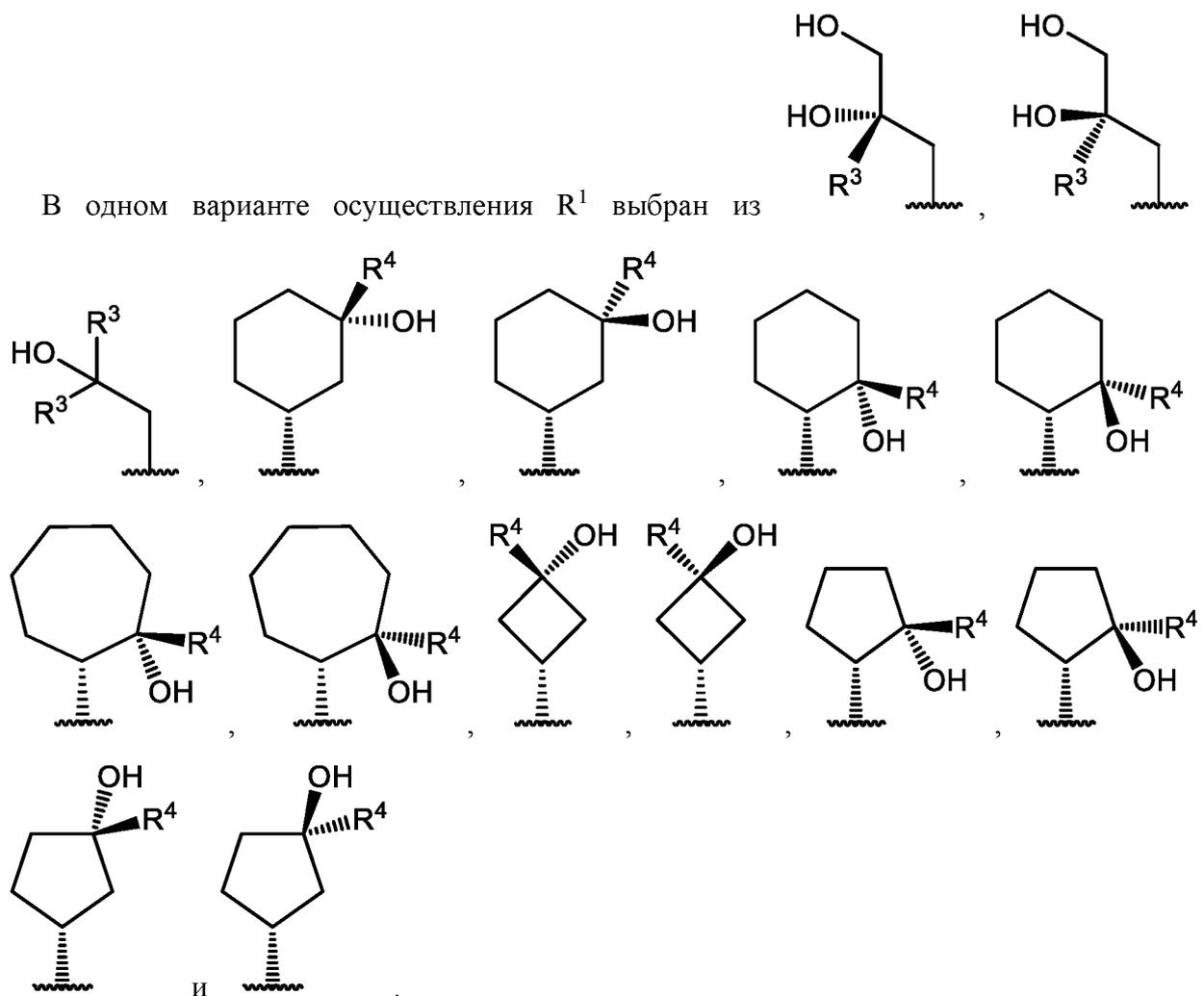


В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из

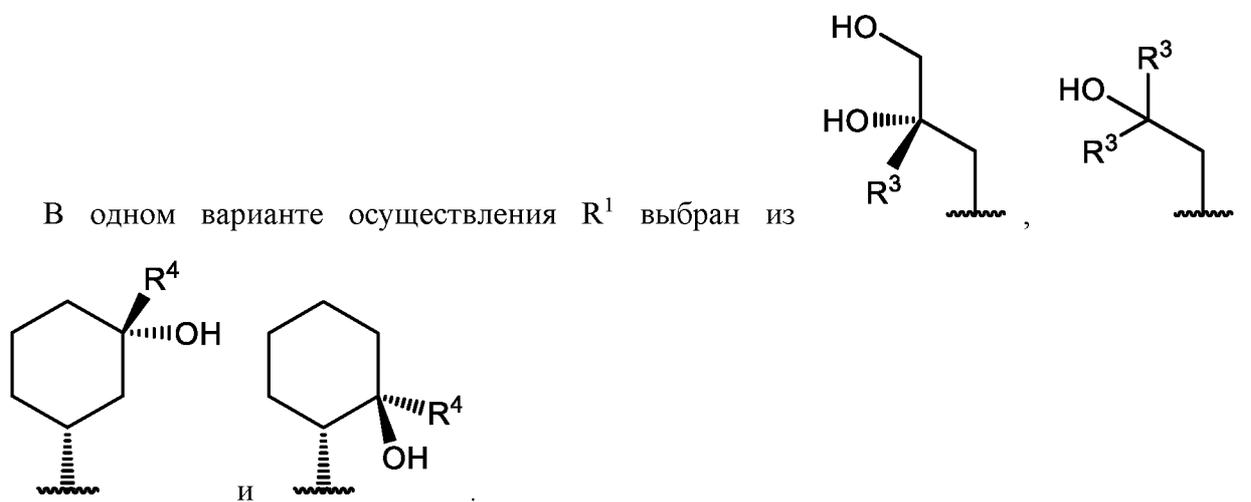




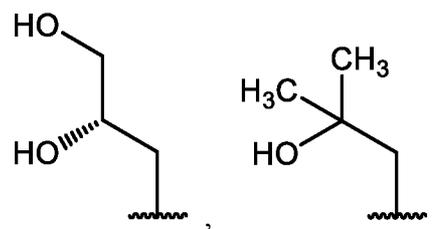
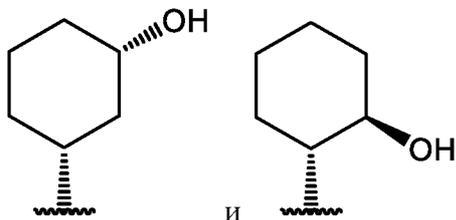
В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из



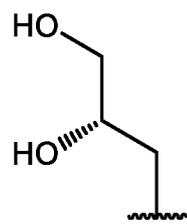
В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из



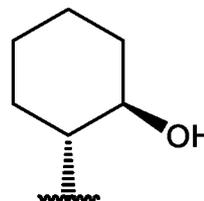
В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из



В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой



В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой



В одном варианте осуществления каждый  $R^3$  независимо выбран из -H и -C<sub>1</sub>-алкила.

В одном варианте осуществления каждый  $R^3$  независимо выбран из -H и -Me.

В одном варианте осуществления каждый  $R^3$  представляет собой -H.

В одном варианте осуществления каждый  $R^3$  представляет собой -Me.

В одном варианте осуществления  $R^4$  выбран из -H и -C<sub>1</sub>-алкила.

В одном варианте осуществления  $R^4$  выбран из -H и -Me.

В одном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой -H.

В одном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой -Me.

В одном варианте осуществления каждый из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  независимо выбран из -H, -F, -Cl, -C<sub>1</sub>-алкила, замещенного 0-3 заместителями, представляющими собой -F, циклопропила, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления каждый из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  независимо выбран из -H, -F, -Cl, -Me, -Et, -n-Pr, -i-Pr, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, циклопропила, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления каждый из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  независимо выбран из -H, -F, -Cl, -Me, -Et, циклопропила, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления два, три или четыре из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  представляют собой -H, а остальные из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  не представляют собой -H.

В одном варианте осуществления два или три из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  представляют собой -H, а остальные из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  не представляют собой -H.

В одном варианте осуществления два из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  представляют собой -H, и два из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  не представляют собой -H.

В одном варианте осуществления три из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  представляют собой -H, и один из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  не представляет собой -H.

В одном варианте осуществления  $R^{2A}$  выбран из -H, -F, -Cl, -C<sub>1-3</sub>алкила, замещенного 0-3 заместителями, представляющими собой -F, циклопропила, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления  $R^{2A}$  выбран из -H, -F, -Cl, -Me, -Et, циклопропила, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления  $R^{2A}$  выбран из -H и -F.

В одном варианте осуществления  $R^{2A}$  представляет собой -H.

В одном варианте осуществления  $R^{2B}$  выбран из -H, -F, -Cl, -C<sub>1-3</sub>алкила, замещенного 0-3 заместителями, представляющими собой -F, циклопропила, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления  $R^{2B}$  выбран из -H, -F, -Cl, -Me, -Et, циклопропила, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления  $R^{2B}$  выбран из -H, -F, -CF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления  $R^{2B}$  выбран из -F, -CF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления  $R^{2B}$  представляет собой -H.

В одном варианте осуществления  $R^{2B}$  не представляет собой -H.

В одном варианте осуществления  $R^{2B}$  представляет собой -F.

В одном варианте осуществления  $R^{2B}$  представляет собой -CF<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления  $R^{2B}$  представляет собой -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления  $R^{2C}$  выбран из -H, -F, -Cl, -C<sub>1-3</sub>алкила, замещенного 0-3 заместителями, представляющими собой -F, циклопропила, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления  $R^{2C}$  выбран из -H, -F, -Cl, -Me, -Et, циклопропила, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления  $R^{2C}$  выбран из -H и -F.

В одном варианте осуществления  $R^{2C}$  представляет собой -H.

В одном варианте осуществления  $R^{2D}$  выбран из -H, -F, -Cl, -C<sub>1-3</sub>алкила, замещенного 0-3 заместителями, представляющими собой -F, циклопропила, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления  $R^{2D}$  выбран из -H, -F, -Cl, -Me, -Et, циклопропила, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.

В одном варианте осуществления  $R^{2D}$  выбран из -H и -F.

В одном варианте осуществления  $R^{2D}$  представляет собой -H.

В одном варианте осуществления  $R^{2D}$  представляет собой -F.

В одном варианте осуществления  $R^{2A}$  и  $R^{2C}$  представляют собой -H.

В одном варианте осуществления  $R^{2A}$  представляет собой -H,  $R^{2B}$  выбран из -H, -F,  $-CF_3$  и  $-SO_2Me$ ,  $R^{2C}$  представляет собой -H, и  $R^{2D}$  представляет собой -H.

В одном варианте осуществления  $R^{2A}$  представляет собой -H,  $R^{2B}$  выбран из -F,  $-CF_3$  и  $-SO_2Me$ ,  $R^{2C}$  представляет собой -H, и  $R^{2D}$  представляет собой -H.

В одном варианте осуществления  $R^{2A}$  представляет собой -H,  $R^{2B}$  представляет собой -F,  $R^{2C}$  представляет собой -H, и  $R^{2D}$  представляет собой -H.

В одном варианте осуществления  $R^{2A}$  представляет собой -H,  $R^{2B}$  представляет собой  $-CF_3$ ,  $R^{2C}$  представляет собой -H, и  $R^{2D}$  представляет собой -H.

В одном варианте осуществления  $R^{2A}$  представляет собой -H,  $R^{2B}$  представляет собой  $-SO_2Me$ ,  $R^{2C}$  представляет собой -H, и  $R^{2D}$  представляет собой -H.

В одном варианте осуществления  $R^{2A}$  представляет собой -H,  $R^{2B}$  выбран из -H или -Cl,  $R^{2C}$  представляет собой -H, и  $R^{2D}$  представляет собой -F.

В одном варианте осуществления каждый из W, X, Y и Z независимо выбран из  $CR^5$  и N; ни один из W, X, Y и Z не представляет собой N или один из них представляет собой N, а остальные из W, X, Y и Z представляют собой  $CR^5$ .

В одном варианте осуществления каждый из W, X и Z представляет собой  $CR^5$ ; и Y представляет собой  $CR^5$  или N.

В одном варианте осуществления каждый из W, X, Y и Z представляет собой  $CR^5$ .

В одном варианте осуществления каждый из W, X, и Z представляет собой  $CR^5$ , и Y представляет собой N.

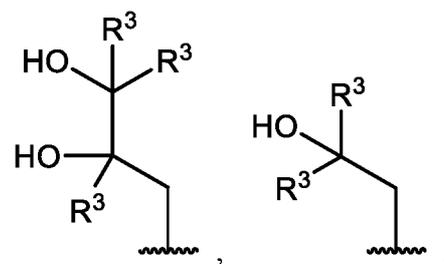
В одном варианте осуществления один из W, X, Y и Z представляет собой  $CR^5$ ; ни один из W, X, Y и Z не представляет собой N или один из них представляет собой N; а остальные из W, X, Y и Z представляют собой CH.

В одном варианте осуществления каждый  $R^5$  независимо выбран из -H, -Me и -F.

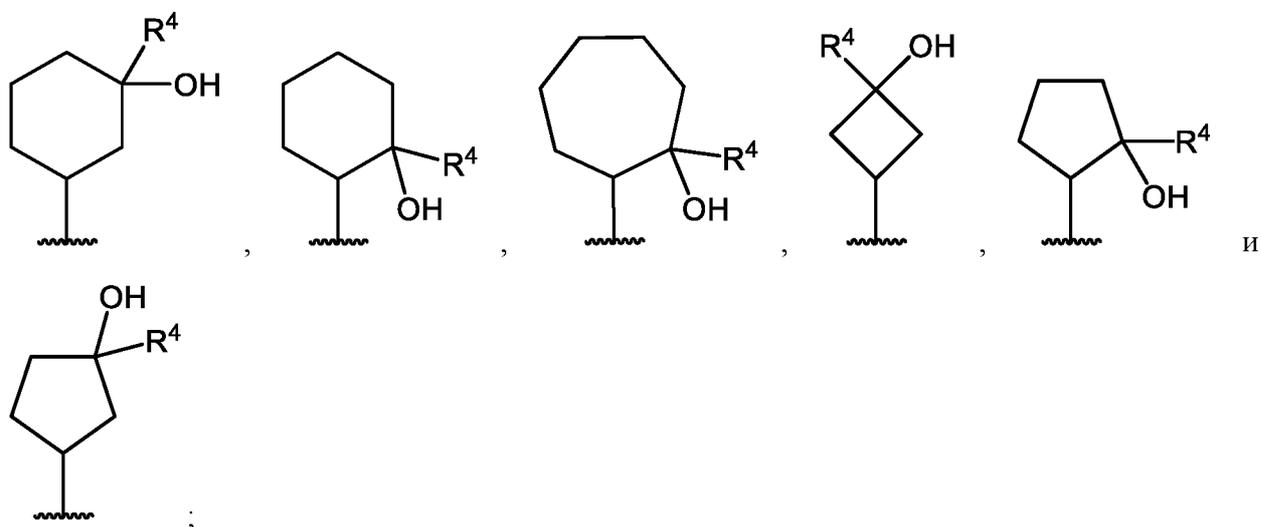
В одном варианте осуществления каждый  $R^5$  представляет собой -H.

В одном варианте осуществления каждый из W, X, Y и Z представляет собой CH.

В одном варианте осуществления каждый из W, X и Z представляет собой CH, и Y представляет собой N.



В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из



каждый  $R^3$  независимо выбран из -H и -Me, необязательно каждый  $R^3$  представляет собой -H;

$R^4$  выбран из -H и -Me; необязательно  $R^4$  представляет собой -H;

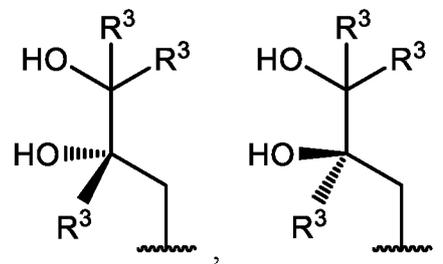
каждый из  $R^{2A}$  и  $R^{2C}$  представляет собой -H;

$R^{2B}$  выбран из -H, -F,  $-CF_3$  и  $-SO_2Me$ ; необязательно  $R^{2B}$  представляет собой  $-CF_3$ ;

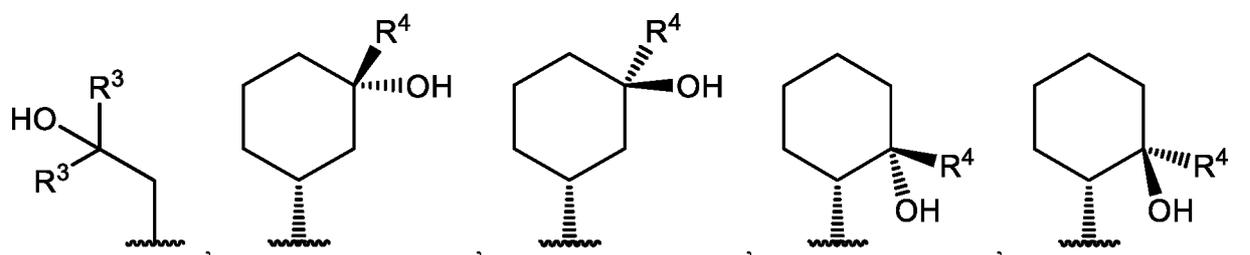
$R^{2D}$  выбран из -H и -F; необязательно  $R^{2D}$  представляет собой -H;

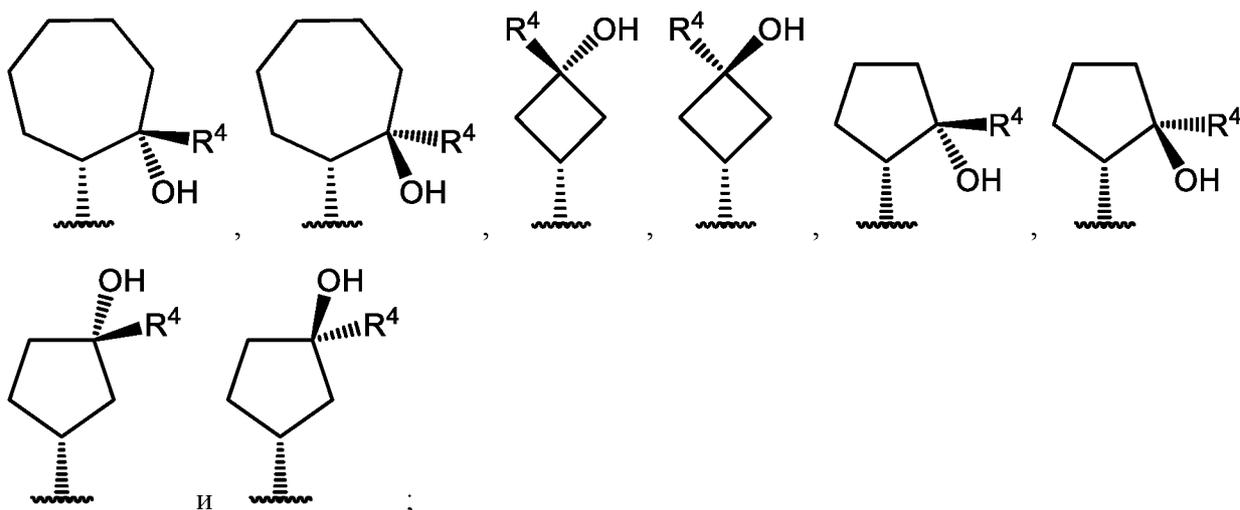
один из W, X, Y и Z представляет собой  $CR^5$ ; ни один из W, X, Y и Z не представляет собой N или один из них представляет собой N; а остальные из W, X, Y и Z представляют собой CH;

$R^5$  выбран из -H, -Me и -F.



В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из





каждый  $R^3$  независимо выбран из -H и -Me, необязательно каждый  $R^3$  представляет собой -H;

$R^4$  выбран из -H и -Me; необязательно  $R^4$  представляет собой -H;

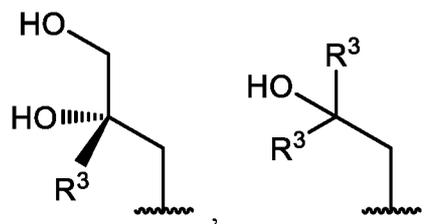
каждый из  $R^{2A}$  и  $R^{2C}$  представляет собой -H;

$R^{2B}$  выбран из -H, -F,  $-CF_3$  и  $-SO_2Me$ ; необязательно  $R^{2B}$  представляет собой  $-CF_3$ ;

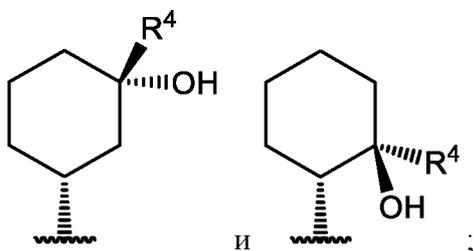
$R^{2D}$  выбран из -H и -F; необязательно  $R^{2D}$  представляет собой -H;

один из W, X, Y и Z представляет собой  $CR^5$ ; ни один из W, X, Y и Z не представляет собой N или один из них представляет собой N; а остальные из W, X, Y и Z представляют собой CH;

$R^5$  выбран из -H, -Me и -F.



В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из



каждый  $R^3$  независимо выбран из -H и -Me, необязательно каждый  $R^3$  представляет собой -H;

$R^4$  выбран из -H и -Me; необязательно  $R^4$  представляет собой -H;

каждый из  $R^{2A}$  и  $R^{2C}$  представляет собой -H;

$R^{2B}$  выбран из -H, -F,  $-CF_3$  и  $-SO_2Me$ ; необязательно  $R^{2B}$  представляет собой  $-CF_3$ ;

$R^{2D}$  выбран из -H и -F; необязательно  $R^{2D}$  представляет собой -H;

каждый из W, X и Z представляет собой СН; и Y представляет собой СН или N.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединения, выбранное из:

- 3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 3-[[4-(4-хлор-3-фтор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 3-[[4-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 3-[[4-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 3-[[4-(4-хлор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 3-[[4-[2-фтор-6-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 3-[[4-(2,4-дифтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 3-[[4-(4-хлор-2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 3-[[4-(2-хлор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 3-[[4-(2-гидрокси-4-метилфенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 3-[[4-(2-гидрокси-5-метилфенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-7-метилфталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-6-метилфталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
 2-[4-[[3-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;  
 2-[4-[[3-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-метилсульфонилфенола;  
 2-[4-[[2-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;  
 2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;  
 2-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]циклогептанола;  
 2-(4-((3-гидроксициклогексил)амино)фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;  
 2-(4-((3-гидроксициклобутил)амино)фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;  
 3-фтор-2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)фталазин-1-ил)фенола;  
 2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;  
 2-[4-[[3-гидрокси-3-метилциклопентил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;  
 2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;  
 2-[1-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]-5-(трифторметил)фенола;  
 5-хлор-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

3-фтор-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

3-фтор-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенола;

5-этил-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-циклопропил-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

4-фтор-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

4-фтор-2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-фтор-2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

2-[4-[[3-гидрокси-3-метилциклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола;

3-фтор-2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-хлор-2-фтор-6-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

4,5-дифтор-2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3,5-дифтор-2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

3-фтор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-фтор-2-(4-((2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(4-((2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-((2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

5-фтор-2-(1-((2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[3-гидроксициклопентил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-фтор-2-(4-((3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-((3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

3-[[1-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]пропан-1,2-диола;

2-[8-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-фтор-2-(8-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил)фенола;

2-[8-[[3-гидроксициклогексил]амино]-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола и

3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]-2-метилпропан-1,2-диола;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединения, выбранное из:

(2S)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;

(2R)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;

(2S)-3-[[4-(4-хлор-3-фтор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;





2-[4-[[[(1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклопентил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[1-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[1-[[[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[1-[[[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[1-[[[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-[4-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-2-[4-[[[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-2-[4-[[[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-2-[4-[[[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

3-фтор-2-[4-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-фтор-2-[4-[[[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-фтор-2-[4-[[[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-фтор-2-[4-[[[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;



5-циклопропил-2-[4-[[[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

4-фтор-2-[4-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

4-фтор-2-[4-[[[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

4-фтор-2-[4-[[[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

4-фтор-2-[4-[[[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

4-фтор-2-[4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

4-фтор-2-[4-[[[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

4-фтор-2-[4-[[[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

4-фтор-2-[4-[[[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-фтор-2-[4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-фтор-2-[4-[[[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-фтор-2-[4-[[[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-фтор-2-[4-[[[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

2-[4-[[[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

2-[4-[[[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

2-[4-[[[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[ $(1R,2R)$ ]-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[ $(1S,2S)$ ]-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[ $(1R,2S)$ ]-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[ $(1S,2R)$ ]-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-2-[4-[[ $(1R,2R)$ ]-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-2-[4-[[ $(1S,2S)$ ]-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-2-[4-[[ $(1R,2S)$ ]-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-2-[4-[[ $(1S,2R)$ ]-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

2-(4-((( $1R,3R$ ))-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-((( $1R,3S$ ))-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-((( $1S,3R$ ))-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-((( $1S,3S$ ))-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[ $(1R,3R)$ ]-3-гидрокси-3-метилциклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[ $(1R,3S)$ ]-3-гидрокси-3-метилциклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[ $(1S,3R)$ ]-3-гидрокси-3-метилциклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[ $(1S,3S)$ ]-3-гидрокси-3-метилциклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-((( $1s,3s$ ))-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола;

2-(4-((( $1r,3r$ ))-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола;

3-фтор-2-(4-((( $1s,3s$ ))-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

- 3-фтор-2-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
- 3-хлор-2-фтор-6-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
- 3-хлор-2-фтор-6-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
- 4,5-дифтор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
- 4,5-дифтор-2-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
- 3-фтор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;
- 3-фтор-2-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;
- 5-хлор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
- 5-хлор-2-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
- 3,5-дифтор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
- 3,5-дифтор-2-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
- 2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 5-хлор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;
- 2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;
- 5-хлор-3-фтор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;
- 3-фтор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 5-фтор-2-(4-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
- 5-фтор-2-(4-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;
- 5-фтор-2-(4-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-фтор-2-(4-(((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;  
3-фтор-2-(4-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;  
3-фтор-2-(4-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;  
3-фтор-2-(4-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;  
3-фтор-2-(4-(((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;  
3-фтор-2-(1-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;  
3-фтор-2-(1-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;  
3-фтор-2-(1-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;  
3-фтор-2-(1-(((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;  
5-фтор-2-(1-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;  
5-фтор-2-(1-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;  
5-фтор-2-(1-(((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;  
5-фтор-2-(1-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;  
2-[4-[[[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;  
2-[4-[[[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;  
2-[4-[[[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;  
2-[4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;  
2-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;  
2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;  
5-фтор-2-(4-(((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;  
5-фтор-2-(4-(((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;  
5-фтор-2-(4-(((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-фтор-2-(4-(((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-(((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-(((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-(((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-(((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

(2S)-3-[[1-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]пропан-1,2-диола;

(2R)-3-[[1-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]пропан-1,2-диола;

2-[8-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола];

2-[8-[[[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола];

2-[8-[[[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола];

2-[8-[[[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола];

3-фтор-2-(8-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил)фенола;

3-фтор-2-(8-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил)фенола;

2-[8-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола];

2-[8-[[[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола];

2-[8-[[[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола];

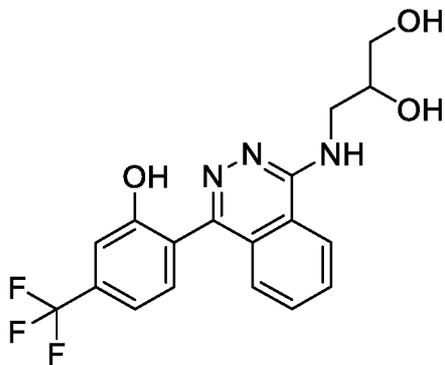
2-[8-[[[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола];

(S)-3-((4-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)фталазин-1-ил)амино)-2-метилпропан-1,2-диола и

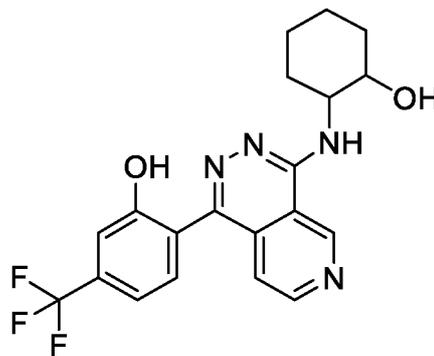
(R)-3-((4-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)фталазин-1-ил)амино)-2-метилпропан-1,2-диола;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение, выбранное из:



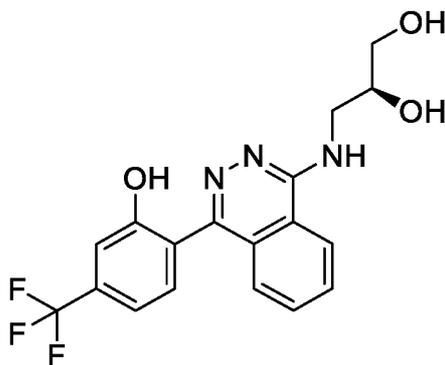
и



, или его

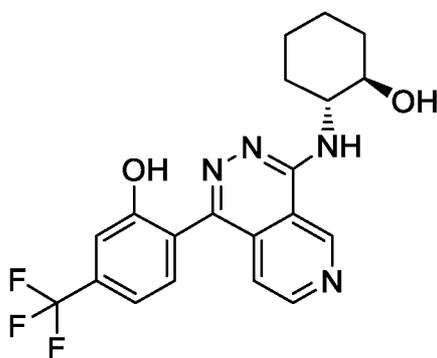
фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение, которое представляет собой



, или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение, которое представляет собой



, или его фармацевтически приемлемая соль.

Термины, не определенные конкретно в данном документе, следует понимать как имеющие значения, которые будут даны им специалистом в данной области с учетом раскрытия и контекста. Однако, если не указано противоположное, при использовании в

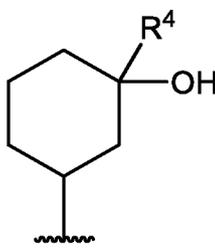
настоящем описании следующие термины имеют указанные значения, и соблюдаются следующие общепринятые нормы. В определенных ниже группах число атомов углерода часто указано перед группой, например, C<sub>1-3</sub>-алкил означает алкильную группу или радикал, содержащий 1-3 атома углерода.

"Алкил" означает насыщенную алифатическую углеводородную группу с разветвленной или с прямой цепью, содержащую указанное число атомов углерода. Например, C<sub>1-3</sub>-алкил означает группу, содержащую 1-3 атома углерода в линейной или разветвленной конфигурации, такую как -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

"Галоген" означает фторный (фтор), хлорный (хлор), бромный (бром) или йодный (йод) радикал.

Химические названия соединений, раскрытых в настоящем описании, создавались с применением ChemDraw® Professional, версия 19.0.0.22, от PerkinElmer® или Biovia Draw 2020 EE. Специалисту в данной области будет понятно, что разное программное обеспечение для присваивания химических названий может создавать разные химические названия для конкретного соединения. В случае, когда описанное в данном документе соединение изображено в виде химического названия и в виде формулы, в случае какого-либо противоречия формула будет иметь преимущественную силу.

В заместителях, таких как -ОН и -CN, "-" обозначает точку присоединения заместителя к остальной части молекулы.



Во фрагментах, таких как , , обозначает точку присоединения фрагмента к остальной части молекулы.

Термин "фармацевтически приемлемый" используется для указания того, что объект (например, соль, лекарственная форма или вспомогательное вещество) подходит для применения у пациентов. Иллюстративный перечень фармацевтически приемлемых солей можно найти в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, под редакцией Р. Н. Stahl и С. G. Wermuth, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I) является, например, соль присоединения кислоты или соль присоединения основания. Соль присоединения кислоты соединения формулы (I) может быть образована посредством приведения соединения в контакт с подходящей неорганической или органической кислотой в условиях, известных специалисту в данной области. Например, соль

присоединения кислоты может быть образована с использованием неорганической кислоты, выбранной из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты. Соль присоединения кислоты также может быть образована с использованием органической кислоты, выбранной из группы, состоящей из трифторуксусной кислоты, лимонной кислоты, малеиновой кислоты, щавелевой кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, пировиноградной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты и *пара*-толуолсульфоновой кислоты.

Таким образом, в одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, трифторуксусной кислоты, лимонной кислоты, малеиновой кислоты, щавелевой кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, пировиноградной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты или *пара*-толуолсульфоновой кислоты.

Соединения, описанные в настоящем описании, могут образовывать соли присоединения основания. Соль присоединения основания соединения формулы (I) может быть образована посредством приведения соединения в контакт с подходящим неорганическим или органическим основанием в условиях, известных специалисту в данной области. Например, может быть получена соль щелочного металла (такого как натрий, калий или литий) или щелочноземельного металла (такого как кальций) посредством обработки соединения гидроксидом или алкоксидом (например, этоксидом или метоксидом) щелочного металла или щелочноземельного металла или подходящим основным органическим амином (например, холином или меглумином) в водной среде. Следовательно, в одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль натрия, калия, лития, кальция, холина или меглумина.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I).

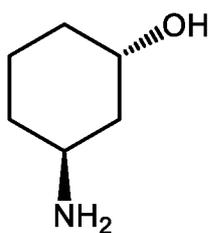
В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I).

Соединения и соли, описанные в настоящем описании, могут существовать в виде сольватированных форм и несольватированных форм. Например, сольватированная форма может представлять собой гидратированную форму, такую как полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат или другая степень гидратации. Все такие сольватированные и несольватированные формы соединений формулы (I) охватываются данным документом.

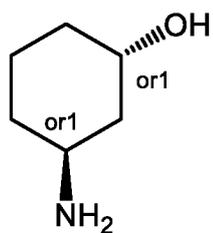
Атомы соединений и солей, описанных в настоящем описании, могут существовать в виде их изотопов. Все соединения формулы (I), где атом заменен на один или несколько его изотопов (например, соединение формулы (I), где один или несколько атомов углерода представляют собой изотоп углерода  $^{11}\text{C}$  или  $^{13}\text{C}$  или где один или несколько атомов водорода представляют собой изотоп  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), охватываются данным документом.

Соединения согласно настоящей заявке могут существовать в одной или нескольких геометрических, оптических, энантиомерных и диастереомерных формах, в том числе без ограничения цис- и транс-формах, E- и Z-формах и R-, S- и мезоформах. Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение включает все такие изомерные формы, в том числе их рацемические и другие смеси. При необходимости такие изомеры могут быть выделены из их смесей путем применения или адаптации известных способов (например, хроматографических методик и методик перекристаллизации).

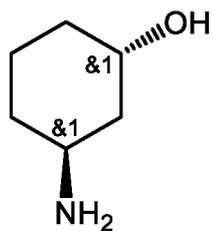
Соединения формулы (I) могут содержать один или несколько хиральных центров. В тех случаях, когда структура или химическое название в настоящем описании не указывают на хиральность, предполагается, что структура или название охватывают любой отдельный стереоизомер, соответствующий такой структуре или названию, а также любую смесь стереоизомеров (например, рацемат). В случаях, где в настоящем описании структура содержит связи, изображенные в виде сплошных или пунктирных клиновидных линий (т. е.  и ), предусматривается, что сплошные и пунктирные клиновидные линии указывают на абсолютную конфигурацию хирального центра, если при хиральном центре не присутствует идентификатор хиральности "или" или "и". Группы родственных идентификаторов хиральности обозначены одним и тем же целым числом, например, "или1", "и1", "или2", "и2" и т. д. Специалисту в данной области будет понятно значение идентификаторов хиральности при хиральных центрах. Например, структура



указывает на то, что соединение представляет собой отдельный стереоизомер с определенной абсолютной конфигурацией. В качестве дополнительного



примера структура указывает на то, что соединение представляет собой отдельный стереоизомер с определенной относительной конфигурацией при обозначенных идентификаторах хиральных центрах, но с неизвестной абсолютной конфигурацией при обозначенных идентификаторах хиральных центрах. В качестве дополнительного



примера структура указывает на то, что соединение представляет собой смесь стереоизомеров, имеющих определенную относительную конфигурацию при обозначенных идентификаторах хиральных центрах.

Из уровня техники хорошо известно, как можно разделять такие оптически активные формы. Например, отдельный стереоизомер может быть получен путем выделения его из смесей изомеров (например, рацемата) с применением, например, хирального хроматографического разделения. В других вариантах осуществления отдельный стереоизомер получают путем прямого синтеза, например, из хирального исходного материала.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, которые представляют собой отдельный энантиомер в энантиомерном избытке (% ee), составляющем  $\geq 95\%$ ,  $\geq 98\%$  или  $\geq 99\%$ . Преимущественно отдельный энантиомер присутствует в энантиомерном избытке, составляющем  $\geq 99\%$ .

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, которые представляют собой отдельный энантиомер в энантиомерном избытке (% ee) в диапазоне 95-100%.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), которое представляет собой отдельный энантиомер в энантиомерном избытке (% ee), составляющем  $\geq 95\%$ ,  $\geq 98\%$  или  $\geq 99\%$ , или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем. Преимущественно отдельный энантиомер присутствует в энантиомерном избытке, составляющем  $\geq 99\%$ .

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), которое представляет собой отдельный энантиомер в энантиомерном избытке (% ee) в диапазоне 95-100%, или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Соединения согласно настоящей заявке могут существовать в одной или нескольких таутомерных формах, в том числе без ограничения кето- и енольной формами. Ссылка на конкретное соединение включает все таутомерные формы, в том числе их смеси. Соответственно, изображенная в данном документе структура в виде одного таутомера также предполагает включение других таутомеров.

Соединения формулы (I) можно вводить в форме пролекарства, которое представляет собой соединение, распадающееся в организме человека или животного с высвобождением соединения формулы (I). Такие фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (I) также составляют вариант осуществления. Различные формы пролекарств известны из уровня техники. Например, см.:

- a) Design of Pro-drugs, под редакцией Н. Bundgaard (Elsevier, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, под редакцией Krogsgaard-Larsen и Н. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", Н. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- c) Н. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, **8**, 1-38 (1992);
- d) Н. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, **77**, 285 (1988) и
- e) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., **32**, 692 (1984).

В одном варианте осуществления предусмотрено пролекарство соединения формулы (I), определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления предусмотрен N-оксид соединения формулы (I), определенного в данном документе, или его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли.

Ожидается, что ввиду их активности, ингибирующей инфламмосомы NLRP3, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли будут применимы в терапии.

Термин "терапия" предполагается как имеющий свое обычное значение, заключающееся в том, что он касается заболевания или состояния с целью полного или частичного облегчения одного, нескольких или всех его симптомов или для коррекции или компенсации лежащей в его основе патологии. Термин "терапия" также включает

"профилактику", если нет конкретных указаний об обратном. Термины "терапевтический" и "терапевтически" должны интерпретироваться соответствующим образом.

Термин "профилактика" предполагается как имеющий свое обычное значение и включает первичную профилактику для предупреждения развития заболевания или состояния и вторичную профилактику, при которой заболевание или состояние уже развилось, и пациента временно или постоянно защищают от обострения или усугубления заболевания или состояния или развития новых симптомов, ассоциированных с заболеванием или состоянием.

Термин "лечение" используют синонимично с "терапией". Аналогичным образом термин "лечить" может быть рассмотрен в качестве "применения терапии", где "терапия" определена в данном документе.

Соответственно, соединения или фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно применять в терапии, например, для лечения заболевания или нарушения. Также предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, включающий введение субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединений, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения заболевания или состояния, в котором задействована активность инфламмосомы NLRP3, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения заболевания или состояния, выбранного из заболеваний почек, таких как острое повреждение почек, хроническое заболевание почек и диабетическое заболевание почек; сердечно-сосудистых заболеваний, таких как коронарная атеросклеротическая болезнь сердца, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, гипертрофия сердца и ишемически-реперфузионное повреждение; заболеваний печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, и повреждение печени, индуцированное парацетамолом; воспалительных заболеваний, таких как аутовоспалительные нарушения, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла–Уэльса (MWS), хронический детский неврологический кожно-суставной (CINCA) синдром и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID); воспалительных заболеваний кожи, таких как обыкновенные угри и гнойный гидраденит; воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит (UC) и

болезнь Крона; аутоиммунных заболеваний, таких как подагра, псевдоподагра, ревматоидный артрит (RA), рассеянный склероз (MS), болезнь Аддисона, целиакия, системная красная волчанка (SLE) и витилиго; и респираторных заболеваний, таких как хронические заболевания легких, идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) и астма, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения заболевания или состояния, выбранного из острого повреждения почек, хронического заболевания почек, диабетического заболевания почек, коронарной атеросклеротической болезни сердца, кардиомиопатии, инфаркта миокарда, гипертрофии сердца, ишемически-реперфузионного повреждения, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, алкогольного стеатогепатита, хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, повреждения печени, индуцированного парацетамолом, аутовоспалительных нарушений, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), синдрома Макла–Уэльса (MWS), хронического детского неврологического кожно-суставного (CINCA) синдрома, мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), обыкновенных угрей, гнойного гидраденита, язвенного колита (UC), болезни Крона, подагры, псевдоподагры, ревматоидного артрита (RA), рассеянного склероза (MS), болезни Аддисона, целиакии, системной красной волчанки (SLE), витилиго, хронических заболеваний легких, идиопатического легочного фиброза (IPF), хронического обструктивного заболевания легких (COPD) и астмы, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении субъекта с заболеванием или состоянием, в котором задействована активность инфламмосомы NLRP3.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или состояния, выбранного из заболеваний почек, таких как острое повреждение почек, хроническое заболевание почек и диабетическое заболевание почек; сердечно-сосудистых заболеваний, таких как коронарная атеросклеротическая болезнь сердца, кардиомиопатия, инфаркт

миокарда, гипертрофия сердца и ишемически-реперфузионное повреждение; заболеваний печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, и повреждение печени, индуцированное парацетамолом; воспалительных заболеваний, таких как аутовоспалительные нарушения, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла–Уэльса (MWS), хронический детский неврологический кожно-суставной (CINCA) синдром и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID); воспалительных заболеваний кожи, таких как обыкновенные угри и гнойный гидраденит; воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит (UC) и болезнь Крона; аутоиммунных заболеваний, таких как подагра, псевдоподагра, ревматоидный артрит (RA), рассеянный склероз (MS), болезнь Аддисона, целиакия, системная красная волчанка (SLE) и витилиго; и респираторных заболеваний, таких как хронические заболевания легких, идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) и астма.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или состояния, выбранного из острого повреждения почек, хронического заболевания почек, диабетического заболевания почек, коронарной атеросклеротической болезни сердца, кардиомиопатии, инфаркта миокарда, гипертрофии сердца, ишемически-реперфузионного повреждения, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, алкогольного стеатогепатита, хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, повреждения печени, индуцированного парацетамолом, аутовоспалительных нарушений, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), синдрома Макла–Уэльса (MWS), хронического детского неврологического кожно-суставного (CINCA) синдрома, мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), обыкновенных угрей, гнойного гидраденита, язвенного колита (UC), болезни Крона, подагры, псевдоподагры, ревматоидного артрита (RA), рассеянного склероза (MS), болезни Аддисона, целиакии, системной красной волчанки (SLE), витилиго, хронических заболеваний легких, идиопатического легочного фиброза (IPF), хронического обструктивного заболевания легких (COPD) и астмы.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для

лечения заболевания или состояния, в котором задействована активность инфламмосомы NLRP3.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или состояния, выбранного из заболеваний почек, таких как острое повреждение почек, хроническое заболевание почек и диабетическое заболевание почек; сердечно-сосудистых заболеваний, таких как коронарная атеросклеротическая болезнь сердца, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, гипертрофия сердца и ишемически-реперфузионное повреждение; заболеваний печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, и повреждение печени, индуцированное парацетамолом; воспалительных заболеваний, таких как аутовоспалительные нарушения, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла–Уэльса (MWS), хронический детский неврологический кожно-суставной (CINCA) синдром и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID); воспалительных заболеваний кожи, таких как обыкновенные угри и гнойный гидраденит; воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит (UC) и болезнь Крона; аутоиммунных заболеваний, таких как подагра, псевдоподагра, ревматоидный артрит (RA), рассеянный склероз (MS), болезнь Аддисона, целиакия, системная красная волчанка (SLE) и витилиго; и респираторных заболеваний, таких как хронические заболевания легких, идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) и астма.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или состояния, выбранного из острого повреждения почек, хронического заболевания почек, диабетического заболевания почек, коронарной атеросклеротической болезни сердца, кардиомиопатии, инфаркта миокарда, гипертрофии сердца, ишемически-реперфузионного повреждения, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, алкогольного стеатогепатита, хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, повреждения печени, индуцированного парацетамолом, аутовоспалительных нарушений, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), синдрома Макла–Уэльса (MWS), хронического детского неврологического кожно-суставного (CINCA) синдрома, мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), обыкновенных угрей, гнойного гидраденита, язвенного

колита (UC), болезни Крона, подагры, псевдоподагры, ревматоидного артрита (RA), рассеянного склероза (MS), болезни Аддисона, целиакии, системной красной волчанки (SLE), витилиго, хронических заболеваний легких, идиопатического легочного фиброза (IPF), хронического обструктивного заболевания легких (COPD) и астмы.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения формулы (I), описанного в любом из вариантов осуществления в данном документе, которое является эффективным для обеспечения "терапии" у субъекта или для "лечения" заболевания или состояния у субъекта. Терапевтически эффективное количество может вызывать какое-либо из изменений, поддающихся наблюдению или измерению у субъекта, как описано выше в определении "терапии", "лечения" и "профилактики". Как признается специалистами в данной области, эффективные количества могут варьироваться в зависимости от пути введения, применения вспомогательного вещества и совместного применения с другими средствами. Например, если применяют комбинированную терапию, то количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем описании, и количество другого(других) фармацевтически активного(активных) средства(средств) при использовании их в комбинации совместно являются эффективными для лечения целевого нарушения или состояния у субъекта. В данном контексте комбинированные количества представляют собой "терапевтически эффективное количество", если при использовании их в комбинации они являются достаточными для уменьшения интенсивности симптомов заболевания или состояния, восприимчивого к ингибированию активности инфламмосомы NLRP3, как описано выше. Как правило, такие количества могут быть определены специалистом в данной области, например, исходя из диапазона доз, описанного в настоящем описании для соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и одобренного(одобренных) или иным образом опубликованного(опубликованных) диапазона(диапазонов) доз другого(других) фармацевтически активного(активных) соединения(соединений).

"Субъекты" включают, например, млекопитающих, например, людей.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в виде фармацевтических композиций, содержащих одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Таким образом, в одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Выбор вспомогательного(вспомогательных) вещества(веществ) для включения в конкретную композицию будет зависеть от таких факторов, как способ введения и форма

предусмотренной композиции. Пригодные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной области и описаны, например, в *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, шестое издание, Pharmaceutical Press, под редакцией Rowe, Ray C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marian. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут выполнять функцию, например, адъювантов, разбавителей, носителей, стабилизаторов, ароматизаторов, красителей, наполнителей, связующих веществ, разрыхлителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, загустителей и средств для нанесения покрытия. Как будет понятно специалистам в данной области, определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут выполнять более чем одну функцию и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от количества вспомогательного вещества, присутствующего в композиции, и от того, какие еще вспомогательные вещества присутствуют в композиции.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где количество фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества в композиции превышает или равняется 1 мг. В дополнительном варианте осуществления количество фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества в композиции превышает или равняется 10 мг. В дополнительном варианте осуществления количество фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества в композиции превышает или равняется 100 мг.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоек), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инфузии (например, в виде тонкодисперсного порошка), или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного или внутримышечного введения доз), или в виде суппозитория для ректального введения доз. Композиции могут быть получены с помощью традиционных процедур, хорошо известных из уровня техники. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать дополнительные компоненты, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

Соединение формулы (I) обычно будут вводить субъекту в стандартной дозе в диапазоне 2,5-5000 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела субъекта или примерно 0,05-100 мг/кг, и это обычно обеспечивает терапевтически эффективную дозу. Стандартная лекарственная форма, такая как таблетка или капсула, может содержать, например, 0,1-400 мг активного ингредиента. Суточная доза обязательно будет варьироваться в зависимости от пациента, получающего лечение, конкретного пути введения, каких-либо вводимых совместно средств терапии и тяжести заболевания или состояния, лечение которого осуществляется.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль и поэтому, как ожидается, являются применимыми в терапии.

Таким образом, в одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, для применения в терапии.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, для применения в лечении субъекта с заболеванием или состоянием, в котором задействована активность инфламмосомы NLRP3.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, для применения в лечении заболевания или состояния, выбранного из заболеваний почек, таких как острое повреждение почек, хроническое заболевание почек и диабетическое заболевание почек; сердечно-сосудистых заболеваний, таких как коронарная атеросклеротическая болезнь сердца, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, гипертрофия сердца и ишемически-реперфузионное повреждение; заболеваний печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, и повреждение печени, индуцированное парацетамолом; воспалительных заболеваний, таких как аутовоспалительные нарушения, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла–Уэльса (MWS), хронический детский неврологический кожно-суставной (CINCA) синдром и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID); воспалительных заболеваний кожи, таких как обыкновенные угри и гнойный гидраденит; воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит (UC) и болезнь Крона; аутоиммунных заболеваний, таких как подагра, псевдоподагра, ревматоидный артрит (RA), рассеянный склероз (MS), болезнь Аддисона, целиакия, системная красная волчанка (SLE) и витилиго; и респираторных заболеваний, таких как хронические заболевания легких, идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) и астма.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, для применения в лечении заболевания или состояния, выбранного из острого повреждения почек, хронического заболевания почек, диабетического заболевания почек, коронарной атеросклеротической болезни сердца, кардиомиопатии, инфаркта миокарда, гипертрофии сердца, ишемически-реперфузионного повреждения, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, алкогольного стеатогепатита, хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, повреждения печени, индуцированного парацетамолом, аутовоспалительных нарушений, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), синдрома Макла–Уэльса (MWS), хронического детского неврологического кожно-суставного (CINCA) синдрома, мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID), обыкновенных угрей, гнойного гидраденита, язвенного колита (UC), болезни Крона, подагры, псевдоподагры, ревматоидного артрита (RA), рассеянного склероза (MS), болезни Аддисона, целиакии, системной красной волчанки (SLE), витилиго, хронических заболеваний легких, идиопатического легочного фиброза (IPF), хронического обструктивного заболевания легких (COPD) и астмы.

#### Способы синтеза

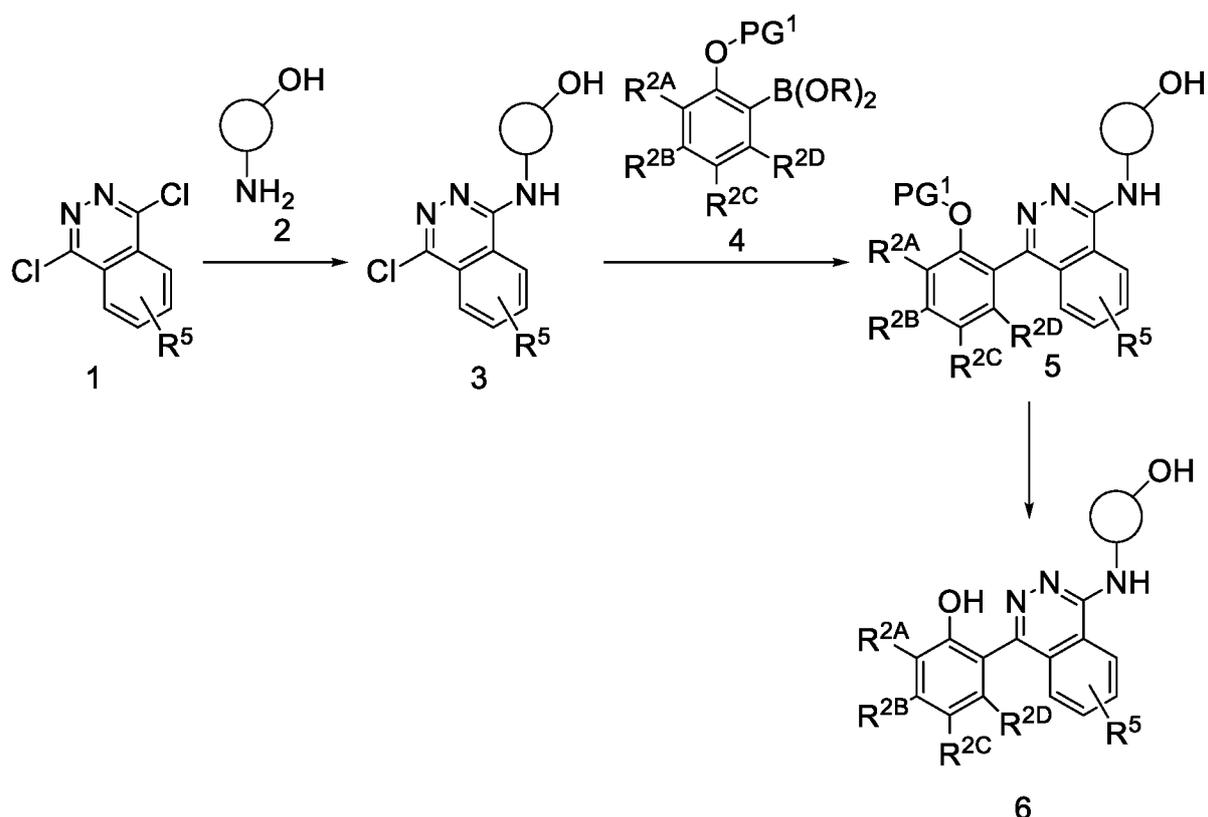
Соединения формулы (I) можно получить в соответствии с процедурами из следующих схем с использованием подходящих материалов, и они дополнительно проиллюстрированы конкретными примерами, представленными в данном документе. Более того, путем использования процедур, описанных в данном документе, специалист в данной области может легко получить дополнительные соединения, находящиеся в пределах объема формулы настоящего изобретения. Примеры дополнительно иллюстрируют подробности получения соединений, раскрытых в данном документе. Специалисты в данной области легко поймут, что известные видоизменения условий и процессов в следующих препаративных процедурах можно применять для получения данных соединений.

Соединения, проиллюстрированные в данном документе, также могут быть выделены в форме их фармацевтически приемлемых солей, таких как описанные ранее в данном документе.

Может быть необходимо защитить реакционноспособные функциональные группы (например, гидроксильные) в промежуточных соединениях, используемых при получении соединений формулы (I), во избежание их нежелательного участия в реакции, приводящей к образованию соединений. Можно использовать традиционные защитные группы, например, описанные P. G. M. Wuts в "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", пятое

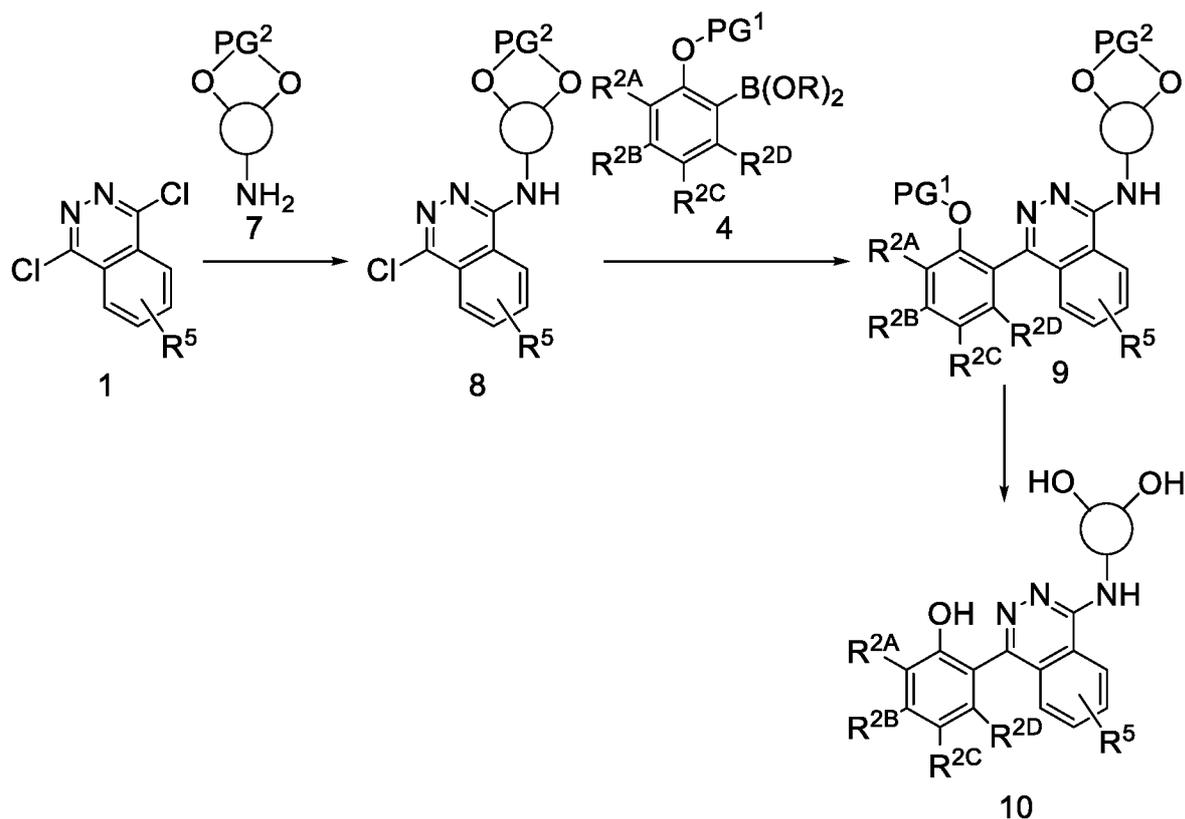
издание, John Wiley & Sons Inc., 2014. Например, если гидроксигруппа фенола защищена метиловым эфиром, защитную группу можно удалять путем использования  $BBr_3$  в дихлорметане. Бензильные защитные группы можно удалять путем гидрогенизации на палладиевом катализаторе, а параметоксибензильные группы можно удалять с использованием  $HCl$  в спирте. Ацетальные защитные группы диолов можно удалять путем обработки кислотой (например,  $AcOH/H_2O$  или  $HCl$  в 1,4-диоксане).

### Схема 1



Соединение 6 можно получить с помощью процесса, проиллюстрированного на схеме 1. Соединение 1 может реагировать с аминоспиртом (2) в присутствии основания (такого как DIPEA) в полярном растворителе (таком как NMP) с получением соединения 3. Если  $R^5$  не представляет собой  $-H$ , то полученные в результате региоизомеры можно разделять с использованием подходящих методик разделения, таких как хроматография. Соединение 3 может реагировать с необязательно защищенной арилбороновой кислотой/арилборонатным сложным эфиром (4) в реакции перекрестного сочетания Сузуки в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла с получением соединения 5.  $PG^1$  представляет собой подходящую защитную группу для гидроксигруппы фенола, такую как метил, бензил или 4-метоксибензил. Соединение 6 получают путем удаления защитной группы  $PG^1$  (если она присутствует) с использованием подходящих условий.

### Схема 2



Соединение 10 можно получить с помощью процесса, проиллюстрированного на схеме 2. Соединение 1 может реагировать с необязательно защищенным аминодиолом (7) в присутствии основания (такого как DIPEA) в полярном растворителе (таком как NMP) с получением соединения 8. PG<sup>2</sup> представляет собой подходящую защитную группу для диола, такую как ацеталь. Если R<sup>5</sup> не представляет собой -H, то полученные в результате региоизомеры можно разделять с использованием подходящих методик разделения, таких как хроматография. Соединение 8 может реагировать с необязательно защищенной арилбороновой кислотой/арилборонатным сложным эфиром (4) в реакции перекрестного сочетания Сузуки в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла с получением соединения 9. PG<sup>1</sup> представляет собой подходящую защитную группу для гидроксигруппы фенола, такую как метил, бензил или 4-метоксибензил. Соединение 10 получают путем удаления защитных групп PG<sup>1</sup> и PG<sup>2</sup> (если они присутствуют) с использованием подходящих условий. В качестве альтернативы на первой стадии можно использовать незащищенный аминодиол, а защитную группу PG<sup>2</sup> ввести перед реакцией перекрестного сочетания Сузуки.

Азапроизводные соединений 6 и 10 можно получить с помощью процессов, проиллюстрированных на схеме 1 и схеме 2, с использованием соединений 11 и 12 вместо соединения 1 и разделения полученных в результате региоизомеров с использованием подходящих методик разделения, таких как хроматография.

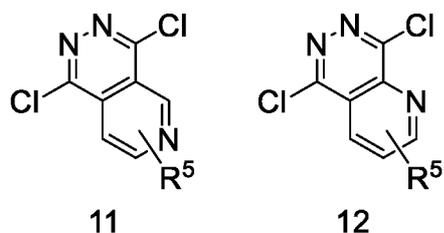
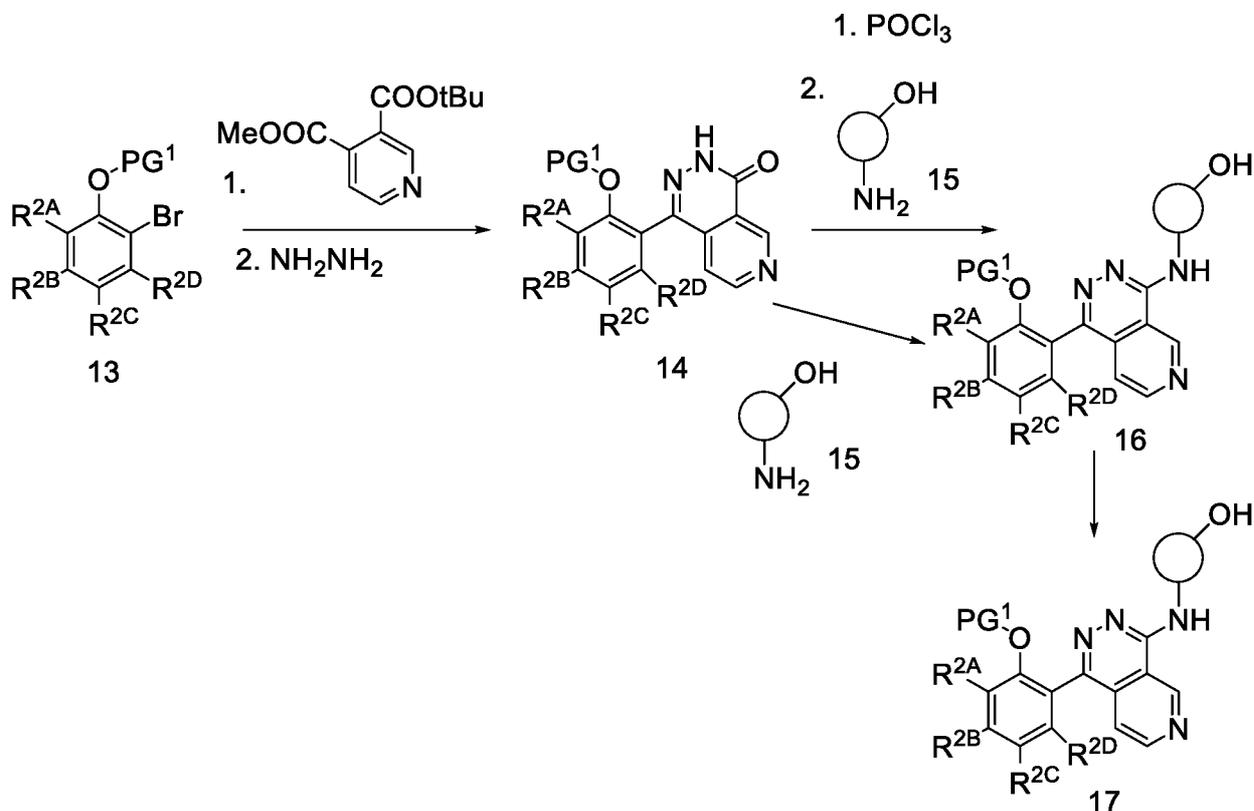
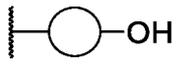
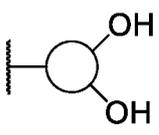


Схема 3



Соединение 17 можно получить с помощью процесса, проиллюстрированного на схеме 3. Соединение 14 получают путем литий-галогенового обмена соединения 13 с алкиллитием (таким как *n*-BuLi) в растворителе, таком как THF, с последующим добавлением к 3-(трет-бутил)4-метилпиридин-3,4-дикарбоксилату и реакцией с гидразином с получением соединения 14. PG<sup>1</sup> представляет собой подходящую защитную группу для гидроксигруппы фенола, такую как метил, бензил или 4-метоксибензил. Соединение 16 можно хлорировать с помощью хлорирующего средства, такого как фосфорилтрихлорид, в присутствии основания (такого как пиридин) и растворителя (такого как 1,4-диоксан) с последующей реакцией с аминоспиртом 15 в присутствии основания (такого как триэтиламин) и полярного растворителя (такого как MeCN). В качестве альтернативы соединение 16 можно получить путем реакции сочетания с аминоспиртом 15 в присутствии реагента для реакций сочетания (такого как BOP) и основания (такого как DBU) в присутствии полярного растворителя (такого как DMF). Соединение 17 получают путем удаления защитной группы PG<sup>1</sup> из соединения 16 с использованием подходящих условий.

На схемах 1-3 выше  и  представляют собой R<sup>1</sup>, описанный в данном документе.

## ПРИМЕРЫ

Соединения, описанные в настоящем описании, дополнительно проиллюстрированы в следующих примерах. Эти примеры приведены только в качестве иллюстрации и являются неограничивающими.

В примерах масс-спектры высокого разрешения регистрировали на масс-спектрометре Micromass LCT, оснащенном интерфейсом для ионизации электрораспылением (LC-HRMS).

Измерения <sup>1</sup>H-ЯМР проводили на спектрометрах Bruker Avance III 300, 400, 500 и 600, работающих при частотах <sup>1</sup>H 300, 400, 500 и 600 МГц соответственно. Эксперименты, как правило, регистрировали при 25°C. Химические сдвиги приведены в ppm с использованием растворителя в качестве внутреннего стандарта. Протоны на гетероатомах, такие как протоны NH и OH, приводят только тогда, когда их выявляют с помощью ЯМР и, таким образом, они могут быть пропущены. Использовали следующие сокращения (и их производные, например, dd — дублет дублетов и т. д.): s — синглет; d — дублет; t — триплет; q — квадруплет; m — мультиплет; br — уширенный; qn — квинтет; p — пентет.

Если не указано иное, флэш-хроматографию проводили с использованием силикагеля для нормальной фазы FLASH+<sup>®</sup> (40M, 25M или 12M), картриджей Biotage<sup>®</sup> SNAP KP-Sil (340, 100, 50 или 10), картриджей Biotage<sup>®</sup> SNAP KP-NH (340, 100, 50 или 10) либо картриджей для колоночной флэш-хроматографии на силикагеле Agela<sup>®</sup> CS (330, 180, 120, 80).

Если не указано иное, обращенно-фазовую флэш-хроматографию проводили с использованием картриджей Agela<sup>®</sup> C-18 со сферическими частицами размером 20-35 мкм, 100Å.

Процедуры очистки проводили с помощью препаративной HPLC, препаративной SFC или обращенно-фазовой флэш-хроматографии на стандартном оборудовании с использованием сбора фракций, запускаемого данными MS или UV, и с использованием установленных условий.

В целом, все используемые растворители были коммерчески доступными и аналитической степени чистоты. В реакциях обычно использовали безводные растворители.

Реакции под воздействием микроволнового излучения проводили на Biotage® Initiator+ с использованием подходящего стеклянного реактора.

Промежуточным соединениям и примерам, названным ниже, названия присваивали с применением ChemDraw Professional, версия 19.0.0.22 от PerkinElmer или Biovia Draw 2020 EE. Специалисту в данной области будет

понятно, что разное программное обеспечение для присваивания химических названий может создавать разные химические названия для конкретного соединения.

### Перечень сокращений

AcOH = уксусная кислота

водн. = водный

BOP = гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония

д. = дни

DBU = 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DCM = дихлорметан

DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин

DMAP = диметиламинопиридин

DME = диметоксиэтан

DMF = диметилформамид

DMSO = диметилсульфоксид

DMSO-d<sub>6</sub> = гексадейтеродиметилсульфоксид

Et<sub>2</sub>O = диэтиловый эфир

EtOAc = этилацетат

EtOH = этанол

ч. = часы

HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография

IPA = 2-пропанол

IPe = изопропиловый эфир

iPrOAc = изопропилацетат

KOAc = ацетат калия

LCMS = жидкостная хроматография с масс-спектрометрией

MeCN = ацетонитрил

MeLi = метиллитий

MeOH = метанол

мин. = минуты

MS (ESI)/HRMS (ESI) = масс-спектрометрия (ионизация электрораспылением)/масс-спектрометрия высокого разрешения

MTBE = *трет*-бутилметилловый эфир

NaOAc = ацетат натрия

n-BuLi = 1-бутиллитий

n-BuNH<sub>2</sub> = 1-бутиламин

NMP = N-метил-2-пирролидон

Pd/C = палладий на угле

PdCl<sub>2</sub>(Amphos)<sub>2</sub> = бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II)

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> = тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0)

PMBCl = 4-метоксибензилхлорид

к. т. = комнатная температура

RT = время удерживания

насыщ. = насыщенный

SFC = сверхкритическая флюидная хроматография

SPhos Pd G3 = метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)

TEA = триэтиламин

TFA = трифторуксусная кислота

THF = тетрагидрофуран

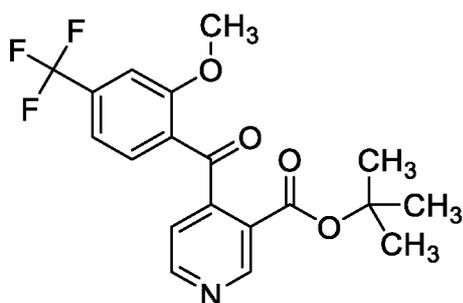
TLC = тонкослойная хроматография

Xrphos Pd G3 = метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)

### Промежуточные соединения

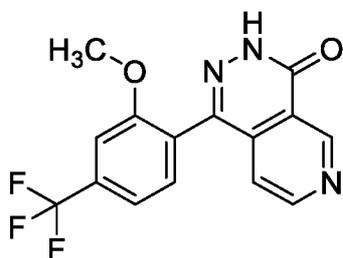
#### Промежуточное соединение 1

Стадия 1. Промежуточное соединение 2: трет-бутил-4-[2-метокси-4-(трифторметил)бензоил]пиридин-3-карбоксилат



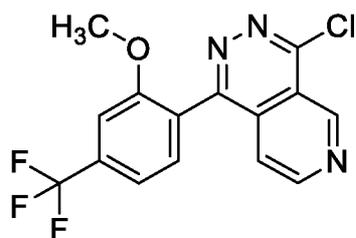
К раствору 1-бром-2-метокси-4-(трифторметил)бензола (37,7 г, 148,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (100 мл) добавляли *n*-BuLi (100 мл, 158,0 ммоль, 1,1 экв.) (1,6 М в гексанах) при  $-78^{\circ}\text{C}$ , и раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Через 10 мин. ОЗ-трет-бутил-О4-метилпиридин-3,4-дикарбоксилат (35,1 г, 148,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл) добавляли по каплям с помощью шприца в течение 20 мин., и реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. К смеси добавляли AcOH (9,1 мл) в 350 мл  $\text{H}_2\text{O}$  при  $-78^{\circ}\text{C}$ , и реакционной смеси позволяли достичь к. т. К смеси добавляли EtOAc, и две фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (57,5 г, 62%) в виде коричневого масла. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 382,2.

**Стадия 2. Промежуточное соединение 3:** 1-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-3Н-пиридо[3,4-*d*]пиридазин-4-он



Промежуточное соединение 2 (57,4 г, 91,8 ммоль, чистота 61 вес. %) растворяли в EtOH (306 мл), и добавляли моногидрат гидразина (26,8 мл, 551,1 ммоль, 6,0 экв.), и смесь перемешивали в течение 10 мин., затем добавляли 4,0 М водн. NaOH (92,0 мл, 367,4 ммоль, 6,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. В смесь добавляли AcOH (31,5 мл, 551,1 ммоль, 6,0 экв.), и продукт начинал осаждаться. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали с помощью EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 400 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (21,7 г, 68%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 322,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,81 (s, 3H), 7,21 (dd, 1H), 7,47 – 7,54 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 9,51 (d, 1H), 13,24 (br s, 1H).

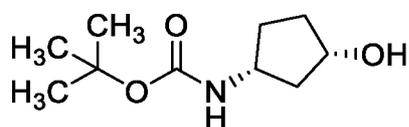
**Стадия 3. Промежуточное соединение 1:** 4-хлор-1-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-*d*]пиридазин



К суспензии промежуточного соединения 3 (32 г, 100 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и фосфорилтрихлориде (200 г, 1304 ммоль) добавляли пиридин (12 мл, 149,6 ммоль) при к. т. Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, и затем остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Остаток растворяли в CHCl<sub>3</sub> (добавляли амилен) и рассоле, и слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, объединенный органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo*. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом, и затем неочищенную смесь растирали в порошок со смесью гексан/EtOAc (8:2) и фильтровали с получением промежуточного соединения 1 (22,3 г, 66%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup>: 340,1/342,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,78 (s, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,45 – 7,49 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H), 9,04 (d, 1H), 9,82 (d, 1H).

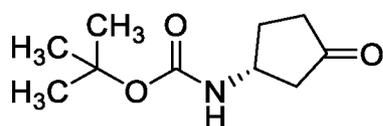
#### Промежуточные соединения 4 и 5

**Стадия 1. Промежуточное соединение 6:** трет-бутил-N-[(1R,3S)-3-гидроксициклопентил]карбамат



К раствору гидрохлорида (1S,3R)-3-аминоциклопентанола (3,0 г, 21,8 ммоль) и TEA (6,1 мл, 43,6 ммоль) в THF (50 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (5,7 г, 26,2 ммоль) при к. т. Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 40–100% EtOAc в гексане в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, 97%) в виде бесцветного сиропа. MS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup>: 202,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (s, 9H), 1,57 – 1,67 (m, 1H), 1,70 – 1,83 (m, 2H), 1,87 – 2,12 (m, 2H), 2,31 – 2,52 (m, 1H), 3,96 – 4,09 (m, 1H), 4,31 – 4,42 (m, 1H), 5,05 – 5,33 (m, 1H).

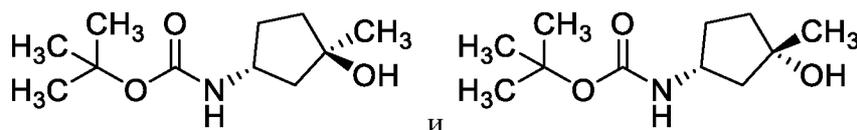
**Стадия 2. Промежуточное соединение 7:** трет-бутил-N-[(1R)-3-оксоциклопентил]карбамат



К раствору промежуточного соединения 6 (4,3 г, 21,1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) медленно добавляли (1,1-диацетокси-3-оксо-1 $\lambda^5$ ,2-бензодиоксол-1-ил)ацетат (13,5 г, 31,8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0°C. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  и перемешивали в течение 20 мин., и затем в смесь добавляли насыщ. водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и перемешивали в течение 20 мин. Смесь экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой промывали рассолом, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 10–60%  $\text{EtOAc}$  в гексане в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 90%) в виде бесцветного порошка.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H), 1,78 – 1,91 (m, 1H), 2,07 – 2,16 (m, 1H), 2,17 – 2,29 (m, 1H), 2,30 – 2,43 (m, 2H), 2,62 (dd, 1H), 4,23 (br d, 1H), 4,64 (br s, 1H).

**Стадия 3. Промежуточное соединение 4:** трет-бутил-N-[(1R,3S)-3-гидрокси-3-метилциклопентил]карбамат

и **промежуточное соединение 5:** трет-бутил-N-[(1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклопентил]карбамат

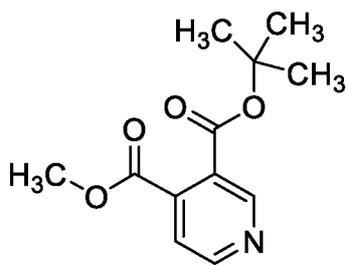


К раствору промежуточного соединения 7 (3,8 г, 19,0 ммоль) в THF (160 мл) добавляли  $\text{MeLi}$  (24,5 мл, 3,1 моль/л в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 76 ммоль) по каплям при  $-78^\circ\text{C}$ , и смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$ . Через 1 ч. к реакционной смеси добавляли  $\text{MeLi}$  (24,5 мл, 3,1 моль/л в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 76 ммоль) по каплям при  $-78^\circ\text{C}$ , и смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. К смеси добавляли насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , и смесь нагревали до к. т. Смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ , промывали рассолом, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 20–70%  $\text{EtOAc}$  в гексане в качестве подвижной фазы с получением промежуточного соединения 4 (926 мг, 23%) в виде бесцветной жидкости и промежуточного соединения 5 (779 мг, 19%) в виде бесцветной жидкости.

**Промежуточное соединение 4:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,54 – 1,62 (m, 1H), 1,63 – 1,70 (m, 1H), 1,73 – 1,86 (m, 2H), 1,87 – 1,97 (m, 1H), 2,06 – 2,16 (m, 1H), 2,44 (br s, 1H), 3,96 – 4,16 (m, 1H), 5,30 (br s, 1H).

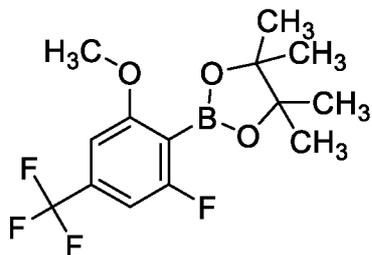
**Промежуточное соединение 5:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,37 (s, 3H), 1,44 (s, 11H), 1,66 – 1,84 (m, 2H), 1,95 – 2,04 (m, 1H), 2,11 – 2,20 (m, 1H), 2,21 – 2,33 (m, 1H), 4,11 – 4,30 (m, 1H), 4,55 (br s, 1H).

**Промежуточное соединение 8:** 3-(трет-бутил)-4-метилпиридин-3,4-дикарбоксилат



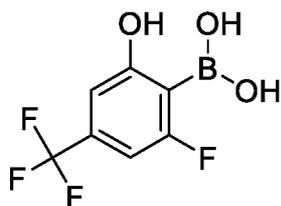
Трет-бутанол (200 мл) добавляли к 4-(метоксикарбонил)никотиновой кислоте (25,0 г, 138 ммоль) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (60,2 г, 276 ммоль) и пиридина (25 мл). Добавляли DMAP (100 мг, кат.), и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение ночи. Добавляли воду и *i*PrOAc, и две фазы разделяли. Органический экстракт промывали с помощью двух порций воды, выпаривали, и остаток выпаривали два раза с толуолом. Остаток фильтровали через колонку с силикагелем с применением 40% МТВЕ в гептане в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (27,7 г, 84%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,52 (s, 9H), 3,88 (s, 3H), 7,65 (dd, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,96 (d, 1H).

**Промежуточное соединение 9:** 2-[2-фтор-6-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



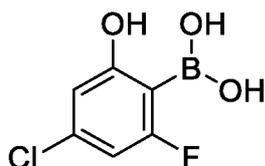
К раствору 1-фтор-3-метокси-5-(трифторметил)бензола (2,00 г, 10,3 ммоль) в THF (20 мл) добавляли *n*-BuLi (6,5 мл, 10,3 ммоль) при -78°C, и смесь перемешивали при -78°C. Через 1 ч. к реакционной смеси добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,3 мл, 11,0 ммоль) при -78°C, и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. К смеси добавляли 10% водн. лимонную кислоту и EtOAc, и смесь нагревали до к. т., экстрагировали с помощью EtOAc, промывали рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь растирали в порошок с IPE и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (1055 мг, 32%) в виде бесцветного порошка. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 20–50% EtOAc в гексане в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (1814 мг, 55%) в виде бесцветного порошка. MS (ESI): *масса/заряд* [M- C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>]<sup>-</sup> 237,0. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (s, 12H), 3,85 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H).

**Промежуточное соединение 10:** [2-фтор-6-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновая кислота



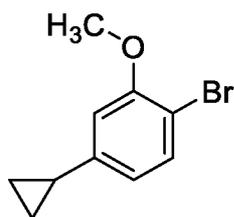
К раствору промежуточного соединения 9 (614,6 мг, 1,9 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{BBr}_3$  (6,0 мл, 6,0 ммоль, 1 М в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) и перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой отделяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок с гексаном и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (285 мг, 50%) в виде розового порошка. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}-\text{H}]^-$  222,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,87 (br d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 7,00 (s, 1H), 9,07 (s, 1H).

**Промежуточное соединение 11:** (4-хлор-2-фтор-6-гидроксифенил)бороновая кислота



Указанное в заголовке соединение (2,2 г, 77%) в виде белого порошка получали аналогично промежуточному соединению 10 с использованием (4-хлор-2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (3,0 г, 14,7 ммоль). MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}-\text{H}]^-$  188,9/190,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,37 (s, 1H), 6,59 – 6,66 (m, 2H).

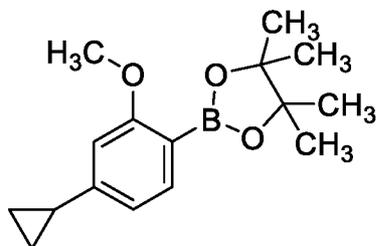
**Промежуточное соединение 12:** 1-бром-4-циклопропил-2-метоксибензол



К суспензии 1-бром-4-йод-2-метоксибензола (2,0 г, 6,4 ммоль) и циклопропил(трифтор)борогидрида калия (1,4 г, 9,7 ммоль) в толуоле (12 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (6 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,3 г, 19,3 ммоль), бутилди-1-адамантилфосфин (230 мг, 0,64 ммоль) и диацетоксипалладий (74 мг, 0,33 ммоль) при к. т. Смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., и добавляли  $\text{H}_2\text{O}$ , и смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали рассолом, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0–10%  $\text{EtOAc}$  в

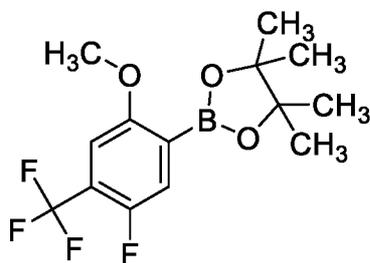
гексане в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (992,7 мг, 48%) в виде коричневой жидкости. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M-H]^-$  не выявлено.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,65 – 0,71 (m, 2H), 0,95 – 1,01 (m, 2H), 1,82 – 1,92 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,53 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,38 (d, 1H).

**Промежуточное соединение 13:** 2-(4-циклопропил-2-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



Указанное в заголовке соединение (371 мг, 43%) в виде коричневого твердого вещества получали аналогично промежуточному соединению 9 с использованием промежуточного соединения 12 (987,2 мг, 3,1 ммоль). MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  275,1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,70 – 0,75 (m, 2H), 0,93 – 1,00 (m, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,88 (tt, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,59 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H).

**Промежуточное соединение 14:** 2-[5-фтор-2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

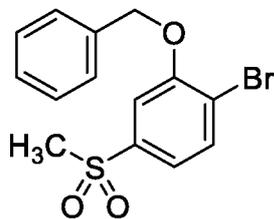


К раствору 1-фтор-5-йод-4-метокси-2-(трифторметил)бензола (2,8 г, 8,8 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,8 г, 11,0 ммоль), KOAc (2,5 г, 25,4 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (689 мг, 0,84 ммоль) при к. т. Смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., и добавляли  $H_2O$ , и смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (2 раза). Органический слой промывали рассолом, высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 10–40% EtOAc в гексане в качестве подвижной фазы с получением коричневого смолистого вещества. Полученное вещество растирали в порошок с EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения

(459,7 мг, 16%) в виде черного смолистого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M-H]^-$  не выявлено.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,36 (s, 12H), 3,85 (s, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,46 (d, 1H).

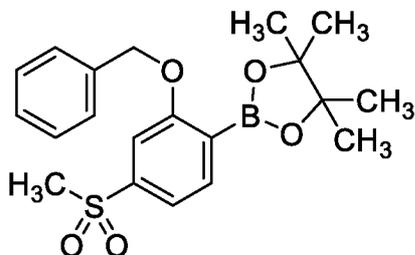
### Промежуточное соединение 15

**Стадия 1. Промежуточное соединение 16:** 2-бензилокси-1-бром-4-метилсульфонилбензол



К суспензии гидрида натрия (60% в минеральном масле, 1,9 г, 48,0 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (80 мл, 0,5 М) добавляли бензиловый спирт (5,0 мл, 48,0 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C, и раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем к смеси добавляли 2-бром-5-метилсульфонилфенол (11,1 г, 43,9 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и затем медленно добавляли  $H_2O$  (100 мл). Осадок собирали путем фильтрации и промывали с помощью  $H_2O$  (100 мл). Осадок промывали с помощью смеси гексан/ $EtOAc$  = 48/2 (300 мл) с получением указанного в заголовке соединения (16,3 г, 47,7 ммоль, колич.) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  338,7/340,9.

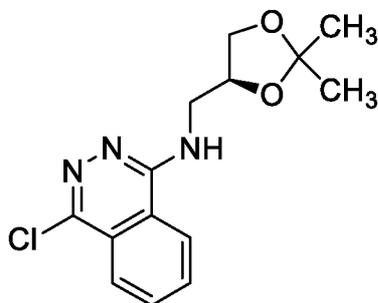
**Стадия 2. Промежуточное соединение 15:** 2-(2-бензилокси-4-метилсульфонилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



К раствору промежуточного соединения 16 (13,9 г, 40,6 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (135 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (15,5 г, 60,9 ммоль, 1,5 экв.),  $KOAc$  (10,0 г, 102,0 ммоль, 2,5 экв.) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (1,7 г, 2,0 ммоль, 0,05 экв.) при к. т. Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 26 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через Celite®. Нерастворимые вещества промывали с помощью  $EtOAc$  (300 мл). Фильтрат промывали с помощью  $H_2O$  (100 мл) и рассола (30 мл). Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 20–40%  $EtOAc$  в гексане в качестве подвижной фазы с получением бледно-желтого сиропа. Затем полученный сироп кристаллизовали с гексаном с получением указанного в заголовке соединения (11,0 г, 69%) в виде белого порошка; MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  389,3.

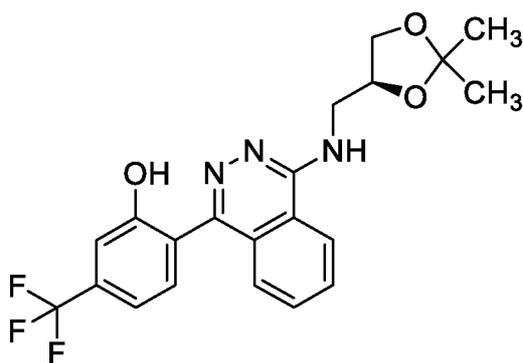
**Примеры****Пример 1**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 17:** 4-хлор-N-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метил]фталазин-1-амин



К раствору 1,4-дихлорфталазина (177 г, 889 ммоль, 1,0 экв.) в безводном NMP (450 мл) добавляли DIPEA (310 мл, 1,78 ммоль, 2,0 экв.) и (S)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанамин (123 г, 938 ммоль, 1,05 экв.) при к. т., и смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и выливали в H<sub>2</sub>O. Смесь экстрагировали с помощью смеси EtOAc/гексан = 1:1 и промывали с помощью H<sub>2</sub>O. Органический слой выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с IPE и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (212 г, 81%) в виде бледно-желтого порошка. MS(ESI): масса/заряд 294,1/296,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,28 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,50 – 3,77 (m, 3H), 4,00 – 4,20 (m, 1H), 4,40 – 4,48 (m, 1H), 7,83 – 7,91 (m, 1H), 7,97 – 8,04 (m, 2H), 8,05 – 8,11 (m, 1H), 8,35 – 8,41 (m, 1H).

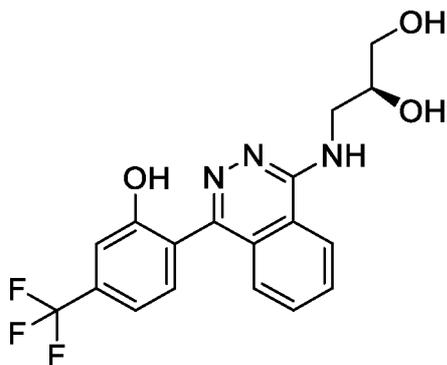
**Стадия 2. Промежуточное соединение 18:** 2-[4-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метиламино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол



К суспензии промежуточного соединения 17 (203 г, 691 ммоль, 1,0 экв.) и (2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (213 г, 1,03 моль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (1,7 л) и 2,0 М водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,04 л, 2,08 моль, 3,0 экв.) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11,3 г, 13,8 ммоль, 0,02 экв.), и смесь перемешивали и нагревали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 6 ч. К реакционной смеси добавляли (2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (28,5 г, 138 ммоль) и

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11,3 г, 13,8 ммоль, 0,02 экв.). Через 3 ч. смесь охлаждали до к. т. и выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{EtOAc}$ . К растворителю добавляли активированный уголь, и смесь перемешивали и фильтровали через Celite<sup>®</sup>. Фильтрат экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ , и органический слой выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель;  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-19/1-8/2$ ). Собранные фракции дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии (NH-силикагель;  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-39/1-8/2$ ) с получением указанного в заголовке соединения (112 г, 39%) в виде коричневого твердого вещества. MS(ESI): масса/заряд 420,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,29 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,60 – 3,73 (m, 1H), 3,76 – 3,87 (m, 2H), 4,01 – 4,10 (m, 1H), 4,46 – 4,55 (m, 1H), 7,25 – 7,33 (m, 2H), 7,41 – 7,57 (m, 2H), 7,69 – 7,91 (m, 3H), 8,32 – 8,38 (m, 1H), 10,3 (br s, 1H).

**Стадия 3. Пример 1:** (2S)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол

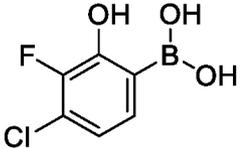
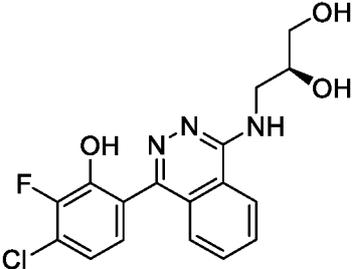
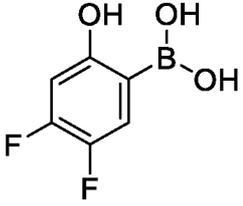
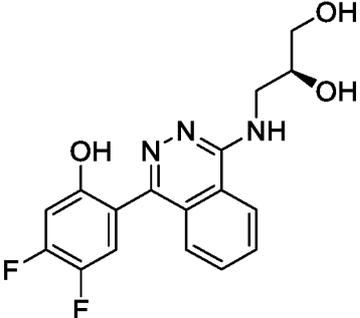
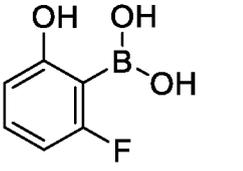
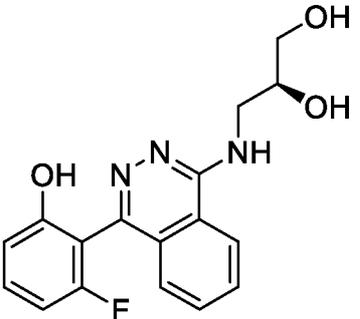
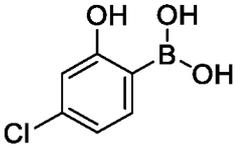
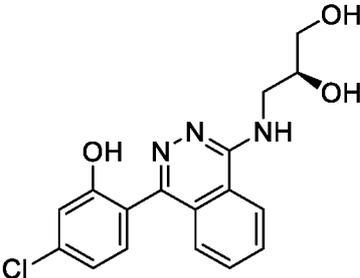
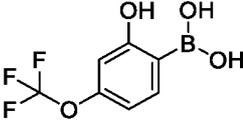
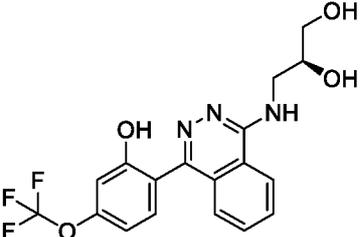


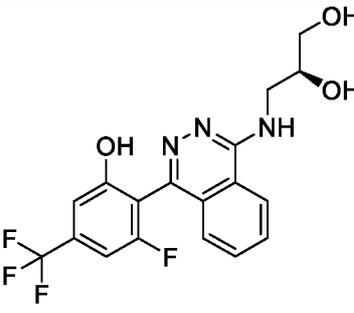
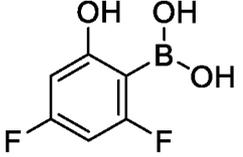
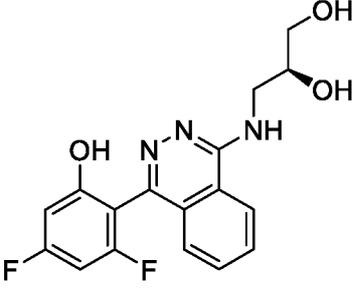
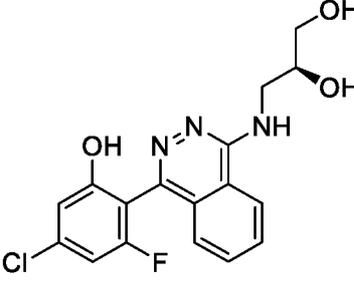
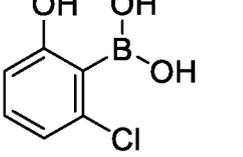
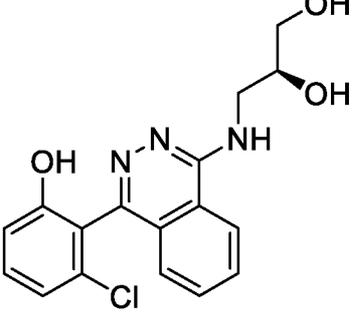
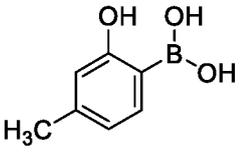
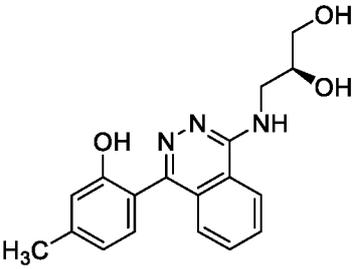
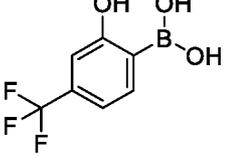
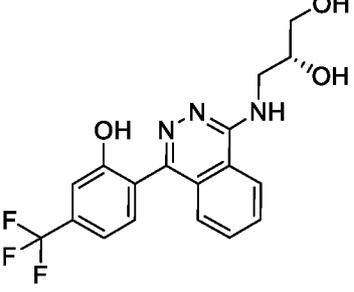
К суспензии промежуточного соединения 18 (112 г, 267 ммоль) в  $\text{AcOH}$  (240 мл) добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (80 мл), и смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Смесь охлаждали до к. т. и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель;  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-90/10-80/20$ ) с получением указанного в заголовке соединения (65,3 г, 57%) в виде бесцветного твердого вещества. Остаток (65,3 г+7,51 г (остаток из предыдущей партии)) растирали в порошок с  $\text{MeOH}$  и фильтровали. К полученному твердому веществу добавляли  $\text{EtOH}$ , и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (62,7 г, 86%) в виде бесцветного твердого вещества. MS(ESI): масса/заряд 380,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,39 – 3,49 (m, 2H), 3,51 – 3,61 (m, 1H), 3,70 – 3,80 (m, 1H), 3,82 – 3,91 (m, 1H), 4,80 – 4,90 (m, 1H), 5,21 – 5,29 (m, 1H), 7,26 – 7,32 (m, 2H), 7,43 – 7,48 (m, 1H), 7,49 – 7,54 (m, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,77 – 7,83 (m, 1H), 7,85 – 7,92 (m, 1H), 8,32 – 8,41 (m, 1H), 10,37 (br s, 1H).

Примеры 2-11 в таблице 1 ниже синтезировали из промежуточного соединения 17 с использованием указанных ниже бороновых кислот по аналогии с процедурой для примера

1. Пример 12 синтезировали с использованием *R*-энантиомера промежуточного соединения 17 по аналогии с получением примера 1.

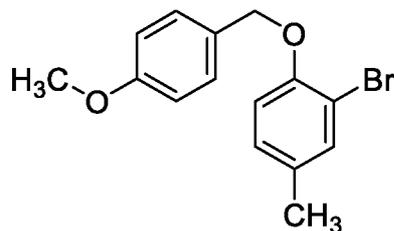
Таблица 1

№ примера	Название	Бороновая кислота	Продукт
2	(2 <i>S</i> )-3-[[4-(4-хлор-3-фтор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол		
3	(2 <i>S</i> )-3-[[4-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол		
4	(2 <i>S</i> )-3-[[4-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол		
5	(2 <i>S</i> )-3-[[4-(4-хлор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол		
6	(2 <i>S</i> )-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол		

7	(2S)-3-[[4-[2-фтор-6-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол	Промежуточное соединение 10	
8	(2S)-3-[[4-(2,4-дифтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол		
9	(2S)-3-[[4-(4-хлор-2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол	Промежуточное соединение 11	
10	(2S)-3-[[4-(2-хлор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол		
11	(2S)-3-[[4-(2-гидрокси-4-метилфенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол		
12	(2R)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол		

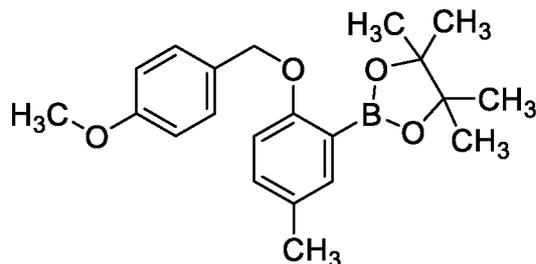
**Пример 13**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 19:** 2-бром-1-[(4-метоксифенил)метокси]-4-метилбензол



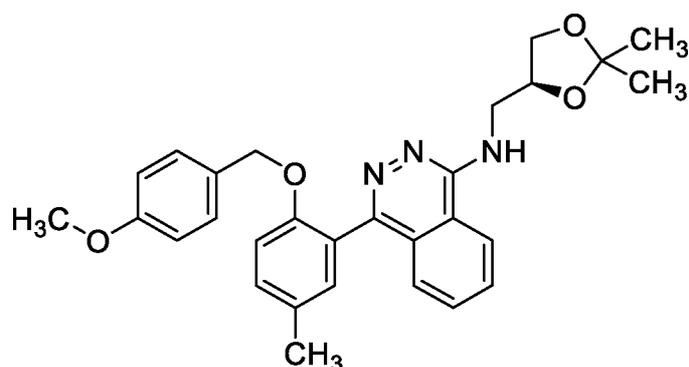
К суспензии 2-бром-4-метилфенола (1,0 г, 5,3 ммоль) и  $K_2CO_3$  (2,2 г, 16 ммоль) в DMF (9 мл) добавляли PMBCl (1,0 г, 6,4 ммоль) при к. т., и смесь перемешивали при к. т. в течение 4 д. Реакционную смесь выливали в  $H_2O$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью  $H_2O$  и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель для нормальной фазы; гексан/EtOAc = 95/5–80/20) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, колич.) в виде бесцветного масла. MS(ESI): не выявлено.

**Стадия 2. Промежуточное соединение 20:** 2-[2-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



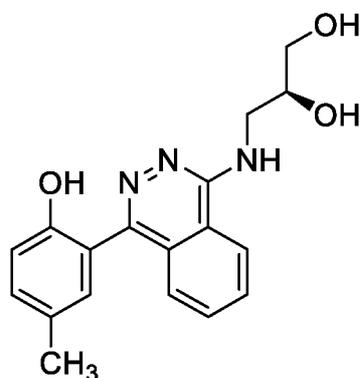
К суспензии промежуточного соединения 19 (1,7 г, 5,5 ммоль), NaOAc (1,1 г, 11 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (1,7 г, 6,7 ммоль) в 1,4-диоксане (14 мл) добавляли  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  (0,45 г, 0,55 ммоль), и смесь нагревали до  $100^\circ C$  и перемешивали в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к. т., выливали в  $H_2O$  и фильтровали через Celite<sup>®</sup>. Растворитель экстрагировали с помощью EtOAc и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель; гексан/EtOAc = 100/0–80/20) с получением указанного в заголовке соединения (1,73 г, 88%) в виде желтого масла. MS(ESI): масса/заряд 355,0  $[M+H]^+$ .

**Стадия 3. Промежуточное соединение 21:** N-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метил]-4-[2-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилфенил]фталазин-1-амин



К суспензии промежуточного соединения 20 (271 мг, 0,766 ммоль), промежуточного соединения 17 (150 мг, 0,511 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (162 мг, 1,53 ммоль) в 1,4-диоксане (2,6 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл) добавляли SPhos Pd G3 (40 мг, 0,051 ммоль). Флакон герметично закрывали, и реакцию проводили при  $120^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь выливали в рассол и экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель;  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-93/7$ ). Собранные фракции дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии (NH-силикагель;  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-90/10$ ) с получением указанного в заголовке соединения (182 мг, 73%) в виде желтого аморфного вещества. MS(ESI): масса/заряд 484,4  $[\text{M}-\text{H}]^-$

**Стадия 4. Пример 13:** (2S)-3-[[4-(2-гидрокси-5-метилфенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол

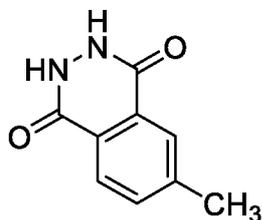


К суспензии промежуточного соединения 21 (180 мг) в MeOH (1 мл) добавляли 2 М HCl в 1,4-диоксане (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель; от 100/0 до 85/15) и обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 с использованием градиента 20-50% MeCN в  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (10 мМ, водн.) в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 46%) в виде бледно-желтого аморфного вещества. MS(ESI): масса/заряд 326,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,27 (s, 3H), 3,39 – 3,47 (m, 2H), 3,50 – 3,60 (m, 1H), 3,68 – 3,77 (m, 1H), 3,80 – 3,89 (m, 1H), 4,84 – 4,91 (m, 1H), 5,30 – 5,38 (m, 1H), 6,85

– 6,90 (m, 1H), 6,95 – 7,16 (m, 2H), 7,48 – 7,59 (m, 2H), 7,75 – 7,90 (m, 2H), 8,30 – 8,35 (m, 1H), 9,30 – 9,45 (m, 1H).

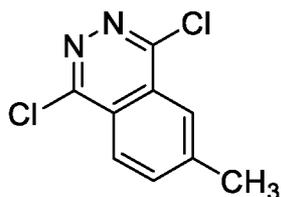
### **Пример 14 и пример 15**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 22:** 6-метил-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион



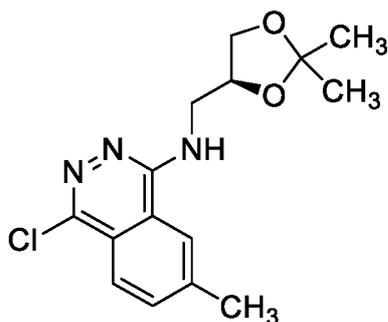
К раствору 5-метилизобензофуран-1,3-диона (5,0 г, 31 ммоль) в AcOH (15 мл) добавляли моногидрат гидразина (4,9 мл, 0,10 моль) при к. т., и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и нагревали до 110°C. Через 1 ч. смесь охлаждали до к. т., и к смеси добавляли IPE и EtOH. Осадок фильтровали и выливали в H<sub>2</sub>O. Осадок фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (4,97 г, 91%) в виде бесцветного порошка. MS(ESI): масса/заряд 177,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Промежуточное соединение 23:** 1,4-дихлор-6-метилфталазин

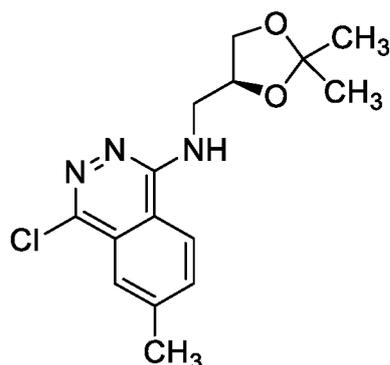


К раствору промежуточного соединения 22 (4,97 г, 28,2 ммоль) в толуоле (1,0 мл) и пиридине (4,5 мл) добавляли фосфорилтрихлорид (13,2 мл) при к. т., и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к. т. и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь выливали в H<sub>2</sub>O при 0°C и перемешивали при к. т. Осадок фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (5,10 г, 83%) в виде бледно-желтого порошка. MS(ESI): масса/заряд 213,1/215,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3. Промежуточное соединение 24:** 4-хлор-N-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метил]-7-метилфталазин-1-амин

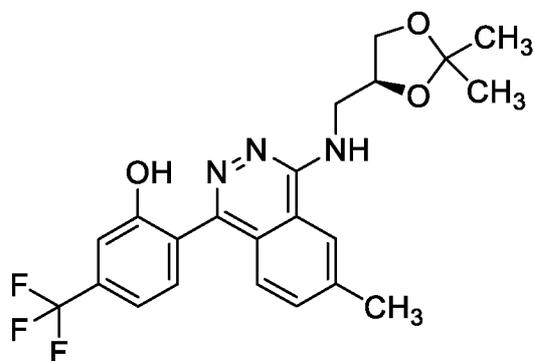


**и промежуточное соединение 25:** 4-хлор-N-[[*(4S)*-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метил]-6-метилфталазин-1-амин

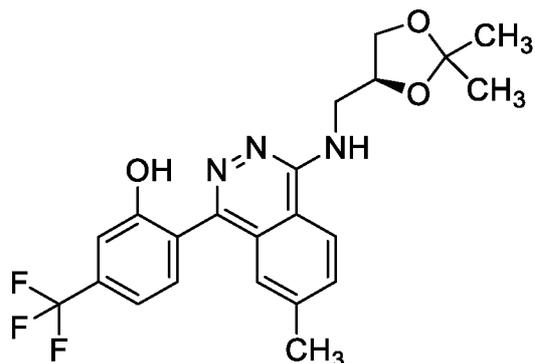


К раствору промежуточного соединения 23 (2,10 г, 9,86 ммоль) в безводном NMP (10 мл) добавляли DIPEA (4,11 мл, 29,6 ммоль) и (*S*)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанамин (1,40 г, 10,7 ммоль) при к. т., и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и выливали в H<sub>2</sub>O. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, и органический слой выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан/EtOAc = 100/0–20/80) с получением смеси 1:1 промежуточных соединений 22 и 23 (0,898 г, 30%) в виде бледно-желтого аморфного вещества. MS(ESI): масса/заряд 308,1/310,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Стадия 4. Промежуточное соединение 26:** 2-[4-[[*(4S)*-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метиламино]-6-метилфталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол

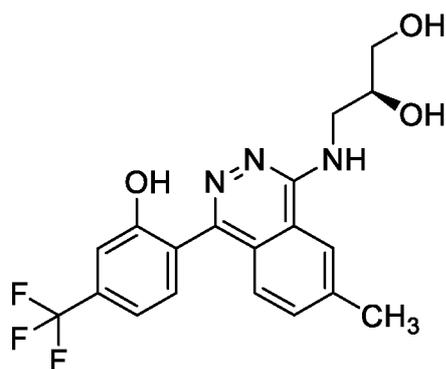


**и промежуточное соединение 27:** 2-[4-[[*(4S)*-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метиламино]-7-метилфталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол

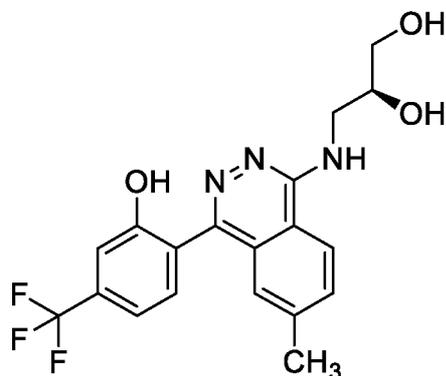


К суспензии смеси 1:1 промежуточного соединения 24 и промежуточного соединения 25 (400 мг, 1,30 ммоль), (2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (401 мг, 1,95 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (413 мг, 3,90 ммоль) в 1,4-диоксане (3,2 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) добавляли SPhos Pd G3 (101 мг, 0,130 ммоль). Флакон герметично закрывали, и реакцию проводили при  $120^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-95/5$ ). Собранные фракции дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (NH-силикагель,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-95/5$ ) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 32%) в виде желтого аморфного вещества. Выделенный материал характеризовался соотношением 1:1 6-метил/7-метил. MS(ESI): масса/заряд 434,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 5. Пример 14:** (2S)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-7-метилфталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол



**и пример 15:** (2S)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-6-метилфталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диол



К суспензии смеси 1:1 промежуточного соединения 26 и промежуточного соединения 27 (179 мг, 0,41 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (1 мл) добавляли 2 М  $\text{HCl}$  в 1,4-диоксане (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель для нормальной фазы;  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-80/20$ ) с получением примера 14

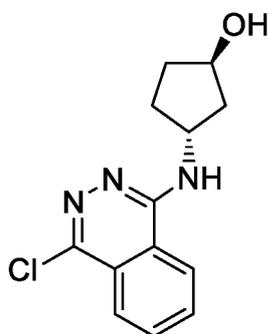
(24 мг, 15%) в виде бледно-желтого аморфного вещества и примера 15 (64 мг, 39%) в виде бледно-желтого аморфного вещества.

Пример 14:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,47 (s, 3H), 3,38 – 3,78 (m, 4H), 3,85 – 3,93 (m, 1H), 7,29 – 7,37 (m, 3H), 7,52 – 7,57 (m, 1H), 7,80 – 7,91 (m, 1H), 8,45 – 8,60 (m, 1H). MS(ESI): масса/заряд 394,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 15:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,47 (s, 3H), 3,41 – 3,52 (m, 2H), 3,57 – 3,68 (m, 1H), 3,72 – 3,81 (m, 1H), 3,87 – 3,93 (m, 1H), 7,30 – 7,36 (m, 2H), 7,37 – 7,42 (m, 1H), 7,52 – 7,56 (m, 1H), 7,82 – 7,88 (m, 1H), 8,60 – 8,67 (m, 1H). MS(ESI): масса/заряд 394,1 [M+H]<sup>+</sup>.

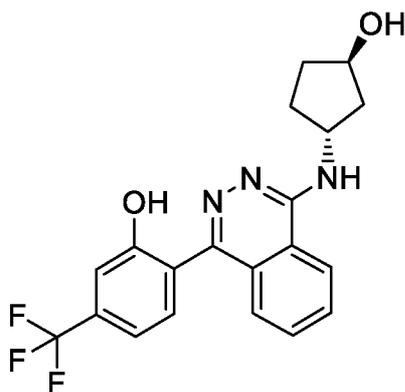
### **Пример 16**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 28:** (1R,3R)-3-[(4-хлорфталазин-1-ил)амино]циклопентанол



К раствору 1,4-дихлорфталазина (1,40 г, 7,0 ммоль) в NMP (9 мл) добавляли гидрохлорид (1R,3R)-3-аминоциклопентанола (0,97 г, 7,0 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (6,1 мл, 35 ммоль, 5,0 экв.) при к. т., и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью CHCl<sub>3</sub>. Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 100:0–90:10) с получением указанного в заголовке соединения (1,37 г, 74%) в виде коричневого порошка. MS(ESI): масса/заряд 264,1/266,1 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,52 – 1,54 (m, 1H), 1,57 – 1,67 (m, 1H), 1,70 – 1,80 (m, 1H), 1,81 – 1,91 (m, 1H), 2,10 – 2,20 (m, 1H), 2,34 – 2,42 (m, 1H), 2,48 – 2,58 (m, 1H), 4,48 – 4,55 (m, 1H), 4,83 – 4,92 (m, 1H), 5,00 – 5,07 (m, 1H), 7,72 – 7,75 (m, 1H), 7,82 – 7,89 (m, 2H), 8,17 – 8,20 (m, 1H).

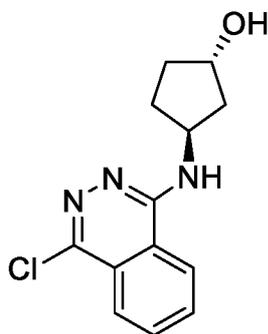
**Стадия 2. Пример 16:** 2-[4-[[[(1R,3R)-3-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол



К раствору промежуточного соединения 28 (400 мг, 27,0 ммоль, 1,1 экв.) и [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (310 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в DME (5,0 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (124 мг, 0,15 ммоль, 0,1 экв.) и 2 М водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,3 мл, 3,0 экв.) при к. т. Смесь нагревали при  $85^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли  $\text{H}_2\text{O}$ , затем смесь экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$  (3 раза). Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (NH-силикагель,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100:0-80:20$ ). Собранные фракции дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100:0-90:10$ ) с получением указанного в заголовке соединения (217 мг, 37%) в виде желтого порошка. MS(ESI): масса/заряд 390,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,51–1,68 (m, 2H), 1,80–1,88 (m, 1H), 1,96–2,10 (m, 2H), 2,21–2,31 (m, 1H), 4,27–4,35 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,77–4,88 (m, 1H), 7,22–7,30 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,84 (td, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,0–10,6 (m, 1H).

### **Пример 17**

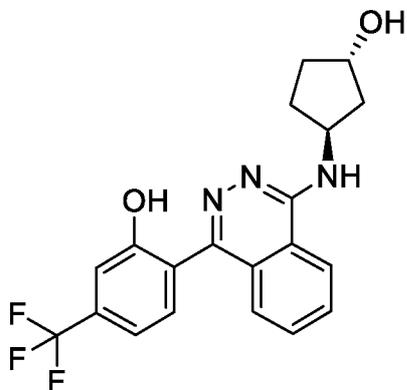
**Стадия 1. Промежуточное соединение 29:** (1S,3S)-3-[(4-хлорфталазин-1-ил)амино]циклопентанол



Указанное в заголовке соединение получали с помощью такой же процедуры, как для промежуточного соединения 28, с использованием гидрохлорида (1S,3S)-3-аминоциклопентанола в качестве исходного материала. Соединение выделяли в виде коричневого твердого вещества. MS(ESI): масса/заряд 264,1/266,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50–1,54 (m, 1H), 1,57–1,66 (m, 1H), 1,70–1,80 (m, 1H), 1,81–1,91 (m,

1H), 2,10 – 2,20 (m, 1H), 2,34 – 2,42 (m, 1H), 2,48 – 2,58 (m, 1H), 4,48 – 4,55 (m, 1H), 4,83 – 4,92 (m, 1H), 5,00 – 5,07 (m, 1H), 7,72 – 7,75 (m, 1H), 7,82 – 7,89 (m, 2H), 8,17 – 8,20 (m, 1H).

**Стадия 2. Пример 17:** 2-[4-[[[(1S,3S)-3-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол

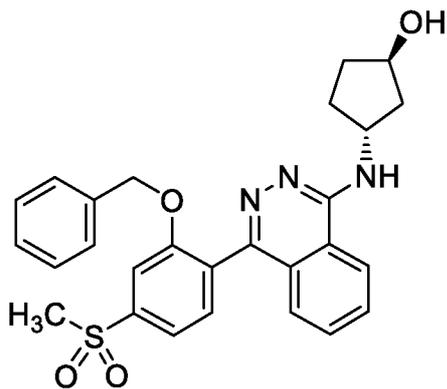


Указанное в заголовке соединение получали с помощью такой же процедуры, как для примера 16, с использованием промежуточного соединения 29 в качестве исходного материала. Соединение выделяли в виде коричневого твердого вещества.

MS(ESI): масса/заряд 390,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,50 – 1,69 (m, 2H), 1,80 – 1,89 (m, 1H), 1,94 – 2,12 (m, 2H), 2,21 – 2,31 (m, 1H), 4,26 – 4,36 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,77 – 4,88 (m, 1H), 7,23 – 7,33 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,84 (td, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,0 – 10,6 (m, 1H).

### **Пример 18**

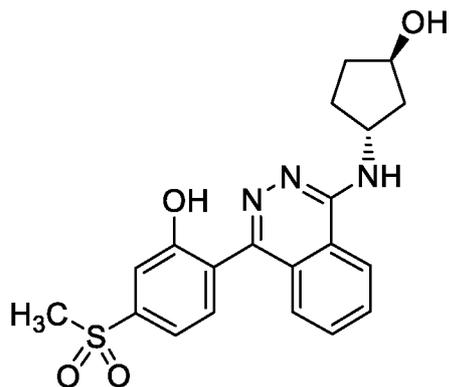
**Стадия 1. Промежуточное соединение 30:** (1R,3R)-3-[[4-(2-бензилокси-4-метилсульфонилфенил)фталазин-1-ил]амино]циклопентанол



К раствору промежуточного соединения 28 (70 мг, 0,265 ммоль, 1,0 экв.) и промежуточного соединения 15 (104 мг, 0,268 ммоль, 1,0 экв.) в DME (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 мг, 0,0265 ммоль, 0,1 экв.) и 2 М водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8 мл, 3,0 экв.) при к. т. Смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли H<sub>2</sub>O, затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали in vacuo. Остаток очищали

с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc/MeOH = 100:0–93:7) с получением указанного в заголовке соединения (34,3 мг, 26%) в виде оранжевого твердого вещества. MS(ESI): масса/заряд 490,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,83 (m, 1H), 1,85 – 1,98 (m, 1H), 2,12 – 2,15 (m, 1H), 2,53 – 2,63 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,51 – 4,58 (m, 1H), 4,95 – 5,05 (m, 1H), 5,05 – 5,18 (m, 3H), 6,97 – 7,03 (m, 2H), 7,13 – 7,20 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,65 – 7,72 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,76 – 7,79 (m, 2H).

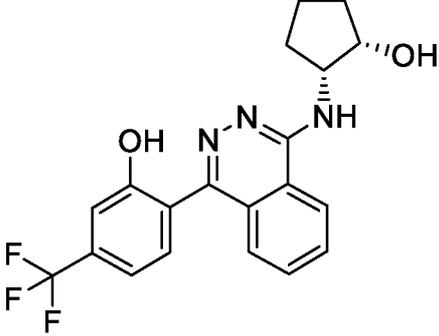
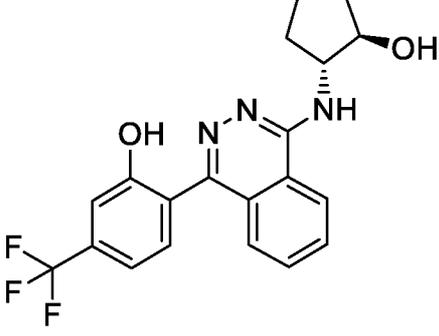
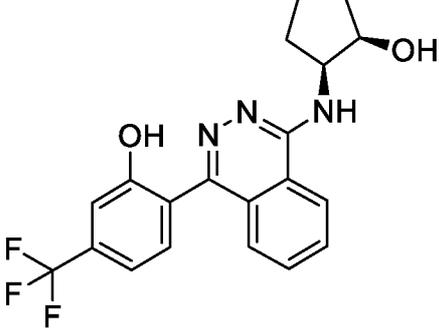
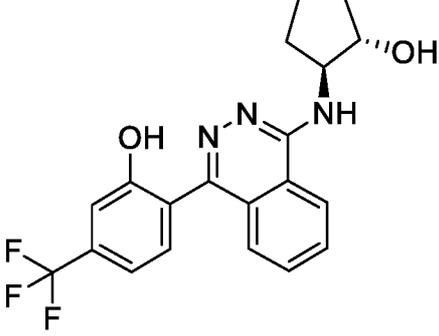
**Стадия 2. Пример 18:** 2-[4-[[(1R,3R)-3-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-метилсульфонилфенол

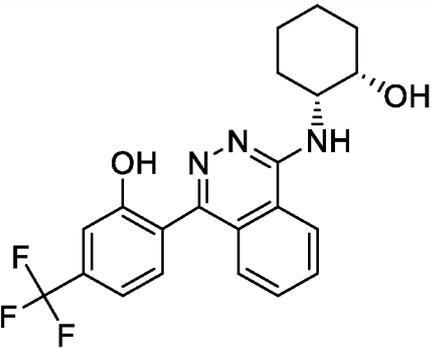
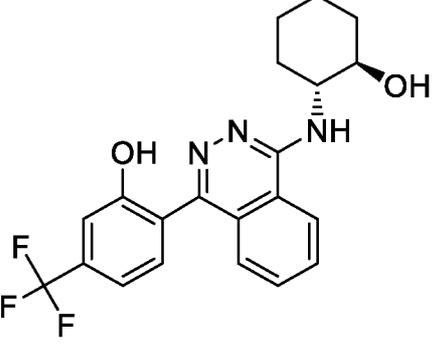
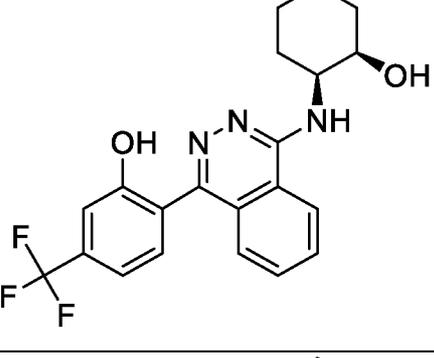
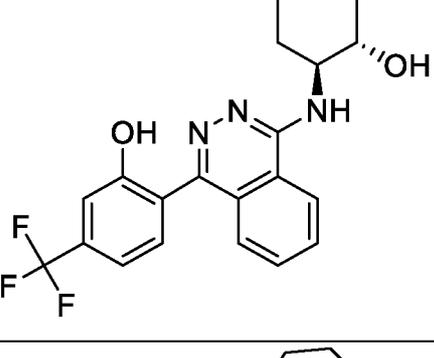
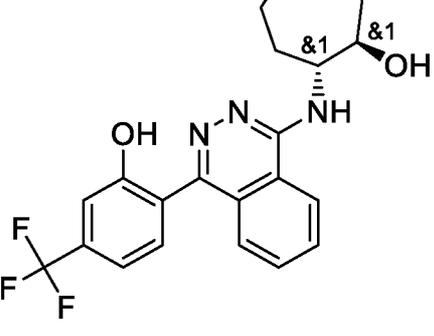


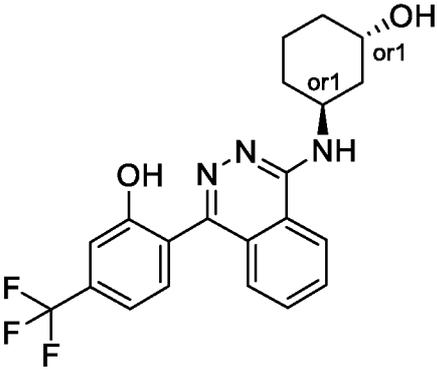
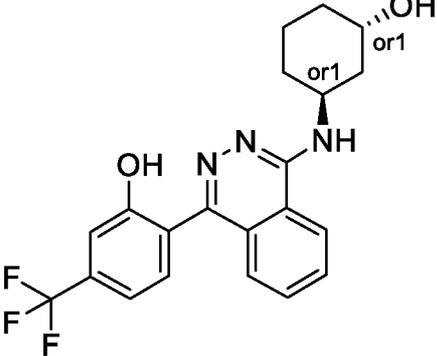
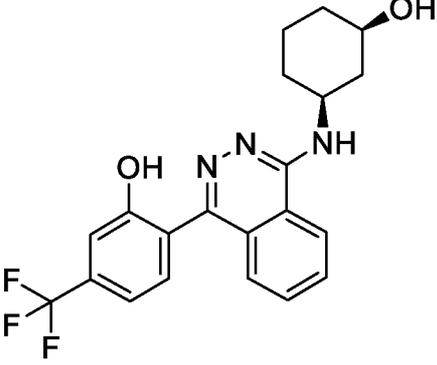
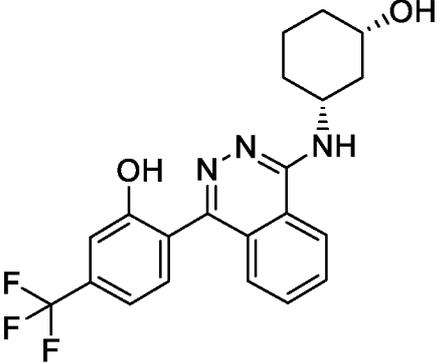
К раствору промежуточного соединения 30 (34,3 мг, 0,070 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (2 мл) добавляли Pd/C (26,0 мг, влажность 5%) в атмосфере азота. Затем азот заменяли на 1 атм. водорода, и реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч. при к. т. Смесь фильтровали через прокладку из Celite<sup>®</sup>. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиента 5–10% MeOH в EtOAc в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (24,7 мг, 88%) в виде желтоватого порошка. MS(ESI): масса/заряд 400,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,50 – 1,69 (m, 2H), 1,80 – 1,89 (m, 1H), 1,95 – 2,10 (m, 2H), 2,21 – 2,31 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 4,27 – 4,33 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,78 – 4,90 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,47 – 7,52 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,77 (td, 1H), 7,85 (td, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,2 – 10,7 (m, 1H).

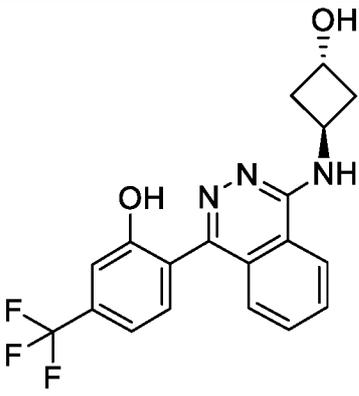
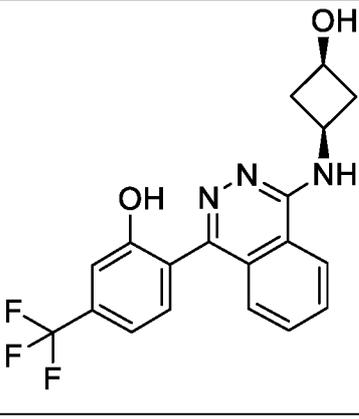
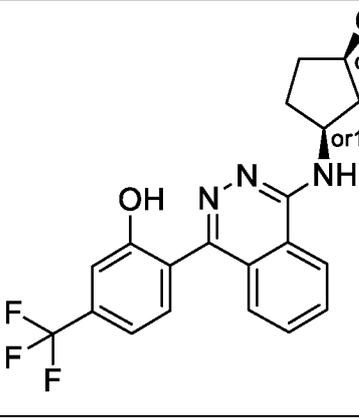
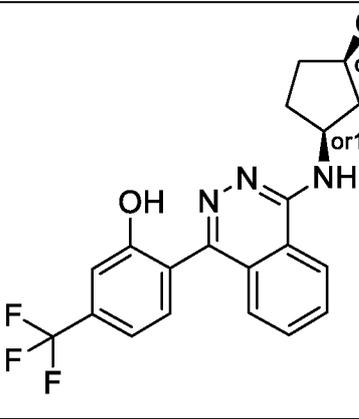
Все из **примеров 19–37** в таблице 2 получали аналогично процедуре для **примера 17** с использованием подходящего аминспирта.

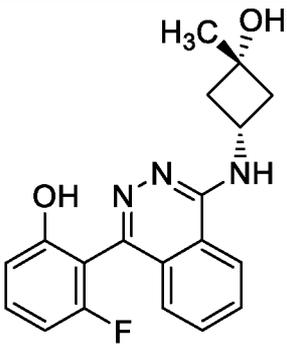
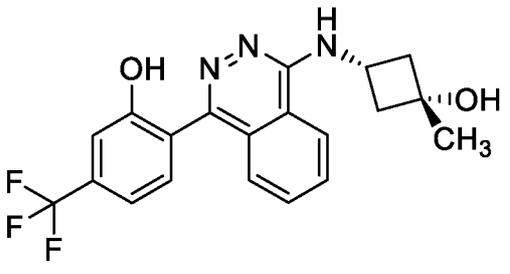
Таблица 2

№ примера	Название	Продукт
19	2-[4-[[[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол	
20	2-[4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол	
21	2-[4-[[[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол	
22	2-[4-[[[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол	

23	2-[4-[[ <i>(1R,2S)</i> -2-гидроксициклогексил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол	
24	2-[4-[[ <i>(1R,2R)</i> -2-гидроксициклогексил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол	
25	2-[4-[[ <i>(1S,2R)</i> -2-гидроксициклогексил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол	
26	2-[4-[[ <i>(1S,2S)</i> -2-гидроксициклогексил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол	
27	Рац-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]циклогептанол	

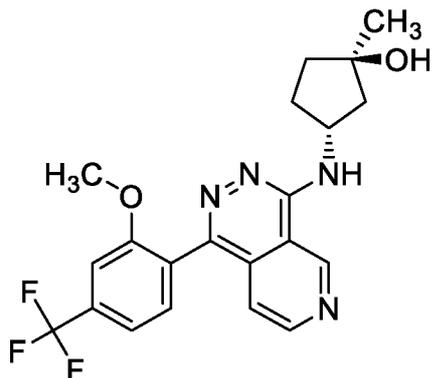
28	<p>Отн-2-(4-(((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол (Противоположный энантиомер по отношению к примеру 29, абсолютная конфигурация неизвестна)</p>	
29	<p>Отн-2-(4-(((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол (Противоположный энантиомер по отношению к примеру 28, абсолютная конфигурация неизвестна)</p>	
30	<p>2-[4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол</p>	
31	<p>2-[4-(((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)амино)фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол</p>	

32	2-(4-(((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)амино)фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол	
33	2-(4-(((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)амино)фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол	
34	Отн-2-(4-(((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол (Противоположный энантиомер по отношению к примеру 35, абсолютная конфигурация неизвестна)	
35	Отн-2-(4-(((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол (Противоположный энантиомер по отношению к примеру 34, абсолютная конфигурация неизвестна)	

36	3-Фтор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)фталазин-1-ил)фенол	
37	2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол	

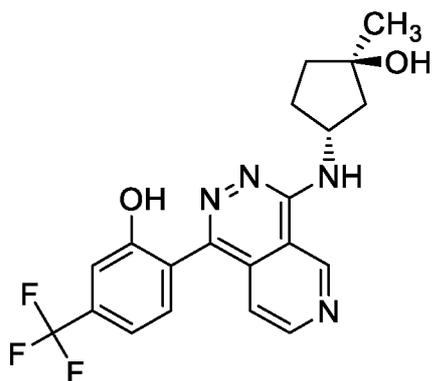
### Пример 38

**Стадия 1. Промежуточное соединение 31:** (1R,3R)-3-[[1-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]-1-метилциклопентанол



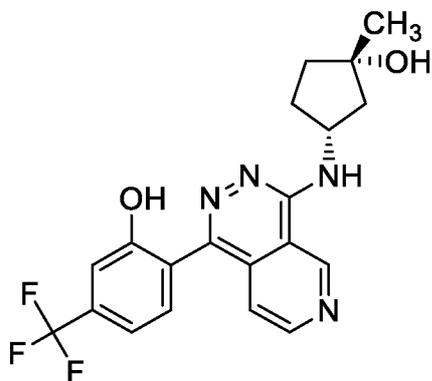
К раствору промежуточного соединения 5 (149,8 мг, 0,70 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) добавляли TFA (1,0 мл, 13,1 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали в течение 40 мин. при к. т., и реакционную смесь концентрировали. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. К раствору остатка в MeCN (1,2 мл) добавляли TEA (0,49 мл, 3,50 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин. при к. т. К смеси добавляли промежуточное соединение 1 (199,3 мг, 0,59 ммоль), и флакон герметично закрывали. Реакцию проводили при  $130^\circ\text{C}$  в течение 2,5 ч. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на NH-силикагеле с использованием градиента 0–10% MeOH в EtOAc в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (195 мг, 74%) в виде коричневого порошка. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 419,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 3H), 1,67 – 1,80 (m, 2H), 1,83 – 2,02 (m, 2H), 2,52 – 2,72 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,99 – 5,15 (m, 1H), 5,50 (br d, 1H), 7,23 – 7,29 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,32 (s, 1H).

**Стадия 2. Пример 38:** 2-[4-[[*(1R,3R)*-3-гидрокси-3-метилциклопентил]амино]пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол



К раствору промежуточного соединения 31 (195 мг, 0,44 ммоль) в 2,4,6-триметилпиридине (5 мл) добавляли LiI (626,9 мг, 4,68 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали в течение 4 ч. при 160°C в темноте. Реакционную смесь охлаждали до к. т., и добавляли H<sub>2</sub>O. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на NH с использованием градиента 10–30% MeOH в EtOAc в качестве подвижной фазы с получением красного смолистого вещества. Полученное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиента 0–20% MeOH в EtOAc в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (102,6 мг, 56%) в виде желтого порошка. MS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup> 405,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,33 (s, 3H), 1,64 – 1,86 (m, 4H), 2,22 (dd, 1H), 2,28 – 2,41 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,86 – 5,01 (m, 1H), 7,24 – 7,30 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,78 (d, 1H), 10,44 (br s, 1H).

**Пример 39:** 2-[4-[[*(1R,3S)*-3-гидрокси-3-метилциклопентил]амино]пиридо[3,4-*d*]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол

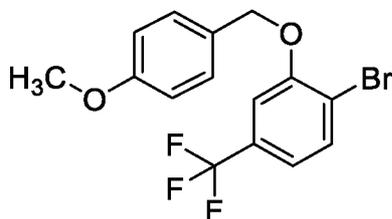


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 38 с использованием промежуточного соединения 4 вместо промежуточного соединения 5. MS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup> 405,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (s, 3H), 1,51 – 1,67 (m, 1H),

1,74 – 1,91 (m, 2H), 1,93 – 2,08 (m, 1H), 2,10 – 2,25 (m, 2H), 4,59 – 4,80 (m, 2H), 7,22 – 7,36 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,90 (br d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,78 (s, 1H).

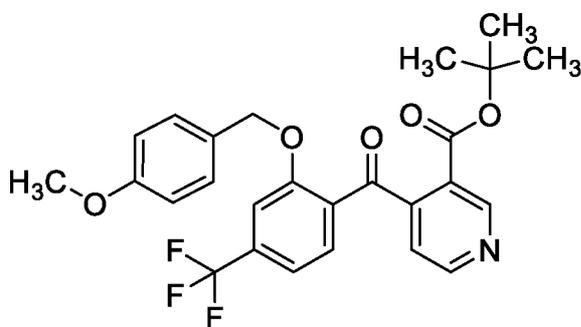
#### **Пример 40**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 32:** 1-бром-2-((4-метоксибензил)окси)-4-(трифторметил)бензол



2-Бром-5-(трифторметил)фенол (3,0 г, 12,45 ммоль) и 1-(бромметил)-4-метоксибензол (2,53 г, 12,57 ммоль) растворяли в MeCN (30 мл), и добавляли карбонат калия (1,892 г, 13,69 ммоль) одной порцией (экзотермический эффект отсутствует или очень слаб). Реакционная смесь становилась желтой. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакция завершалась через 16 ч. в соответствии с ЯМР. Добавляли воду и EtOAc, и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенный органический экстракт промывали рассолом и выпаривали. Это давало бледно-оранжевое масло, которое не кристаллизовалось из IPA (примерно 15 мл). Вместо этого масло очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 20/1 смесь гептан/EtOAc в качестве элюента) с получением 3,58 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при отстаивании. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,76 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,95 – 7,00 (m, 2H), 7,22 – 7,28 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,80 – 7,86 (m, 1H).

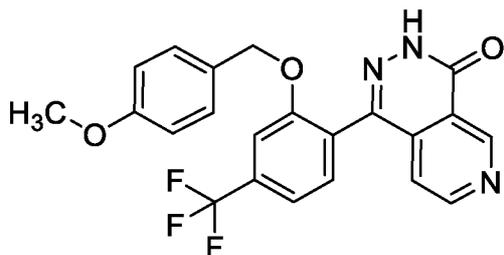
**Стадия 2. Промежуточное соединение 33:** трет-бутил-4-[2-[(4-метоксифенил)метокси]-4-(трифторметил)бензоил]пиридин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение 8 (7,0 г, 29,6 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . В другой колбе промежуточное соединение 32 (10,7 г, 29,6 ммоль) растворяли в THF (50 мл), и добавляли n-BuLi (19,4 мл, 31,1 ммоль, 1,6 М в гексанах) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Светло-желтый раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 секунд перед добавлением по

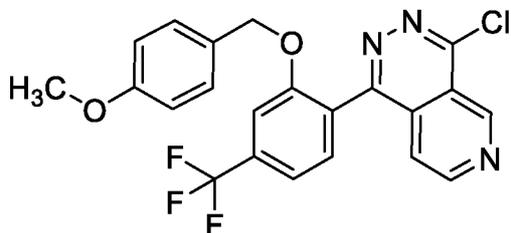
каплям через канюлю к первому раствору. Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин., затем добавляли  $\text{AcOH}$  (1,9 мл в 100 мл воды) с последующим добавлением  $\text{EtOAc}$ . Реакционной смеси позволяли достичь к. т., и две фазы разделяли. Органический экстракт промывали водой и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (14,4 г, колич.) в виде оранжевого масла. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}+\text{H}]^+$  488,3.

**Стадия 3. Промежуточное соединение 34:** 1-[2-[(4-метоксифенил)метокси]-4-(трифторметил)фенил]-3H-пиrido[3,4-d]пиридазин-4-он



Промежуточное соединение 33 (41,4 г, 84,9 ммоль) растворяли в THF (300 мл), добавляли моногидрат гидразина (21,1 мл, 340 ммоль, 50% в воде), и реакционную смесь перемешивали при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч. Добавляли воду (100 мл), и смесь перемешивали при к. т. перед тем, как ее выливали в воду (600 мл). Твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью воды и МТВЕ. Продукт суспендировали в  $\text{EtOAc}$  (1 л) при нагревании с обратным холодильником, охлаждали до к. т. и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (17,3 г, 48%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}+\text{H}]^+$  428,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,68 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 13,23 (s, 1H).

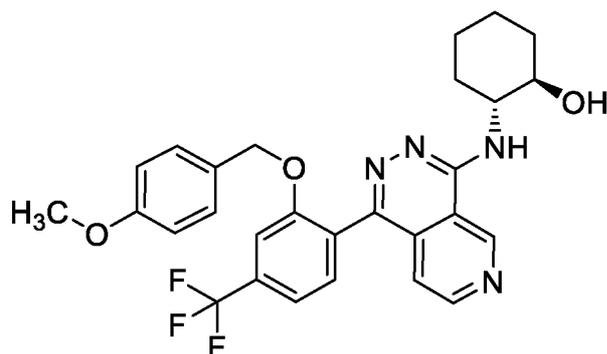
**Стадия 4. Промежуточное соединение 35:** 4-хлор-1-[2-[(4-метоксифенил)метокси]-4-(трифторметил)фенил]пиrido[3,4-d]пиридазин



Промежуточное соединение 34 (6,0 г, 14,0 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (55 мл). Добавляли пиридин (9,9 мл, 122 ммоль) и фосфорилтрихлорид (4,6 мл, 48,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 19 ч. Смесь охлаждали до к. т. и затем добавляли к цитрату тринатрия (180 мл, водн., 1 М). Осажденный продукт отфильтровывали, промывали водой (2 x 50 мл) и высушивали под вакуумом с получением

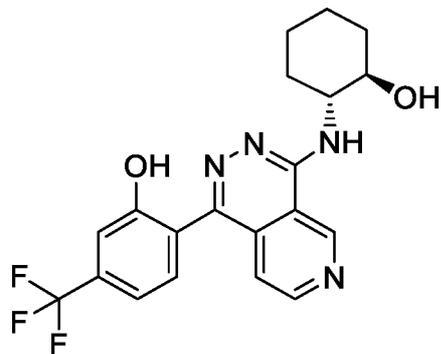
желтовато-коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество суспендировали в MeCN (80 мл) и нагревали до 80°C до растворения. Смесь охлаждали до к. т., и образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали с помощью MeCN (2 x 15 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (2,57 г, 41%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup> 446,3. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,66 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 9,10 (d, 1H), 9,69 – 9,82 (m, 1H).

**Стадия 5. Промежуточное соединение 36:** (1R,2R)-2-[[1-[2-[(4-метоксифенил)метокси]-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]циклогексанол



Промежуточное соединение 35 (2,6 г, 5,7 ммоль), (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ол (1,1 г, 9,2 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (2,4 г, 28,7 ммоль) смешивали в IPA (22 мл) и перемешивали при 80°C в течение 3 д. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и перемешивали до к. т. в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали под вакуумом при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, 96%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup> 535,6. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (s, 4H), 1,69 (d, 2H), 1,97 (d, 1H), 2,12 (s, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,19 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,74 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,76 (s, 1H).

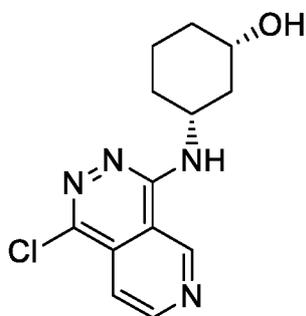
**Стадия 6. Пример 40:** 2-(4-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол



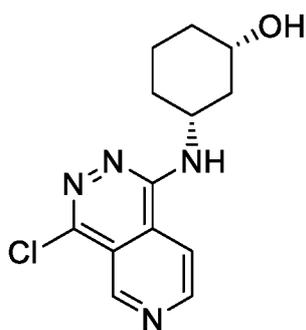
Промежуточное соединение 36 (2,9 г, 5,5 ммоль) суспендировали в абсолютном EtOH (99,5%, 7 мл), добавляли HCl (4 М в 1,4-диоксане, 20,7 мл, 82,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь добавляли по каплям к Et<sub>2</sub>O (150 мл) при перемешивании с получением осадка, который отфильтровывали, промывали с помощью Et<sub>2</sub>O и высушивали с получением светло-желтого твердого вещества (соли HCl). Твердое вещество суспендировали в воде (50 мл), делали основным (pH = 9) с помощью насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью DCM:MeOH = 9:1 (несколько раз). Объединенные органические экстракты фильтровали через разделитель фаз и выпаривали с получением 1,85 г оранжевого полутвердого вещества. Данное неочищенное вещество растворяли в MeCN (20 мл) и IPA (0,5 мл) при 70°C, охлаждали до к. т., фильтровали, промывали с помощью MeCN и высушивали под вакуумом при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г, 56%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup> 405,3. HRMS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup> рассчитанное для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 405,1538, обнаруженное: 405,1538. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 – 1,41 (m, 4H), 1,72 (d, 2H), 1,99 (d, 1H), 2,13 (s, 1H), 3,56 – 3,69 (m, 1H), 4,17 – 4,28 (m, 1H), 7,24 – 7,36 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).

#### **Пример 41**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 37:** (1S,3R)-3-[(1-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексанол



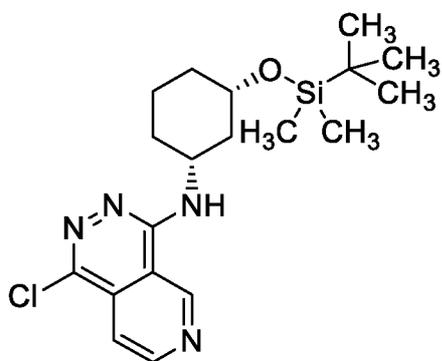
и **промежуточное соединение 38:** (1S,3R)-3-[(4-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексанол



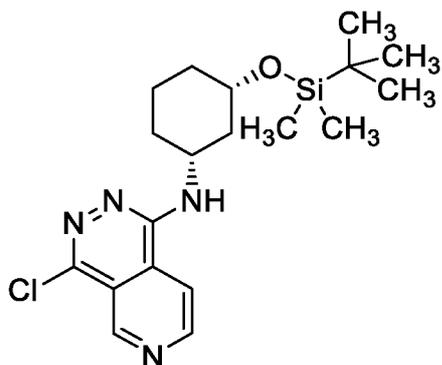
К суспензии гидрохлорида (1S,3R)-3-аминоциклогексанола (0,93 г, 6,1 ммоль, 1,1 экв.) в NMP (12 мл, 0,5 М) добавляли 1,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиридазин (1,1 г, 5,7 ммоль,

1,0 экв.) и DIPEA (4,0 мл, 23 ммоль, 4,1 экв.) при к. т. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гексан/EtOAc = 50:50) с получением смеси указанных в заголовке соединений (промежуточное соединение 37/промежуточное соединение 38 = 7:3, 2,1 г, 89%) в виде желтой карамельной массы. MS(ESI): масса/заряд 279,1/281,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,4 – 1,5 (m, 1H), 1,6 – 1,7 (m, 1H), 2,1 – 1,8 (m, 6H), 2,18 (br s, 2H), 4,19 (br s, 1H), 4,5 – 4,6 (m, 0,3H), 4,6 – 4,7 (m, 0,7H), 6,5 – 6,7 (m, 0,3H), 6,9 – 7,1 (m, 0,7H), 7,55 (dd, 0,3H), 7,87 (dd, 0,7H), 8,99 (d, 0,3H), 9,00 (d, 0,7H), 9,28 (d, 0,7H), 9,52 (d, 0,3H).

**Стадия 2. Промежуточное соединение 39:** N-[(1R,3S)-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклогексил]-1-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин



и **промежуточное соединение 40:** N-[(1R,3S)-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклогексил]-4-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-1-амин



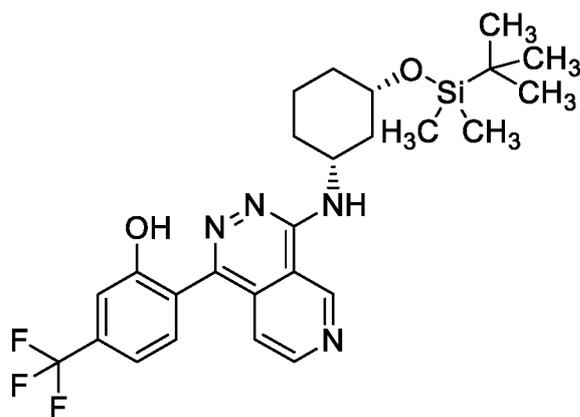
К раствору смеси промежуточного соединения 37 и промежуточного соединения 38 из предыдущей стадии (1,7 г, 4,1 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (25 мл) добавляли имидазол (0,34 г, 5,0 ммоль, 1,2 экв.), трет-бутилдиметилсилилхлорид (0,68 мг, 4,5 ммоль, 1,1 экв.) и DMAP (0,16 мг, 1,3 ммоль, 0,3 экв.) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 22 ч. при к. т. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл, 2 раза). Органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O (20 мл, 3 раза) и рассола, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гексан/EtOAc = 70:30) с получением

промежуточного соединения 39 (798 мг, 50%) в виде бледно-желтого аморфного вещества и промежуточного соединения 40 (176 мг, 11%) в виде бледно-желтого порошка.

**Промежуточное соединение 39:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,18 (s, 3H), 0,21 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,4 – 1,5 (m, 1H), 1,6 – 1,8 (m, 3H), 1,8 – 2,0 (m, 3H), 2,0 – 2,1 (m, 1H), 4,1 – 4,2 (m, 1H), 4,6 – 4,7 (m, 1H), 7,00 (br s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 9,01 (d, 1H), 9,24 (s, 1H). MS(ESI): масса/заряд 393,2/395,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

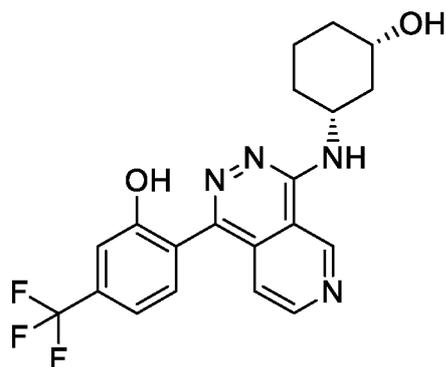
**Промежуточное соединение 40:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,16 (s, 3H), 0,19 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,39 – 1,50 (m, 1H), 1,51 – 1,96 (m, 6H), 1,99 – 2,09 (m, 1H), 4,11 – 4,20 (m, 1H), 4,61 – 4,70 (m, 1H), 6,65 (br s, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,98 (d, 1H) 9,53 (s, 1H). MS(ESI): масса/заряд 393,2/395,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 3. Промежуточное соединение 41:** 2-[4-[[[(1R,3S)-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол



К раствору промежуточного соединения 39 из предыдущей стадии (201 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (131 мг, 0,63 ммоль, 1,2 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл, 0,1 М) добавляли 2 М водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,80 мл, 1,6 ммоль, 3,1 экв.). Смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 4 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{EtOAc}$ . Органический слой экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (10 мл, 2 раза), промывали рассолом, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ $\text{EtOAc}$  = 60:40, а затем  $\text{NH}$ -силикагель,  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$  = 95:5) с получением указанного в заголовке соединения (145 мг, 52%) в виде желтого аморфного вещества. MS(ESI): масса/заряд 519,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,21 (s, 3H), 0,25 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,4 – 1,6 (m, 2H), 1,6 – 1,8 (m, 3H), 1,9 – 2,1 (m, 3H), 4,27 (d, 1H), 4,80 (td, 1H), 4,80 (td, 1H), 7,2 – 7,3 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,6 – 7,4 (br s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,36 (s, 1H), 11,63 (br s, 1H).

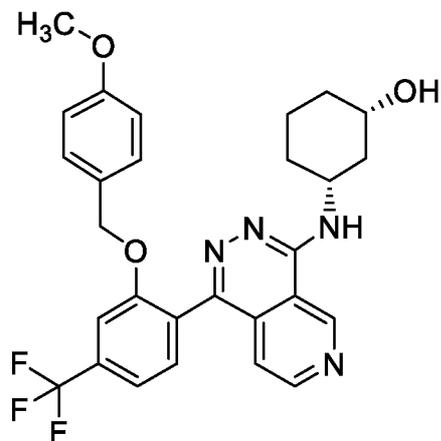
**Стадия 4. Пример 41:** 2-[4-[[*(1R,3S)*-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол



К раствору промежуточного соединения 41 (140 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в THF (0,4 мл, 0,40 ммоль, 1,6 экв.) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 22 ч. К полученной в результате смеси добавляли насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл, 2 раза). Органический слой промывали рассолом, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc/MeOH = 95:5) с получением указанного в заголовке соединения (96 мг, 89%) в виде желтого аморфного вещества. MS(ESI): масса/заряд 405,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,5 – 1,6 (m, 1H), 1,7 – 2,1 (m, 6H), 2,1 – 2,2 (m, 1H), 3,7 – 3,8 (m, 1H), 4,2 – 4,3 (m, 1H), 4,7 – 4,8 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,2 – 7,3 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,37 (s, 1H), 11,4 – 11,7 (m, 1H).

### Пример 42

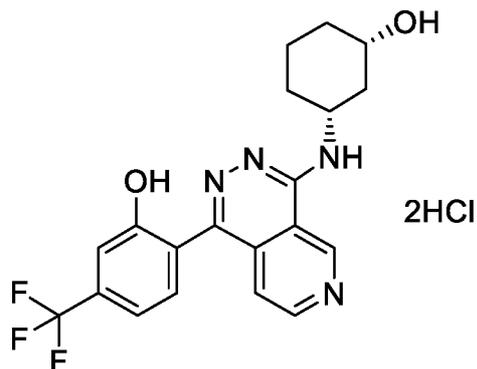
**Стадия 1. Промежуточное соединение 42:** (*1S,3R*)-3-[[1-[2-[(4-метоксифенил)метокси]-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]циклогексанол



Промежуточное соединение 35 (1,45 г, 3,3 ммоль), (*1S,3R*)-3-аминоциклогексан-1-ол, HCl (0,54 г, 3,6 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,72 г, 6,8 ммоль) смешивали в сульфолане (14 мл), и реакционную смесь перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали

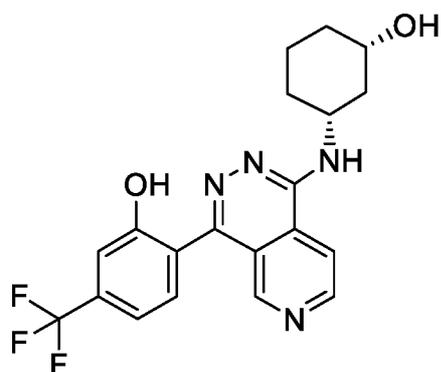
до к. т. перед тем, как добавляли воду и *i*PrOAc, и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью *i*PrOAc, и объединенный органический экстракт дважды промывали водой и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием EtOAc в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (1,47 г, 86%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  525,5.

**Стадия 2. Пример 42:** дигидрохлорид 2-(4-(((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола



HCl (15 мл, 60 ммоль, 4 М в 1,4-диоксане) добавляли к промежуточному соединению 42 (1,75 г, 3,34 ммоль) в абсолютном EtOH (3 мл) с получением прозрачного раствора. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 мин., затем до к. т. Реакционную смесь добавляли по каплям к Et<sub>2</sub>O (100 мл), и твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью Et<sub>2</sub>O. Твердое вещество повторно растворяли в EtOH, и добавляли EtOAc для осаждения продукта. Твердое вещество фильтровали, промывали с помощью двух порций EtOAc и высушивали с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество дополнительно растворяли в смеси MeCN/вода и высушивали сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (1,45 г, 91%). MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  405,3. HRMS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  рассчитанное для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 405,1536, обнаруженное: 405,1534. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,09 – 1,21 (m, 1H), 1,38 (q, 1H), 1,46 – 1,63 (m, 2H), 1,80 (dt, 1H), 1,87 (d, 1H), 1,98 (d, 1H), 2,24 (d, 1H), 3,57 (ddd, 1H), 4,15 (dt, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,24 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

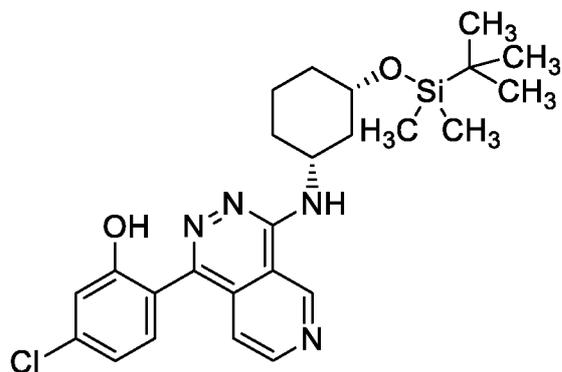
**Пример 43:** 2-[1-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]-5-(трифторметил)фенол



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 41 с использованием промежуточного соединения 40 вместо промежуточного соединения 39. MS(ESI): масса/заряд 405,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,10 – 1,20 (m, 1H), 1,20 – 1,45 (m, 3H), 1,72 – 1,82 (m, 1H), 1,82 – 1,93 (m, 1H), 1,98 – 2,08 (m, 1H), 2,23 – 2,33 (m, 1H), 3,50 – 3,63 (m, 1H), 4,22 – 4,35 (m, 1H), 4,65 – 4,75 (m, 1H), 7,15 – 7,30 (m, 2H), 7,45 – 7,60 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,90 (d, 1H).

#### **Пример 44**

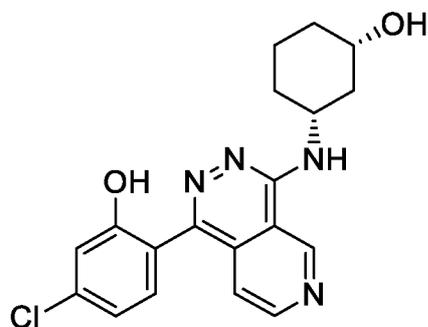
**Стадия 1. Промежуточное соединение 43:** 2-[4-[[[(1R,3S)-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-хлорфенол



К раствору промежуточного соединения 39 (1,1 г, 2,8 ммоль), 5-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (1,0 г, 3,9 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (231 мг, 0,283 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли 2 М водн.  $Na_2CO_3$  (4,2 мл, 8,4 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 2,5 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью  $H_2O$ . Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, и органический слой промывали рассолом, высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 20–50% EtOAc в гексане в качестве подвижной фазы. Собранные фракции дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на NH-силикагеле с использованием градиента 50–100% EtOAc в гексане в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (774,7 мг, 55%) в виде желтого аморфного вещества. MS (ESI): масса/заряд

$[M+H]^+$  485,2/487,1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,20 (s, 3H), 0,24 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,45 – 1,62 (m, 1H), 1,63 – 1,83 (m, 3H), 1,87 – 2,10 (m, 4H), 4,20 – 4,30 (m, 1H), 4,72 – 4,83 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,33 – 9,35 (m, 1H), 11,63 (br s, 1H).

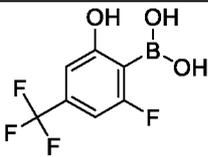
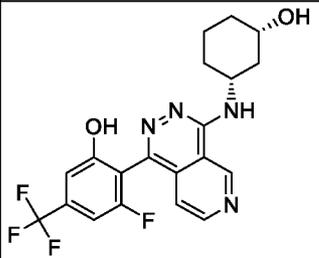
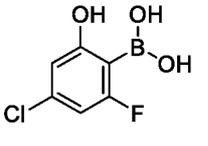
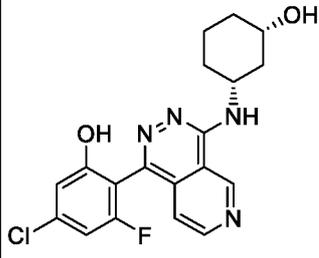
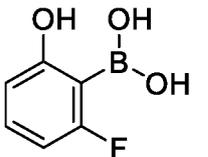
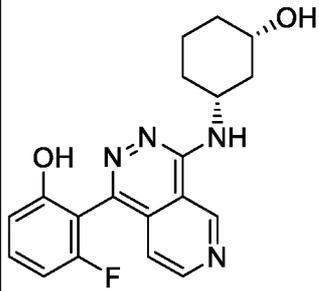
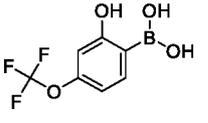
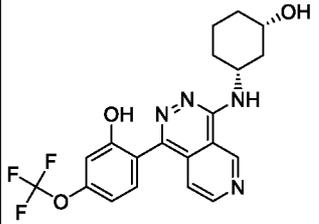
**Стадия 2. Пример 44:** 5-хлор-2-[4-[[ $(1R,3S)$ -3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенол



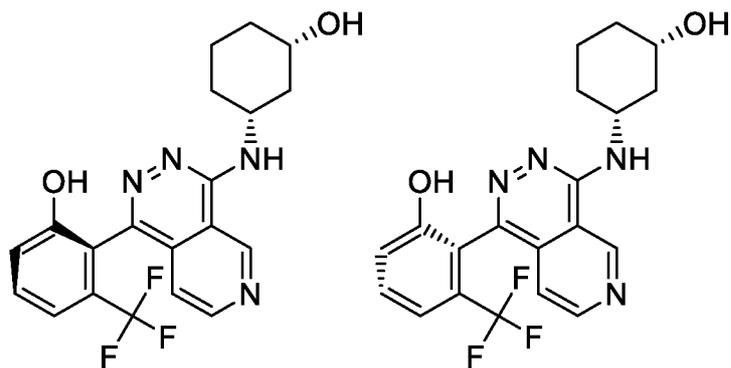
К раствору промежуточного соединения 43 (174,6 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в THF (0,52 мл, 0,52 ммоль, 1,5 экв.) при к. т. Смесь перемешивали в течение 21 ч. при к. т. К полученной в результате смеси добавляли насыщ. водн.  $NaHCO_3$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиента 0–5% MeOH в EtOAc в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (114,5 мг, 81%) в виде желтого аморфного вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  371,1/373,1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,08 – 1,21 (m, 1H), 1,22 – 1,44 (m, 3H), 1,71 – 1,82 (m, 1H), 1,82 – 1,93 (m, 1H), 1,98 – 2,08 (m, 1H), 2,24 – 2,36 (m, 1H), 3,50 – 3,63 (m, 1H), 4,25 – 4,40 (m, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,74 (d, 1H).

Примеры, включенные в таблицу 3 ниже, синтезировали аналогично двухстадийной процедуре для примера 44 с использованием указанных бороновых кислот и бороланов.

Таблица 3

№ пример а	Название	Бороновая кислота в качестве исходного материала	Продукт
45	3-Фтор-2-[4-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол		
46	5-Хлор-3-фтор-2-[4-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенол		
47	3-Фтор-2-[4-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенол		
48	2-[4-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенол		

**Пример 49 и пример 50:** (R)- и (S)-атропоизомеры 2-[4-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенола



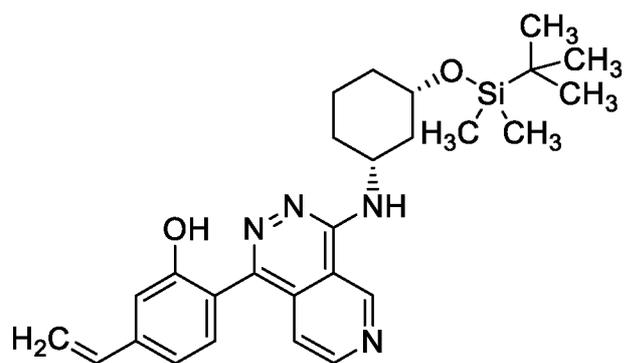
К раствору промежуточного соединения 39 (200 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.), [2-гидрокси-6-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (125,8 мг, 0,61 ммоль) и SPhos Pd G3 (39,8 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (0,77 мл) добавляли 2 М водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,77 мл, 1,5 ммоль, 3,0 экв.), и флакон герметично закрывали. Реакцию проводили при 150°C в течение 1 ч. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O и EtOAc. Органический слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза), промывали рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 0–10% MeOH в EtOAc и затем подвергали колоночной хроматографии на NH с использованием градиента 5–20% MeOH в EtOAc в качестве подвижной фазы с получением смеси продуктов в виде бледно-желтого порошка. Остаток растворяли в THF (3 мл), и к смеси добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в THF (0,6 мл, 0,60 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали в течение 6 ч. при к. т. К полученной в результате смеси добавляли насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc (2 раза). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 с использованием градиента 20–50% MeCN в (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mM, водн.) в качестве подвижной фазы с получением первого элюируемого соединения, изомера 1 примера 49 (33,3 мг), в виде бежевого порошка и второго элюируемого соединения, изомера 2 примера 50 (30,3 мг), в виде бежевого порошка.

**Пример 49:** MS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup> 405,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,09 – 1,21 (m, 1H), 1,21 – 1,47 (m, 3H), 1,72 – 1,82 (m, 1H), 1,83 – 1,93 (m, 1H), 2,01 – 2,13 (m, 1H), 2,21 – 2,37 (m, 1H), 3,51 – 3,63 (m, 1H), 4,24 – 4,39 (m, 1H), 4,74 (br d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,16 (br s, 1H).

**Пример 50:** MS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup> 405,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,09 – 1,21 (m, 1H), 1,27 – 1,45 (m, 3H), 1,74 – 1,83 (m, 1H), 1,83 – 1,93 (m, 1H), 1,96 – 2,06 (m, 1H), 2,28 – 2,39 (m, 1H), 3,49 – 3,62 (m, 1H), 4,25 – 4,41 (m, 1H), 4,72 (br d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,15 (br s, 1H).

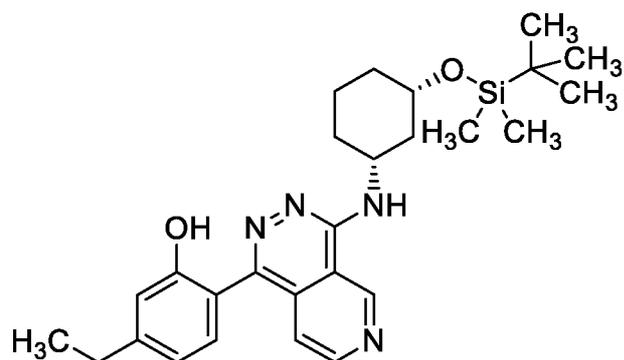
### **Пример 51**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 44:** 2-[4-[[[(1R,3S)-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-винилфенол



К раствору промежуточного соединения 43 (185,2 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (1,2 мл) и воде (0,8 мл) добавляли  $K_3PO_4$  (477,2 мг, 2,2 ммоль), трифтор(винил)борогидрид калия (149,6 мг, 1,1 ммоль) и XPhos Pd G3 (30,0 мг, 0,035 ммоль). Флакон герметично закрывали, и реакцию проводили при  $120^\circ C$  в течение 30 мин. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc и  $H_2O$ . Слои разделяли, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн.  $NaHCO_3$  и рассола. Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиента 15–70% EtOAc в гексане в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (54,3 мг, 30%) в виде коричневого порошка. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  477,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,20 (s, 3H), 0,24 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,44 – 1,53 (m, 1H), 1,64 – 1,84 (m, 3H), 1,87 – 2,11 (m, 4H), 4,20 – 4,27 (m, 1H), 4,72 – 4,83 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,33 (s, 1H).

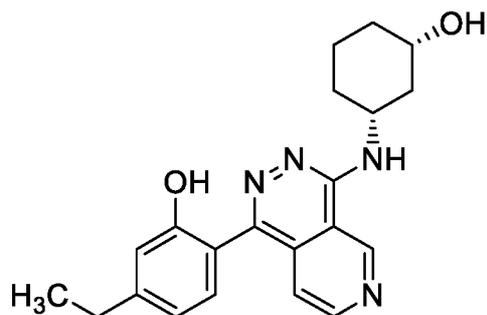
**Стадия 2. Промежуточное соединение 45:** 2-[4-[[[(1R,3S)-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-этилфенол



К раствору промежуточного соединения 44 (52 мг, 0,11 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли Pd/C (22 мг, влажность 10%) в атмосфере азота. Затем азот заменяли на 1 атм. водорода, и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь фильтровали через прокладку из Celite<sup>®</sup>. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиента 10–35% EtOAc в гексане в

качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (33,4 мг, 66%) в виде желтого порошка. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  479,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,20 (s, 3H), 0,23 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,30 (t, 3H), 1,45 – 1,55 (m, 1H), 1,63 – 1,84 (m, 3H), 1,88 – 2,12 (m, 4H), 2,69 (q, 2H), 4,19 – 4,27 (m, 1H), 4,72 – 4,82 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,94 (d, 1H), 9,33 (d, 1H), 11,26 (br s, 1H).

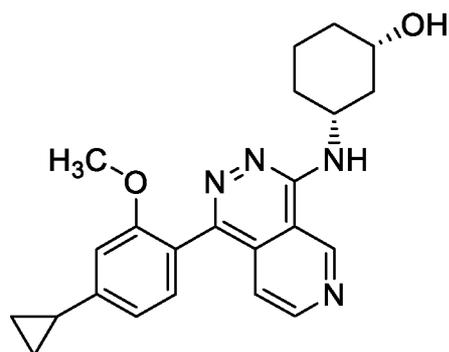
**Стадия 3. Пример 51:** 5-этил-2-[4-[[ $(1R,3S)$ -3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенол



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 44 с использованием промежуточного соединения 45. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  365,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,29 (t, 3H), 1,47 – 1,76 (m, 3H), 1,79 – 2,04 (m, 4H), 2,12 – 2,25 (m, 1H), 2,69 (q, 2H), 4,24 (br s, 1H), 4,61 – 4,79 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,34 (s, 1H).

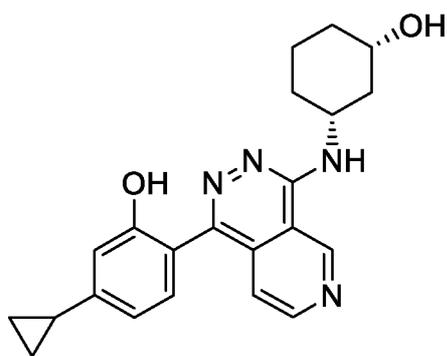
### Пример 52

**Стадия 1. Промежуточное соединение 46:**  $(1S,3R)$ -3-[[1-(4-циклопропил-2-метоксифенил)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]циклогексанол



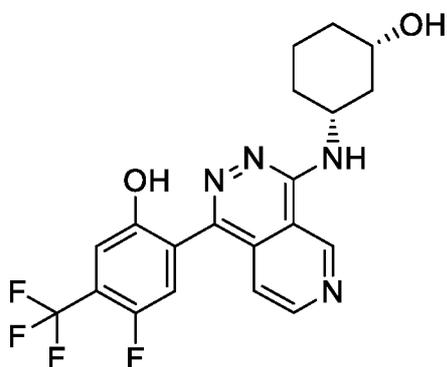
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 44 с использованием промежуточного соединения 13. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  391,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,76 – 0,83 (m, 2H), 1,00 – 1,08 (m, 2H), 1,42 – 1,81 (m, 4H), 1,82 – 2,03 (m, 3H), 2,17 – 2,33 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,06 – 4,17 (m, 1H), 4,62 – 4,77 (m, 1H), 6,42 – 6,63 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,28 (s, 1H).

**Стадия 2. Пример 52:** 5-циклопропил-2-[4-[[ $(1R,3S)$ -3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенол



К раствору промежуточного соединения 46 (200 мг, 0,45 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) добавляли  $\text{VBr}_3$  (3,0 мл, 3,0 ммоль, 1 М в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$ - $\text{MeOH}$  (3 раза). Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиента 0–10%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CHCl}_3$  в качестве подвижной фазы с получением коричневого смолистого вещества. Полученное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке  $\text{C}_{18}$  с использованием градиента 30–60%  $\text{MeCN}$  в  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (10 мМ, водн.) в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (98,7 мг, 50%) в виде оранжевого порошка. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}+\text{H}]^+$  377,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,65 – 0,74 (m, 2H), 0,95 – 1,03 (m, 2H), 1,08 – 1,21 (m, 1H), 1,23 – 1,45 (m, 3H), 1,72 – 1,82 (m, 1H), 1,83 – 1,97 (m, 2H), 2,03 (br d, 1H), 2,21 – 2,36 (m, 1H), 3,48 – 3,63 (m, 1H), 4,21 – 4,42 (m, 1H), 4,72 (br d, 1H), 6,64 – 6,73 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,66 (br s, 1H), 9,73 (d, 1H).

**Пример 53:** 4-фтор-2-[4-[[ $(1R,3S)$ -3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол

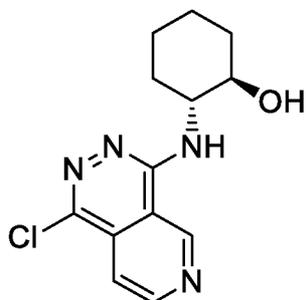


С использованием промежуточного соединения 14 в соответствии с двухстадийной процедурой, описанной для примера 52, получали указанное в заголовке соединение. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}+\text{H}]^+$  423,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,09 – 1,21 (m, 1H), 1,23 – 1,45 (m, 3H), 1,73 – 1,82 (m, 1H), 1,83 – 1,93 (m, 1H), 1,97 – 2,09 (m, 1H), 2,24 – 2,36 (m, 1H),

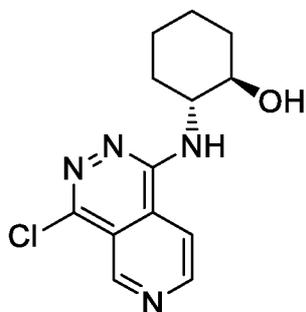
3,50 – 3,65 (m, 1H), 4,27 – 4,40 (m, 1H), 4,73 (br s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,77 (s, 1H).

### **Пример 54**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 47:** (1R,2R)-2-[(1-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексанол

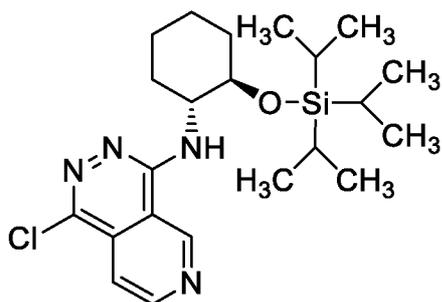


**и промежуточное соединение 48:** (1R,2R)-2-[(4-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексанол



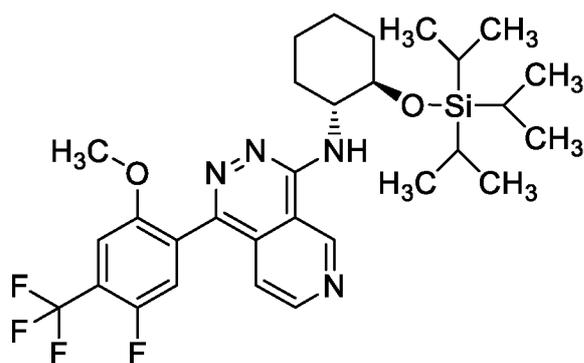
К суспензии гидрохлорида (1R,2R)-2-аминоциклогексанола (3,18 г, 21 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (20 мл, 1 M) добавляли 1,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиридазин (4,0 г, 20 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (10,4 мл, 60 ммоль, 3 экв.) при к. т. Смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 0–3% MeOH в EtOAc в качестве подвижной фазы с получением смеси 3:1 промежуточного соединения 47 и промежуточного соединения 48 (4,2 г, 56%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup> 279,1/281,1.

**Стадия 2. Промежуточное соединение 49:** 1-хлор-N-[(1R,2R)-2-триизопропилсилилоксициклогексил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин



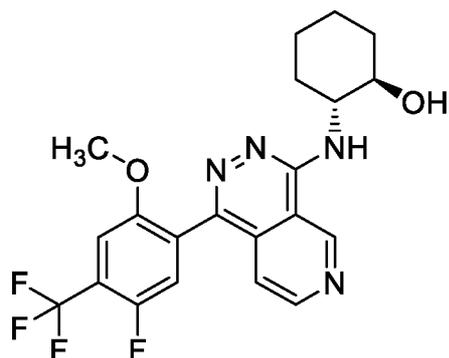
К раствору смеси промежуточного соединения 47 и промежуточного соединения 48 из предыдущей стадии (3,2 г, 11,5 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 мл) добавляли 2,6-диметилпиридин (2,7 мл, 23 ммоль, 2 экв.), триизопропилсилилтрифторметансульфонат (4,63 мл, 17,2 ммоль, 1,5 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ , и смесь перемешивали в течение 30 мин. при той же температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$ , и смесь перемешивали. Органический слой отделяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на NH с использованием градиента 10–30% EtOAc в гексане в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, 61%) в виде бледно-желтого аморфного вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}-\text{H}]^-$  433,3/435,3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,00 – 1,14 (m, 21H), 1,17 – 1,44 (m, 2H), 1,45 – 1,73 (m, 3H), 1,78 – 1,89 (m, 1H), 1,99 – 2,12 (m, 1H), 2,57 – 2,71 (m, 1H), 3,87 – 3,99 (m, 1H), 4,09 – 4,20 (m, 1H), 5,65 (br d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 9,02 (d, 1H), 9,21 – 9,24 (m, 1H).

**Стадия 3. Промежуточное соединение 50:** 1-[5-фтор-2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-N-[(1R,2R)-2-триизопропилсилилоксициклогексил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-амин



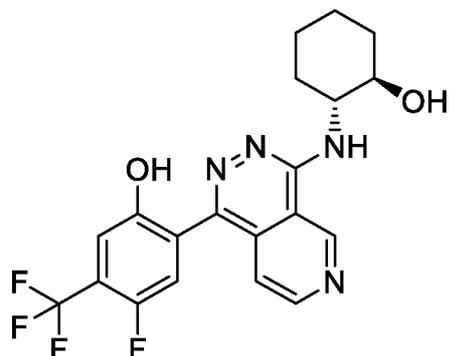
К раствору промежуточного соединения 49 (150 мг, 0,34 ммоль), промежуточного соединения 14 (206,9 мг, 0,52 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$  (12,2 мг, 0,02 ммоль, 0,05 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (337 мг, 1,03 ммоль, 3,0 экв.), и флакон герметично закрывали. Реакцию проводили при  $120^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$ . К смеси добавляли  $\text{CHCl}_3$  и перемешивали. Органический слой отделяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 5–35% EtOAc в гексане в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (126,3 мг, 62%) в виде бледно-желтого аморфного вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}-\text{H}]^-$  591,3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,99 – 1,16 (m, 21H), 1,23 – 1,46 (m, 2H), 1,47 – 1,75 (m, 3H), 1,78 – 1,90 (m, 1H), 2,02 – 2,15 (m, 1H), 2,65 – 2,79 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,90 – 4,01 (m, 1H), 4,20 – 4,31 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,24 – 7,27 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,28 (d, 1H).

**Стадия 4. Промежуточное соединение 51:** (1R,2R)-2-[[1-[5-фтор-2-метокси-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]циклогексанол



Начиная с промежуточного соединения 50, указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 44. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  437,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 – 1,72 (m, 3H), 1,76 – 2,03 (m, 4H), 2,17 – 2,28 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,15 – 4,25 (m, 1H), 4,69 – 4,81 (m, 1H), 6,76 – 6,96 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,30 – 9,33 (m, 1H).

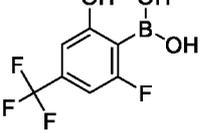
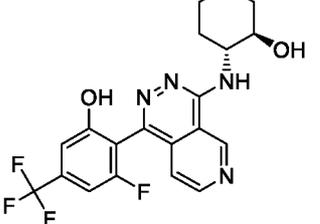
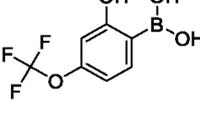
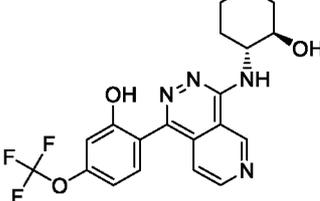
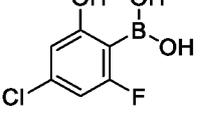
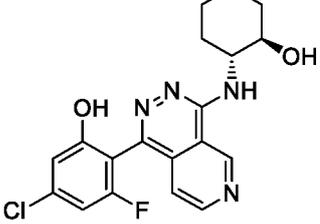
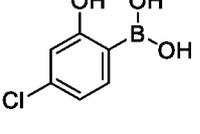
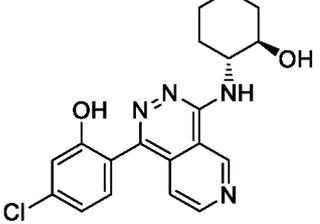
**Стадия 5. Пример 54:** 4-фтор-2-[4-[[1-(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол



Начиная с промежуточного соединения 51, указанное в заголовке соединение получали аналогично стадии 2 для примера 52. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  422,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,22 – 1,43 (m, 4H), 1,63 – 1,78 (m, 2H), 1,92 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 2,19 (m, 1H), 3,57 – 3,68 (m, 1H), 4,18 – 4,30 (m, 1H), 4,81 (br d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,80 (s, 1H).

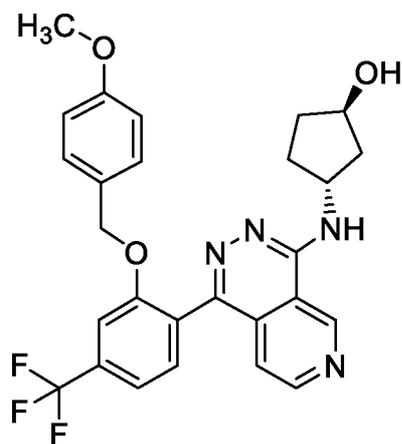
Примеры, включенные в таблицу 4 ниже, синтезировали по аналогии с процедурой для примера 54, стадий 3 и 4, начиная с промежуточного соединения 49 и указанных бороновых кислот в качестве исходного материала.

Таблица 4

№ пример а	Название	Бороновая кислота в качестве исходного материала	Продукт
55	3-Фтор-2-[4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол		
56	2-[4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенол		
57	5-Хлор-3-фтор-2-[4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенол		
58	5-Хлор-2-[4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенол		

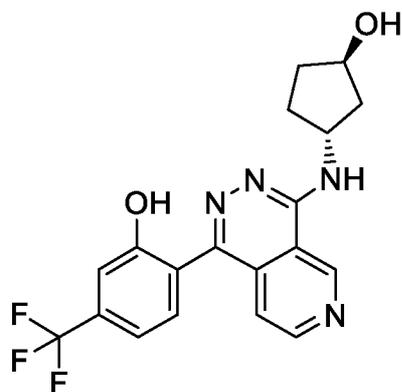
**Пример 59**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 52:** (1R,3R)-3-[[1-[2-[(4-метоксифенил)метокси]-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]циклопентанол



Промежуточное соединение 35 (2,6 г, 5,8 ммоль), гидрохлорид (1R,3R)-3-аминоциклопентан-1-ола (0,96 г, 7,0 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (2,94 г, 35 ммоль) смешивали в IPA (25 мл) и перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 20 ч. Смесь выливали в воду (100 мл), смесь охлаждали до к. т., продукт в виде твердого вещества отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (2,82 г, 95%) в виде бежевого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}+\text{H}]^+$  511,5.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO)  $\delta$  1,61 (ddd, 2H), 1,84 (dt, 1H), 1,94 – 2,15 (m, 2H), 2,25 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,20 – 4,39 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,84 (h, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,73 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,56 – 7,69 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,75 (s, 1H).

**Стадия 2. Пример 59:** 2-(4-(((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол

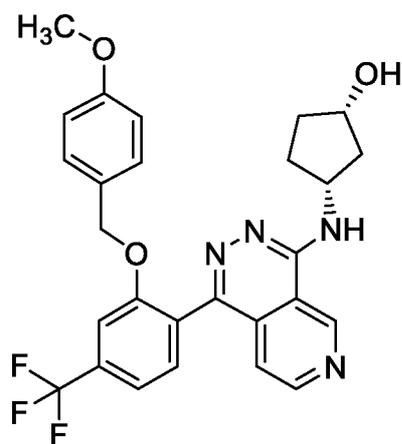


Промежуточное соединение 52 (2,7 г, 5,29 ммоль) суспендировали в абсолютном EtOH (7 мл), и добавляли HCl (4 М в 1,4-диоксане, 19,8 мл, 79 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. перед добавлением по каплям к Et<sub>2</sub>O (150 мл) при перемешивании. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью Et<sub>2</sub>O. Неочищенное твердое вещество растворяли в воде (100 мл) и промывали с помощью DCM (2 x 50 мл). Затем водную фазу делали основной с помощью  $\text{NaHCO}_3$  (насыщ., 50 мл, pH = 9), образовавшуюся взвесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного

в заголовке соединения (1,8 г, 87%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  391,3. HRMS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  рассчитанное для  $C_{19}H_{17}F_3N_4O_2$ : 391,1382, обнаруженное: 391,1392.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,51 – 1,70 (m, 2H), 1,85 (dt, 1H), 1,95 – 2,12 (m, 2H), 2,27 (dq, 1H), 4,26 – 4,34 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,86 (h, 1H), 7,23 – 7,34 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

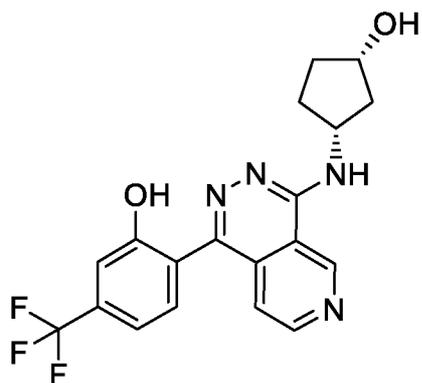
### **Пример 60**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 53:** (1S,3R)-3-[[1-[2-[(4-метоксифенил)метокси]-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]циклопентанол



Промежуточное соединение 35 (2,6 г, 5,8 ммоль), гидрохлорид (1S,3R)-3-аминоциклопентан-1-ола (0,95 г, 6,9 ммоль) и  $NaHCO_3$  (2,94 г, 35,0 ммоль) смешивали в IPA (25 мл) и перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Смесь выливали в воду (100 мл), смесь охлаждали до к. т., продукт в виде твердого вещества отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (2,87 г, 96%) в виде бежевого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  511,5.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,58 – 1,95 (m, 4H), 2,07 (d, 1H), 2,32 – 2,45 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,18 (s, 1H), 4,58 (h, 1H), 4,74 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,74 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,58 – 7,66 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,76 (s, 1H).

**Стадия 2. Пример 60:** 2-(4-(((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол

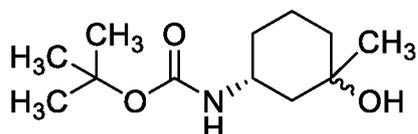


Промежуточное соединение 53 (2,8 г, 5,4 ммоль) суспендировали в абсолютном EtOH (7 мл), и добавляли HCl (4 М в 1,4-диоксане, 20,2 мл, 80,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. перед добавлением по каплям к Et<sub>2</sub>O (150 мл) при перемешивании. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью Et<sub>2</sub>O. Неочищенное твердое вещество суспендировали в воде (130 мл) и промывали с помощью DCM (3 x 50 мл). Затем водную фазу делали основной с помощью NaHCO<sub>3</sub> (насыщ., 50 мл, pH = 9) и экстрагировали с помощью смеси 9:1 DCM:MeOH несколько раз. Объединенные органические экстракты выпаривали с получением водной взвеси, и после перемешивания в течение 2 ч. взвесь фильтровали, твердое вещество промывали водой и высушивали под вакуумом при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (1,45 г, 69%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 391,3. HRMS (ESI): масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> рассчитанное для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 391,1382, обнаруженное: 391,1382.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67 (ddt, 2H), 1,78 (dq, 1H), 1,87 (dt, 1H), 2,08 (dq, 1H), 2,39 (dt, 1H), 4,18 (p, 1H), 4,59 (h, 1H), 7,19 – 7,31 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,78 (s, 1H).

### **Пример 61**

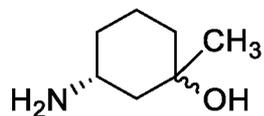
**Стадия 1. Промежуточное соединение 54:** трет-бутил-N-[(1R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил]карбамат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[(1R)-3-оксоциклогексил]карбамата (920 мг, 4,31 ммоль) в THF (40 мл) добавляли метиллитий в Et<sub>2</sub>O (1,06 моль/л, 16,3 мл, 17,3 ммоль) при -78°C, и раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. К данному раствору снова добавляли метиллитий в Et<sub>2</sub>O (1,06 моль/л, 16,3 мл, 17,3 ммоль) при -78°C, и раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч., гасили с помощью насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой

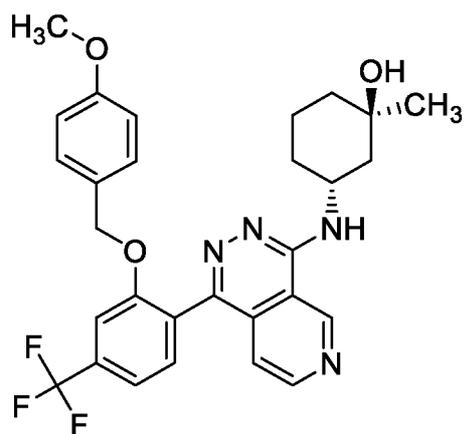
промывали с помощью насыщенного раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли гексан, и полученный в результате осадок собирали путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (смесь 1:4, 584 мг, 59%) в виде бесцветного аморфного вещества. MS (ESI): масса/заряд  $[M+H]^+$  230,2.

**Стадия 2. Промежуточное соединение 55:** (3R)-3-амино-1-метилциклогексанол

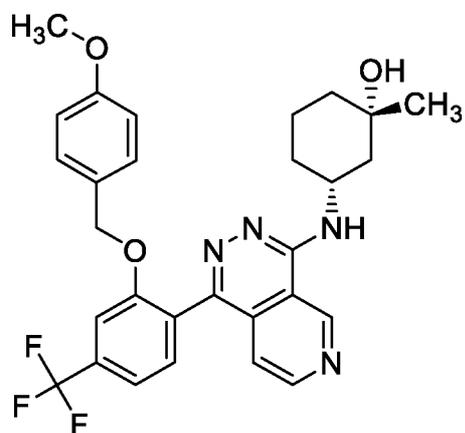


К раствору промежуточного соединения 54 (580 мг, 2,53 ммоль) из предыдущей стадии в  $CH_2Cl_2$  (6 мл) добавляли TFA (3 мл), и раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционный раствор выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1176 мг, чистота 27,7%, колич.) в виде бесцветного масла. Данный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3. Промежуточное соединение 56:** (1R,3R)-3-[[1-[2-[(4-метоксифенил)метокси]-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанол

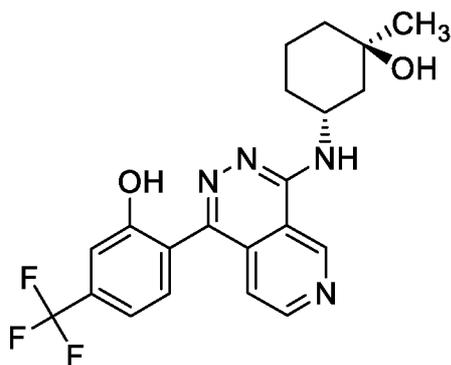


и **промежуточное соединение 57:** (1S,3R)-3-[[1-[2-[(4-метоксифенил)метокси]-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанол



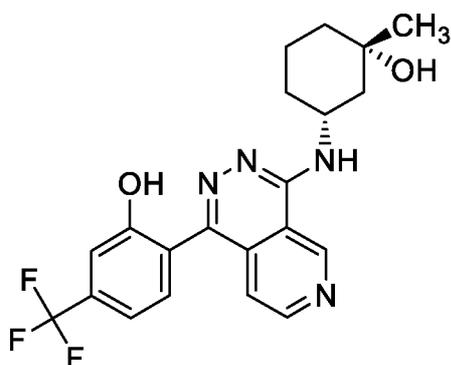
К раствору промежуточного соединения 55 (540 мг, чистота 27,7%, 1,17 ммоль) из предыдущей стадии и промежуточного соединения 34 (500 мг, 1,17 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DBU (1,31 мл, 8,78 ммоль) и BOP (1280 мг, 2,63 ммоль), и раствор перемешивали при к. т. в течение 17 ч. Реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ , и смесь экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой промывали рассолом, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием градиентом от  $\text{CHCl}_3$  до  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (90/10) с последующей хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK IE Ф30 мм \* 250 мм, растворитель: гексан/EtOH/n-BuNH<sub>2</sub> (35/65/0,1), скорость потока: 20 мл/мин.) с получением промежуточного соединения 56 (40 мг, 6%, MS (ESI): масса/заряд 539,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) в виде бесцветного порошка и промежуточного соединения 57 (49 мг, 8%, MS (ESI): масса/заряд 539,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) в виде бесцветного порошка.

**Стадия 4. Пример 61:** 2-[4-[[[(1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол



В колбу, содержащую промежуточное соединение 56 (35 мг, 0,065 ммоль) из предыдущей стадии, добавляли хлорид водорода в 1,4-диоксане (4 М, 2 мл, 8,0 ммоль), и раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в насыщ. водн. раствор  $\text{NaHCO}_3$ , и смесь экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой промывали рассолом, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из EtOAc и гексана с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 81%) в виде желтого порошка. MS (ESI): масса/заряд 419,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,19 (s, 3 H), 1,21 – 1,33 (m, 2 H), 1,47 (t, 1 H), 1,54 – 1,59 (m, 2 H), 1,72 – 1,85 (m, 1 H), 1,94 – 2,00 (m, 1 H), 2,08 – 2,15 (m, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 4,64 – 4,75 (m, 1 H), 7,26 – 7,28 (m, 1 H), 7,29 (br s, 1H), 7,32 (d, 1 H), 7,55 (d, 1H), 7,61 (d, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 10,44 (br s, 1 H).

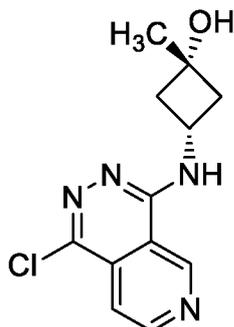
**Пример 62:** 2-[4-[[[(1R,3S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол



Указанное в заголовке соединение (24 мг, 70%) в виде желтого порошка получали аналогично примеру 61 из промежуточного соединения 57 (44 мг, 0,082 ммоль). MS (ESI): масса/заряд 419,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,23 (s, 3 H) 1,36 – 1,53 (m, 3 H) 1,53 – 1,61 (m, 1 H) 1,62 – 1,68 (m, 1 H) 1,69 – 1,81 (m, 1 H) 1,88 – 2,00 (m, 1 H) 4,39 – 4,54 (m, 1 H) 4,69 (s, 1 H) 7,27 – 7,29 (m, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,30 – 7,35 (m, 1 H) 7,55 (d, 1 H) 7,87 (d, 1 H) 8,84 (d, 1 H) 9,66 (s, 1 H) 10,23 – 10,61 (br, 1 H).

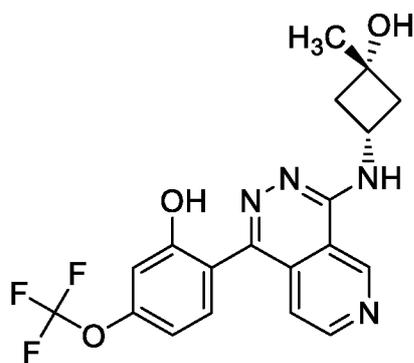
### **Пример 63**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 58:** (1s,3s)-3-((1-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино)-1-метилциклобутан-1-ол



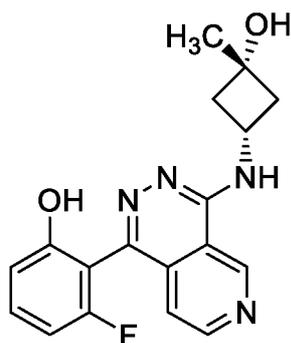
К суспензии гидрохлорида 3-амино-1-метилциклобутанола (1,5 г, 11,0 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли 1,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиридазин (2,0 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (5,2 мл, 30,0 ммоль, 3,0 экв.) при к. т. Смесь прогоняли при 130°C в течение 0,5 ч. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до к. т., и добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл, 3 раза). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0–5% MeOH в CHCl<sub>3</sub> в качестве подвижной фазы и обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 с использованием градиента 12–17% MeCN в (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mM, водн.) в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 43%).

**Стадия 2. Пример 63:** 2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенол



К раствору промежуточного соединения 58 (80,9 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) и [2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты (91,6 мг, 0,41 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (1,8 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (22,5 мг, 2,5 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,41 мл, 0,83 ммоль, 2,0 М в  $\text{H}_2\text{O}$ ) при к. т. Смесь прогоняли при 100 °С в течение 0,5 ч. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и  $\text{CHCl}_3$  (10 мл). Смесь фильтровали с помощью разделителя фаз<sup>®</sup>, и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 с использованием градиента 30–60% MeCN в  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (10 mM, водн.) в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (10,4 мг, 9%); MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}+\text{H}]^+$  407,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,35 (s, 3H), 2,13 – 2,27 (m, 2H), 2,50 – 2,57 (m, 2H), 4,23 – 4,35 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 6,89 – 6,97 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,39 – 7,47 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,78 (s, 1H).

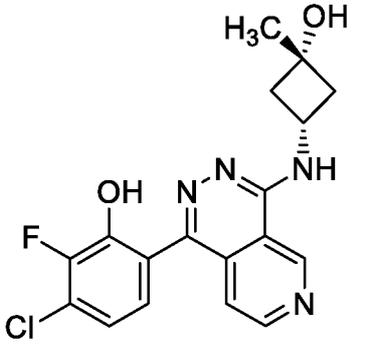
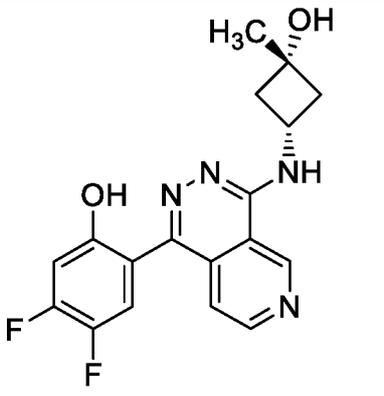
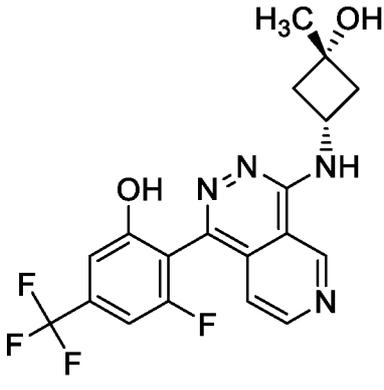
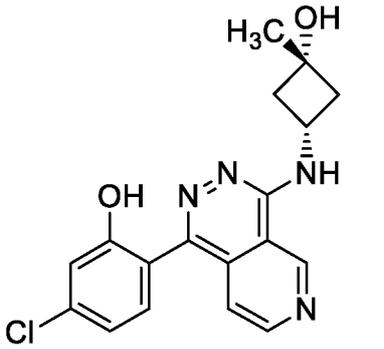
**Пример 64:** 3-фтор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол

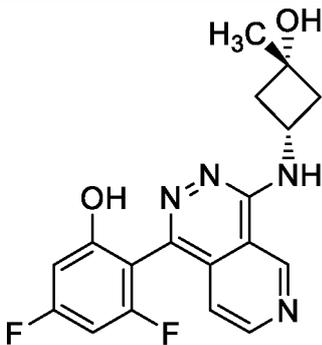


Используя промежуточное соединение 58, (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновую кислоту и SPhos Pd G3 в соответствии со способом, аналогичным примеру 63, получали указанное в заголовке соединение (79,9 мг, 60%). MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}+\text{H}]^+$  341,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,35 (s, 3H), 2,13 – 2,28 (m, 2H), 2,47 – 2,50 (m, 2H), 4,19 – 4,33 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,81 (d, 1H), 10,03 (brs, 1H).

Примеры, включенные в таблицу 5 ниже, синтезировали аналогично процедуре для примера 63 с использованием указанных бороновых кислот. Бороновые кислоты являются коммерчески доступными, если не указано иное.

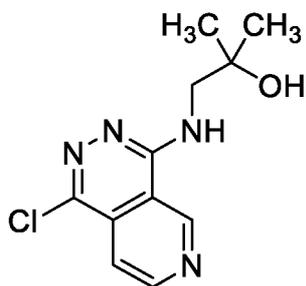
Таблица 5

№ примера	Название	Структура
65	3-Хлор-2-фтор-6-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол	
66	4,5-Дифтор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол	
67	3-Фтор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол	
68	5-Хлор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол	

69	3,5-Дифтор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол	
----	--	---

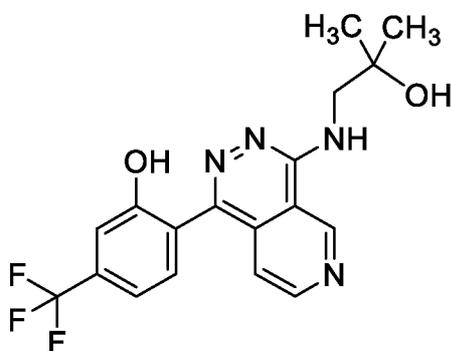
**Пример 70**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 59:** 1-[(1-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]-2-метилпропан-2-ол



К раствору 1,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиридазина (3,0 г, 15 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли TEA (6,3 мл, 45 ммоль) и 1-амино-2-метилпропан-2-ол (1,5 г, 16 ммоль) при к. т., и смесь перемешивали при температуре дефлегмирования в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и выпаривали при пониженном давлении. К неочищенной смеси добавляли CHCl<sub>3</sub> и H<sub>2</sub>O, и два слоя разделяли. Органический слой выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,15 г, 30%) в виде желтого аморфного твердого вещества. MS(ESI): масса/заряд 253,1/255,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Пример 70:** 2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол

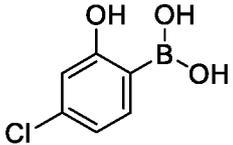
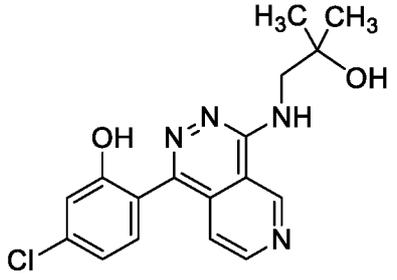
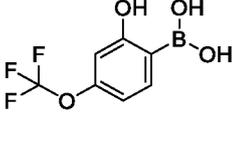
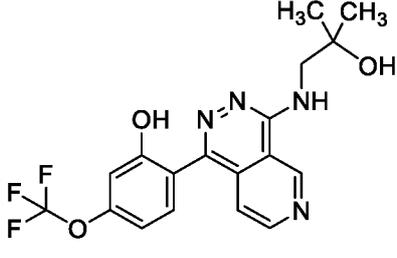
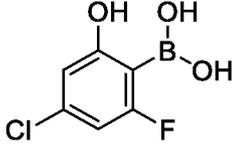
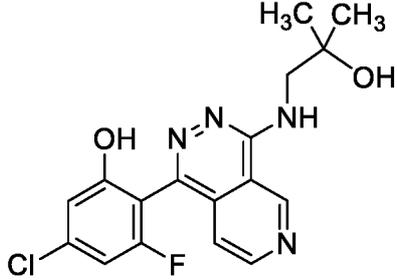


К суспензии промежуточного соединения 59 (200 мг, 791 ммоль, 1,0 экв.), (2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (261 мг, 1,273 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (252 мг, 2,34 моль) в 1,4-диоксане (1 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли SPhos Pd G3 (124 мг, 158 ммоль).

Флаккон герметично закрывали, и реакцию проводили при 120°C в течение 1 ч. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью CHCl<sub>3</sub>. Органический слой выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 100/0–85/15) и обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 с использованием градиента 20–30% MeCN в (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mM, водн.) в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (77 мг, 24%) в виде желтого порошка. MS(ESI): масса/заряд 379,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,23 (s, 6H), 3,65 – 3,75 (m, 2H), 5,00 – 5,12 (m, 1H), 7,22 – 7,34 (m, 3H), 7,51 – 7,60 (m, 2H), 7,82 – 7,93 (m, 1H), 8,81 – 8,90 (m, 1H), 9,77 – 9,84 (m, 1H).

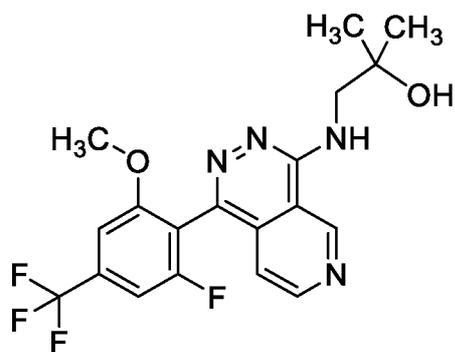
Примеры, включенные в таблицу 6 ниже, синтезировали аналогично процедуре для примера 70 с использованием указанного исходного материала и промежуточного соединения 59.

**Таблица 6**

№ примера	Название	Бороновая кислота	Продукт
71	5-Хлор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенол		
72	2-[4-[(2-Гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенол		
73	5-Хлор-3-фтор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенол		

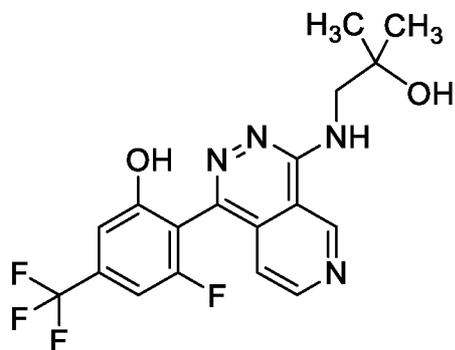
**Пример 74**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 60:** 1-[[1-[2-фтор-6-метокси-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]-2-метилпропан-2-ол



К суспензии промежуточного соединения 59 (200 мг, 791 моль), промежуточного соединения 9 (226 мг, 950 моль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (252 мг, 2,37 моль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1,0 мл) добавляли SPhos Pd G3 (62 мг, 79 моль). Флакон герметично закрывали, и реакцию проводили при  $120^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-94/6$ ) с получением указанного в заголовке соединения (342 мг, колич.) в виде желтого аморфного вещества. MS(EI): масса/заряд 409,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

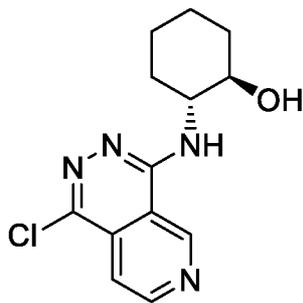
**Стадия 2. Пример 74:** 3-фтор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол



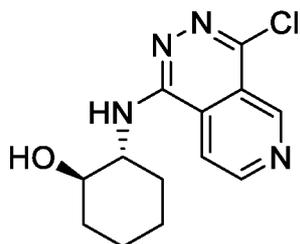
К раствору промежуточного соединения 60 (342 мг, 833 моль) в 2,4,6-триметилпиридине (1,0 мл) добавляли LiI (1,12 г, 8,33 моль), и смесь нагревали до  $160^\circ\text{C}$  и перемешивали. Через 0,5 ч. смесь охлаждали до к. т. и очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-80/20$ ) и обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 с использованием градиента 20–25% MeCN в  $\text{H}_2\text{O}$  в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (94 мг, 28%) в виде желтого аморфного вещества. MS(EI): масса/заряд 397,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,23 (s, 6H), 3,66 – 3,76 (m, 2H), 4,95 – 5,05 (m, 1H), 7,11 – 7,19 (m, 1H), 7,20 – 7,31 (m, 2H), 7,90 – 7,99 (m, 1H), 8,82 – 8,90 (m, 1H), 9,80 – 9,90 (m, 1H).

**Пример 75**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 47:** (1R,2R)-2-((1-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино)циклогексан-1-ол



и **промежуточное соединение 48:** (1R,2R)-2-((4-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино)циклогексан-1-ол

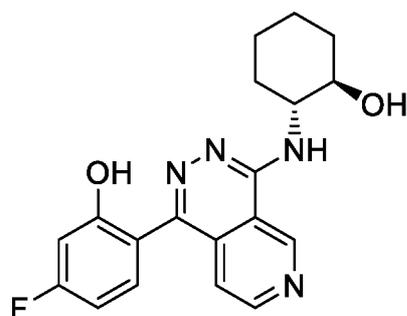


DIPEA (6,46 г, 49,99 ммоль) добавляли к (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-олу (1,267 г, 11,00 ммоль), 1,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиридазину (2 г, 10,00 ммоль) в NMP (25 мл) при к. т. Полученный в результате раствор перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хиральной HPLC (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 3 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: IPA (0,5% 2 М NH<sub>3</sub> в MeOH); 70 мл/мин. с 50% В при 35°C). Объединенные фракции продукта с RT, составляющим 6,05 мин., лиофилизировали с получением 0,600 г промежуточного соединения 47 (21,5%) в виде желтого твердого вещества. Объединенные фракции продукта с RT, составляющим 7,67 мин., лиофилизировали с получением 0,200 г промежуточного соединения 48 (7,2%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 47: MS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup> 279,10. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,10 – 1,42 (m, 4 H), 1,67 (s, 2 H), 1,83 – 2,11 (m, 2 H), 3,50 – 3,65 (m, 1 H), 4,10 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 7,70 – 7,85 (m, 2 H), 9,02 (m, 1 H), 9,78 (m, 1 H).

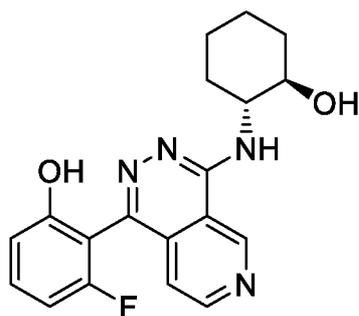
Промежуточное соединение 48: MS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup> 279,05. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,27 (m, 4 H), 1,65 (m, 2 H), 1,87 – 2,13 (m, 2H), 3,57 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 8,33 (m, 1 H), 9,07 (m, 1 H), 9,37 (m, 1 H).

**Стадия 2. Пример 75:** 5-фтор-2-(4-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол



$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20,73 мг, 0,02 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 47 (100 мг, 0,36 ммоль), (4-фтор-2-гидроксифенил)бороновой кислоте (84 мг, 0,54 ммоль) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (152 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) в инертной атмосфере. Полученный в результате раствор перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 мм X 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  и 0,1%  $\text{NH}_3$ ), подвижная фаза В: MeCN; 60 мл/мин.; с градиентом от 10% до 43% В за 7 мин. Объединенные фракции продукта с RT, составляющим 6,63 мин., лиофилизировали с получением 0,038 г указанного в заголовке соединения (29,9%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}+\text{H}]^+$  355,05.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,30 (m, 4 H), 1,69 (s, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 3,61 (m, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 6,68 – 6,87 (m, 2 H), 7,18 – 7,40 (m, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 8,82 (d, 1 H), 9,76 (d, 1 H), 10,26 (s, 1 H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -111,322, -111,669(1 F).

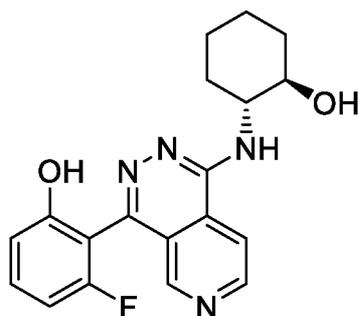
**Пример 76:** 3-фтор-2-(4-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол



$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20,73 мг, 0,02 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 47 (100 мг, 0,36 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (84 мг, 0,54 ммоль) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (152 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) в инертной атмосфере. Полученный в результате раствор перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 12 часов. Растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  и 0,1%  $\text{NH}_3$ ), подвижная фаза В: MeCN; 60 мл/мин.; с градиентом от 10% до 40% В за 8 мин.). Объединенные фракции продукта с RT, составляющим 7,80 мин.,

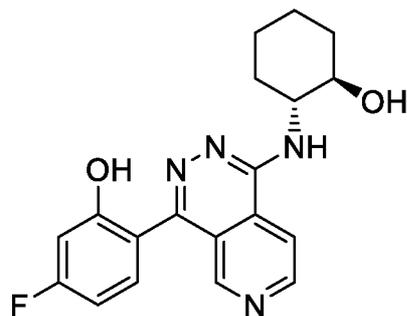
лиофилизировали с получением 0,057 г указанного в заголовке соединения (45,1%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  355,15.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,30 (m, 5 H), 1,70 (m, 2 H), 1,97 (s, 1H), 2,11 (s, 1 H), 3,60 (s, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 4,81 (m, 1 H), 6,73 – 6,88 (m, 2 H), 7,13 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 8,82 (m, 1 H), 9,78 (m, 1 H), 10,01 (s, 1 H);  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -114,433, -114,780 (1 F).

**Пример 77:** 3-фтор-2-(1-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенол



$Pd(PPh_3)_4$  (20,73 мг, 0,02 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 48 (100 мг, 0,36 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (84 мг, 0,54 ммоль) и  $K_3PO_4$  (152 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в инертной атмосфере. Полученный в результате раствор перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 мм X 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$  и 0,1%  $NH_3$ ), подвижная фаза В: MeCN; 60 мл/мин.; с градиентом от 12% до 32% В за 10 мин.). Объединенные фракции продукта с RT, составляющим 9,92 мин., лиофилизировали с получением 0,050 г указанного в заголовке соединения (39,3%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  355,00.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,31 (m, 4 H), 1,69 (m, 2 H), 1,96 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 4,16 (s, 1 H), 4,76 (s, 1 H), 6,76 – 6,90 (m, 2 H), 7,36 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 8,32 (m, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,93 (d, 1 H), 10,08 (s, 1 H);  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -114,742 (1 F).

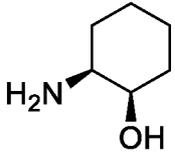
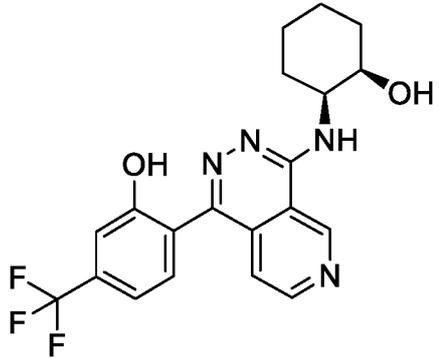
**Пример 78:** 5-фтор-2-(1-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенол

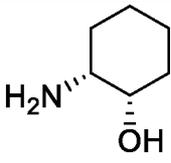
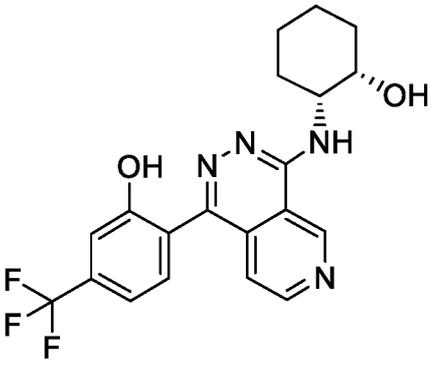
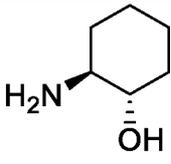
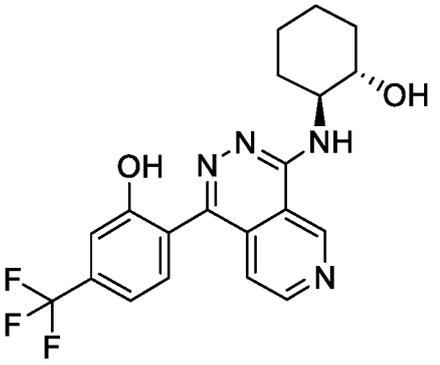
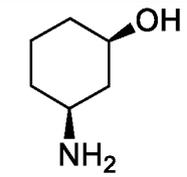
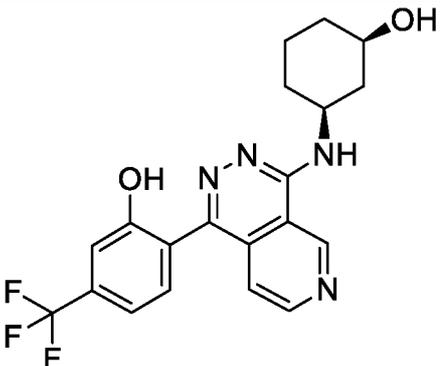
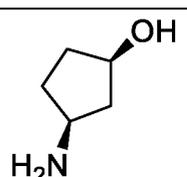
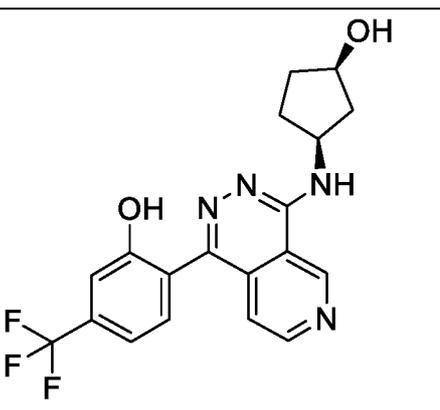


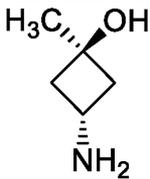
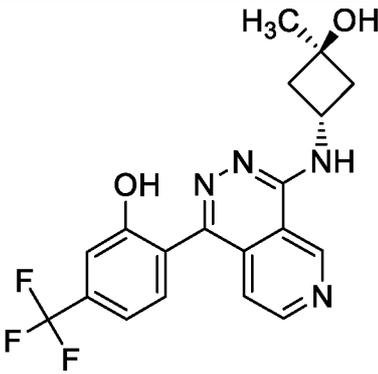
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20,73 мг, 0,02 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 48 (100 мг, 0,36 ммоль), (4-фтор-2-гидроксифенил)бороновой кислоте (84 мг, 0,54 ммоль) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (152 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) в инертной атмосфере. Полученный в результате раствор перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 12 часов. Растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 мм X 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  и 0,1%  $\text{NH}_3$ ), подвижная фаза В: MeCN; 60 мл/мин.; с градиентом от 16% до 36% В за 10 мин.). Объединенные фракции продукта с RT, составляющим 7,80 мин., лиофилизировали с получением 0,062 г указанного в заголовке соединения (48,5%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}+\text{H}]^+$  355,05.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,29 (m, 5 H), 1,96 (m, 1 H), 2,10 (m, 1 H), 3,59 (s, 1 H), 4,13 (s, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 6,65 – 6,98 (m, 2 H), 7,38 (m, 2 H), 8,28 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,90 (m, 1 H), 10,31 (s, 1 H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -111,459 (1 F).

Примеры, включенные в таблицу 7 ниже, синтезировали аналогично стадии 5 процедуры получения примера 40, но с промежуточным соединением 1 вместо промежуточного соединения 35 и указанным аминспиртом вместо (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола, с последующим удалением защитной группы аналогично стадии 2 процедуры получения примера 74.

Таблица 7

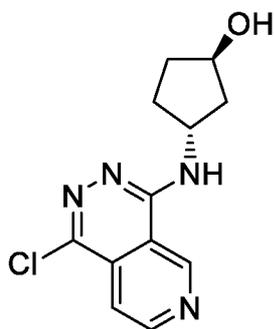
№ примера	Название	Аминспирт в качестве исходного материала	Продукт
79	2-[4-[[[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол	 HCl	

80	2-[4-[[[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол	 <p>HCl</p>	
81	2-[4-[[[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол	 <p>HCl</p>	
82	2-[4-[[[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол	 <p>HCl</p>	
83	2-[4-[[[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол	 <p>HCl</p>	

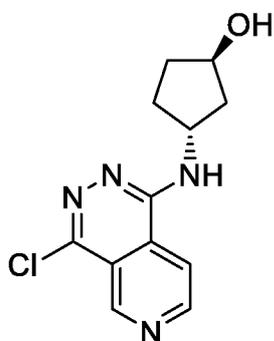
84	2-(4-(((1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол	 HCl	
----	--	--	--

**Пример 85**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 61:** (1R,3R)-3-((1-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино)циклопентан-1-ол



**и промежуточное соединение 62:** (1R,3R)-3-((4-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино)циклопентан-1-ол



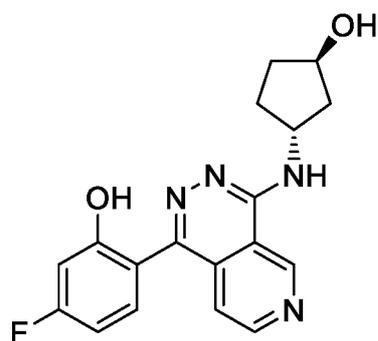
DIPEA (5,04 г, 39,00 ммоль) добавляли к 1,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиридазину (1,3 г, 6,50 ммоль), гидрохлориду (1R,3R)-3-аминоциклопентан-1-ола (0,984 г, 7,15 ммоль) в NMP (5 мл) при к. т. Полученный в результате раствор перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хиральной HPLC (колонка: OptiChiral-C9-5, 3 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub>, подвижная фаза В: MeOH (0,5% 2 М NH<sub>3</sub> в MeOH); 100 мл/мин.; 50% В при 35°C). Фракции, содержащие необходимый продукт, с RT, составляющим 2,88 мин., высушивали с получением 1,00 г промежуточного соединения 61 (58,1%) в виде желтого твердого вещества. Фракции, содержащие необходимый продукт, с RT,

составляющим 3,92 мин., высушивали с получением 0,44 г промежуточного соединения 62 (25,6%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 61: MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  265,05.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,45 – 1,67 (m, 2 H), 1,80 (m, 1 H), 1,88 – 2,09 (m, 2 H), 2,13 – 2,29 (m, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 4,44 – 4,80 (m, 2 H), 7,77 – 7,91 (m, 2 H), 9,02 (m, 1 H), 9,76 (m, 1 H).

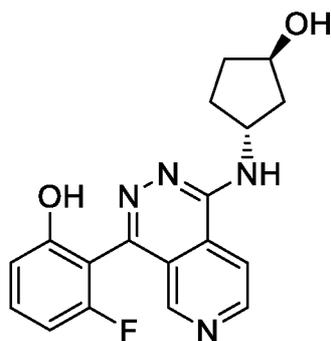
Промежуточное соединение 62: MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  265,05.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,56 (m, 2 H), 1,78 (m, 1 H), 1,88 – 2,08 (m, 2 H), 2,12 – 2,28 (m, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 4,42 – 4,77 (m, 2 H), 7,69 (m, 1 H), 8,32 (m, 1 H), 9,06 (m, 1 H), 9,37 (m, 1 H).

**Стадия 2. Пример 85:** 5-фтор-2-(4-(((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенол



$Pd(PPh_3)_4$  (32,7 мг, 0,03 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 61 (150 мг, 0,57 ммоль), (4-фтор-2-гидроксифенил)бороновой кислоте (133 мг, 0,85 ммоль) и  $K_3PO_4$  (241 мг, 1,13 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,2 мл) в инертной атмосфере. Полученный в результате раствор перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$  и 0,1%  $NH_3$ ), подвижная фаза В: MeCN; 60 мл/мин.; с градиентом от 16% до 26% В за 8 мин.). Объединенные фракции продукта с RT, составляющим 8,75 мин., лиофилизировали с получением 0,035 г указанного в заголовке соединения (18,2%) в виде серого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  341,15.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,49 – 1,71 (m, 2 H), 1,78 – 1,90 (m, 1 H), 2,03 (m, 2 H), 2,21 – 2,31 (m, 1 H), 4,30 (s, 1 H), 4,57 (m, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 6,72 – 6,86 (m, 2 H), 7,23 – 7,41 (m, 2 H), 7,70 (m, 1 H), 8,83 (m, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H);  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -111,625, -111,689, -111,768 (1 F).

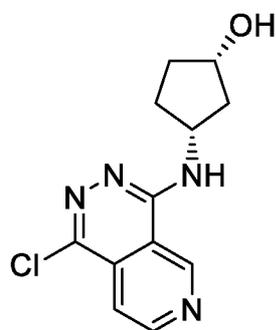
**Пример 86:** 3-фтор-2-(1-(((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенол



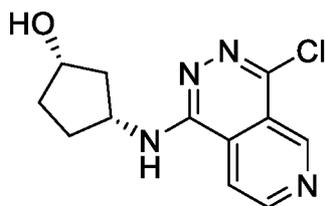
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (21,8 мг, 0,02 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 62 (100 мг, 0,38 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (70,7 мг, 0,45 ммоль) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (241 мг, 1,13 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) в инертной атмосфере. Полученный в результате раствор перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. Реакцию останавливали путем добавления воды и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: XSelect CSH Fluoro Phenyl, 30 \* 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: MeCN; 60 мл/мин.; с градиентом от 2% до 12% В за 7 мин.). Объединенные фракции продукта лиофилизировали с получением 0,072 г указанного в заголовке соединения (53,3%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[\text{M}+\text{H}]^+$  341,00.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  1,60 (m, 2 H), 1,82 (m, 1 H), 1,98 (m, 2 H), 2,24 (m, 1 H), 4,29 (s, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 6,83 (m, 2 H), 7,36 (m, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 8,69 (s, 1H), 8,93 (m, 1 H), 10,07 (s, 1H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  -114,705, -114,756, -135,688 (1 F).

### Пример 87

**Стадия 1. Промежуточное соединение 63:** (1S,3R)-3-((1-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино)циклопентан-1-ол



**и промежуточное соединение 64:** (1S,3R)-3-((4-хлорпиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино)циклопентан-1-ол

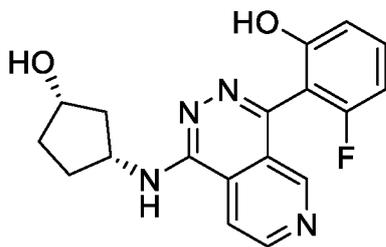


1,4-Дихлорпиридо[3,4-d]пиридазин (1,1 г, 5,50 ммоль), гидрохлорид (1S,3R)-3-аминоциклопентан-1-ола (0,795 г, 5,77 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,224 г, 11,55 ммоль) разбавляли сульфоланом (11 мл) и нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. при перемешивании и в инертной атмосфере. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, фильтрат промывали с помощью DCM и MeOH, и растворители удаляли при пониженном давлении. Применяли препаративную HPLC для разделения региоизомеров (колонка: ChiralPak IB N-3,  $150 * 4,6$  мм, 3 мкм; подвижная фаза А:  $\text{CO}_2$ , подвижная фаза В: EtOH (20 mM DEA в EtOH); 3,5 мл/мин.; 25% В при  $40^\circ\text{C}$ ). Фракции с RT, составляющим 2,63 мин., объединяли и высушивали с получением 1,1 г промежуточного соединения 63 (76,0%). Фракции с RT, составляющим 1,96 мин., объединяли и высушивали с получением 347 мг промежуточного соединения 64 (23,8%).

Промежуточное соединение 63:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,57 – 1,71 (m, 2H), 1,71 – 1,88 (m, 2H), 2,03 – 2,15 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 4,11 – 4,24 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

Промежуточное соединение 64:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,57 – 1,71 (m, 2H), 1,71 – 1,88 (m, 2H), 2,03 – 2,15 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 4,11 – 4,24 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

**Стадия 2. Пример 87:** 3-фтор-2-(1-(((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенол

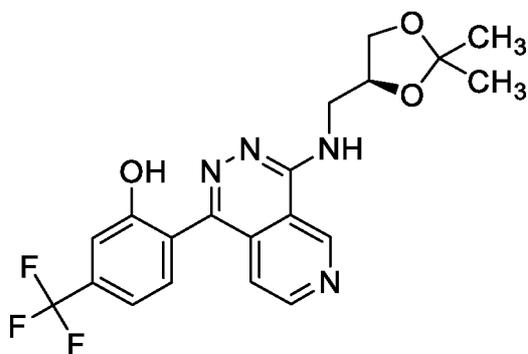


Получали смесь промежуточного соединения 64 (100 мг, 0,38 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (70,7 мг, 0,45 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (21,83 мг, 0,02 ммоль) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (241 мг, 1,13 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) при к. т. Полученную в результате смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 15 часов в инертной атмосфере. Реакцию останавливали путем добавления воды и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с

помощью препаративной HPLC (колонка: XSelect CSH Fluoro Phenyl, 30 \* 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: MeCN; 60 мл/мин.; от 2% В до 12% В за 7 мин.). Объединенные фракции с RT, составляющим 5,72 мин., объединяли и лиофилизировали. В этой реакции получали 0,089 г указанного в заголовке соединения (66,6%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  341,00.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  1,65 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,93 (m, 1H), 10,07 (s, 1H);  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  -114,714, -114,897 (1 F).

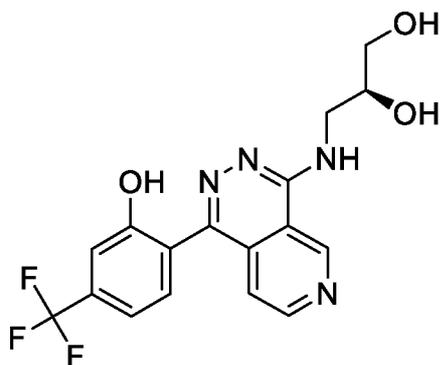
### **Пример 88**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 65:** 2-[4-[[[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метиламино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенол



К раствору [[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метанамина (85,0 мг, 0,65 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (2,0 мл) добавляли DIPEA (0,31 мл, 1,8 ммоль, 3,0 экв.) и промежуточное соединение 1 (200,0 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 44 ч. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли 2,4,6-триметилпиридин (12 мл, 89,11 ммоль) и LiI (788,0 мг, 5,89 ммоль, 10,0 экв.) при к. т. Смесь перемешивали при 160°C в течение 5 ч. в темноте. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Реакцию останавливали путем добавления воды и экстрагировали с помощью CHCl<sub>3</sub> (3 раза). Объединенный органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 с использованием градиента 20–50% MeCN в (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mM, водн.) в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (129,3 мг, 50%); MS (ESI): *масса/заряд*  $[M+H]^+$  421,1.

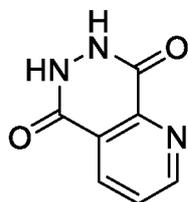
**Стадия 2. Пример 88:** (2S)-3-[[1-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]пропан-1,2-диол



К суспензии промежуточного соединения 65 (124,6 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (2 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (0,6 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. Неочищенную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 с использованием градиента 20–50% MeCN в (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mM, водн.) в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (47,4 мг, 39%). MS (ESI): *масса/заряд* [M+H]<sup>+</sup> 381,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,43 – 3,47 (m, 2H), 3,51 – 3,64 (m, 1H), 3,75 – 3,84 (m, 1H), 3,85 – 3,97 (m, 1H), 4,76 (t, 1H), 5,10 (d, 1H), 7,17 – 7,39 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 8,08 – 8,16 (m, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,76 (d, 1H), 10,46 (br d, 1H).

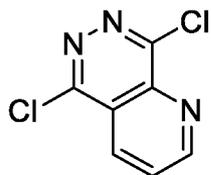
### **Пример 89**

**Стадия 1. Промежуточное соединение 66:** 6,7-дигидропиридо[2,3-d]пиридазин-5,8-дион



К суспензии фуоро[3,4-b]пиридин-5,7-диона (5,00 г, 33,5 ммоль) в AcOH (25 мл) добавляли моногидрат гидразина (5,3 мл, 110 ммоль) при к. т., и смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 17 ч. Смесь охлаждали до к. т., и осадок фильтровали и промывали с помощью H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке соединения (5,15 г, 94%) в виде бесцветного порошка. MS(ESI): *масса/заряд* 164,0 [M+H]<sup>+</sup>.

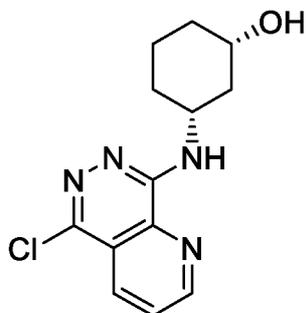
**Стадия 2. Промежуточное соединение 67:** 5,8-дихлорпиридо[2,3-d]пиридазин



К раствору промежуточного соединения 66 (2,0 г, 12 ммоль) в пиридине (1,9 г, 25 ммоль) добавляли фосфорилтрихлорид (10 мл) при к. т., и смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении, выливали в ледяную воду,

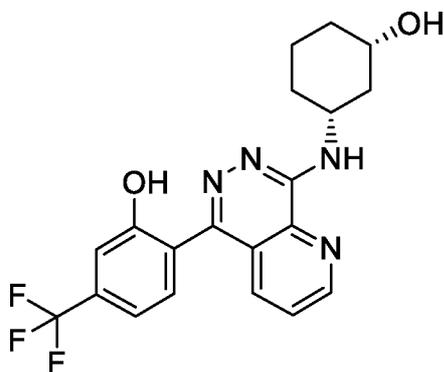
экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$ , высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Органический растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 98%) в виде коричневого твердого вещества. MS(ESI): масса/заряд 200,0/202,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 3. Промежуточное соединение 68:** (1S,3R)-3-[(5-хлорпиридо[2,3-d]пиридазин-8-ил)амино]циклогексанол



К раствору промежуточного соединения 67 (1,20 г, 6,00 ммоль) и гидрохлорида (1S,3R)-3-аминоциклогексанола в NMP (6,0 мл) добавляли DIPEA (3,5 мл), и смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 17 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии (NH-силикагель; EtOAc/MeOH = 100/0–80/20) с получением указанного в заголовке соединения (236 мг, 13%) в виде желтого твердого вещества. MS(ESI): масса/заряд 279,1/281,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

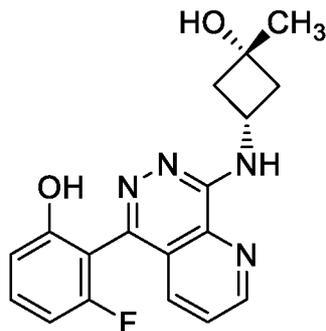
**Стадия 4. Пример 89:** 2-[8-[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол



К раствору промежуточного соединения 68 (236 мг, 0,847 ммоль) и (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (209 мг, 1,02 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и 2,0 М водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,5 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (69 мг, 0,085 ммоль), и смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Смесь охлаждали до к. т., выливали в  $\text{H}_2\text{O}$ , экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$ , промывали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$ , высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (NH-силикагель;  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  = 100/0–90/10). Объединенные фракции продукта концентрировали и дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии

(силикагель;  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-90/10$ ), затем растирали в порошок с 10% MeOH в ИРЕ с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 23%) в виде бледно-желтого порошка. MS(ESI): масса/заряд 405,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,30 – 1,75 (m, 5H), 1,88 – 2,24 (m, 3H), 2,41 – 2,55 (m, 1H), 3,91 – 4,05 (m, 1H), 4,40 – 4,52 (m, 1H), 7,20 – 7,27 (m, 1H), 7,40 – 7,48 (m, 1H), 7,59 – 7,65 (m, 1H), 7,74 – 7,82 (m, 1H), 8,48 – 8,57 (m, 1H), 9,02 – 9,09 (m, 1H).

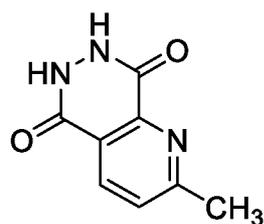
**Пример 90:** 3-фтор-2-(8-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил)фенол



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично процедуре для примера 63, начиная с промежуточного соединения 67 и (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты. MS(ESI): масса/заряд 341,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,33 (s, 3H), 2,16 – 2,27 (m, 2H), 2,45 – 2,55 (m, 2H), 4,31 – 4,42 (m, 1H), 5,01 (br s, 1H), 6,77 – 6,91 (m, 2H), 7,31 – 7,41 (m, 1H), 7,51 – 7,62 (m, 1H), 7,72 – 7,82 (m, 1H), 7,82 – 7,91 (m, 1H), 9,08 – 9,15 (m, 1H).

### Пример 91

**Стадия 1. Промежуточное соединение 69:** 2-метил-6,7-дигидропиридо[2,3-d]пиридазин-5,8-дион



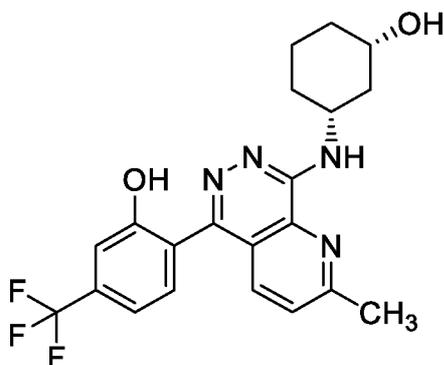
К суспензии 2-метилфуро[3,4-b]пиридин-5,7-диона (5,42 г, 31,6 ммоль) в AcOH (24 мл) добавляли моногидрат гидразина (5,0 мл, 103 ммоль) при к. т., и смесь перемешивали при 125°C в течение 40 мин. Смесь охлаждали до к. т., и осадок фильтровали, промывали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (4,80 г, 86%) в виде бесцветного порошка. MS(ESI): масса/заряд 178,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2. Промежуточное соединение 70:** 5,8-дихлор-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин



К раствору промежуточного соединения 69 (1,10 г, 6,21 ммоль) в пиридине (1,0 мл) добавляли фосфорилтрихлорид (5,0 мл) при к. т., и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. в атмосфере аргона. Смесь выпаривали при пониженном давлении, выливали в ледяную воду, экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$  и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Органический растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (585 мг, 44%) в виде красного порошка. MS(EI): масса/заряд 214,0/216,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

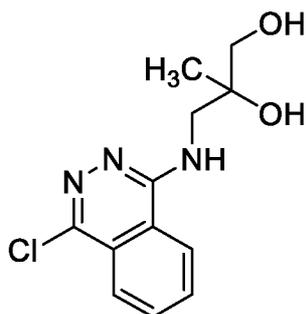
**Стадия 3. Пример 91:** 2-[8-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол



Начиная с промежуточного соединения 70, указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично процедуре для примера 89. MS(EI): масса/заряд 419,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,20 – 1,52 (m, 4H), 1,73 – 2,00 (m, 3H), 2,16 – 2,25 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 3,60 – 3,70 (m, 1H), 4,19 – 4,30 (m, 1H), 4,70 – 4,77 (m, 1H), 7,22 – 7,34 (m, 2H), 7,52 – 7,59 (m, 1H), 7,67 – 7,73 (m, 1H), 7,78 – 7,82 (m, 1H).

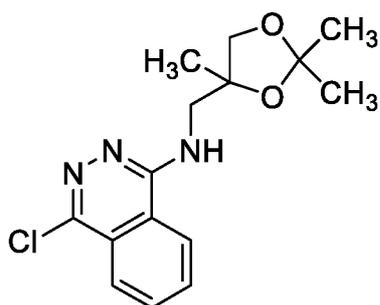
### Пример 92

**Стадия 1. Промежуточное соединение 71:** 3-[(4-хлорфалазин-1-ил)амино]-2-метилпропан-1,2-диол



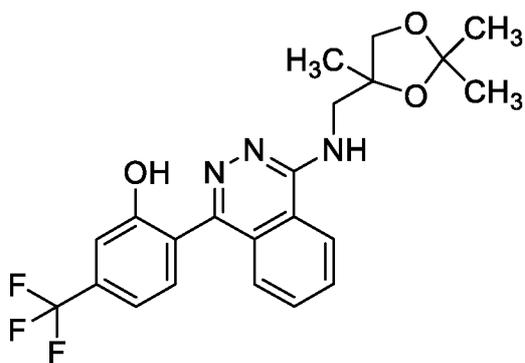
К раствору 1,4-дихлорфталазина (300 мг, 1,51 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (2 мл) добавляли DIPEA (0,78 мл, 4,52 ммоль, 3,0 экв.) и 3-амино-2-метилпропан-1,2-диол (190 мг, 1,81 ммоль, 1,2 экв.). Флакон герметично закрывали, и реакцию проводили при 120°C в течение 1 ч. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до к. т., и остаточный осадок растирали в порошок с CHCl<sub>3</sub> с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 72%) в виде бесцветного порошка. MS(ESI): масса/заряд 268,1/270,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2. Промежуточное соединение 72:** 4-хлор-N-[(2,2,4-триметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]фталазин-1-амин



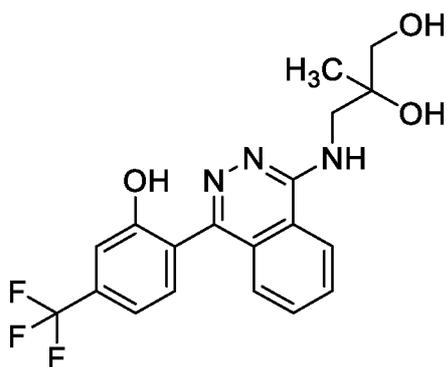
К смеси промежуточного соединения 71 (200 мг, 0,747 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) и ацетоне (3 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (3,0 мл, 24,46 ммоль, 33 экв.) и моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (28,4 мг, 0,149 ммоль, 0,2 экв.), затем смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, и добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и промывали рассолом, затем органический слой выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на NH-силикагеле с использованием градиента 25–50% EtOAc в гексане в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (255 мг, 100%) в виде бесцветного смолистого вещества. MS(ESI): масса/заряд 308,1/310,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 3,63 – 3,66 (m, 1H), 3,65 – 3,69 (m, 1H), 3,79 – 3,83 (m, 1H), 4,06 – 4,08 (m, 1H), 7,61 – 7,63 (m, 1H), 7,97 – 8,02 (m, 2H), 8,06 – 8,09 (m, 1H), 8,41 – 8,45 (m, 1H).

**Стадия 3. Промежуточное соединение 73:** 5-(трифторметил)-2-[4-[(2,2,4-триметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиламино]фталазин-1-ил]фенол



К раствору промежуточного соединения 72 (120 мг, 0,35 ммоль), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (108 мг, 0,53 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$  (24,9 мг, 0,035 ммоль, 0,1 экв.) в DME (2 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (343 мг, 1,05 ммоль, 3,0 экв.), и флакон герметично закрывали. Реакцию проводили при  $120^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$ . К смеси добавляли  $\text{CHCl}_3$  и перемешивали. Органический слой отделяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 0–10% MeOH в  $\text{CHCl}_3$  в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, 89%) в виде бледно-желтого порошка. MS(EI): масса/заряд 434,2 [M+H].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,34 (s, 3H), 1,35 – 1,36 (m, 6H), 3,68 – 3,71 (m, 1H), 3,73 – 3,76 (m, 1H), 3,89 – 3,94 (m, 1H), 4,13 – 4,15 (m, 1H), 7,27 – 7,30 (m, 2H), 7,44 – 7,47 (m, 2H), 7,51 – 7,54 (m, 1H), 7,77 – 7,81 (m, 1H), 7,86 – 7,88 (m, 1H), 8,38 – 8,40 (m, 1H), 10,36 (br s, 1H).

**Стадия 4. Пример 92:** 3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]-2-метилпропан-1,2-диол



К раствору промежуточного соединения 73 (135 мг, 0,312 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (0,8 мл), и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к. т. и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 с использованием градиента 30–60% MeCN в  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (10 mM, водн.) в качестве подвижной фазы с получением указанного в заголовке соединения (84 мг, 68%) в виде бесцветного порошка. MS(EI):

масса/заряд 394,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,15 (s, 3H), 3,18 – 3,29 (m, 2H), 3,60 – 3,66 (m, 2H), 5,33 – 5,36 (m, 2H), 7,26 – 7,32 (m, 2H), 7,45 – 7,47 (m, 1H), 7,51 – 7,53 (m, 1H), 7,65 – 7,68 (m, 1H), 7,80 – 7,84 (m, 1H), 7,88 – 7,92 (m, 1H), 8,38 – 8,39 (m, 1H), 10,36 (br s, 1H).

**Таблица 8.** Данные MS и ЯМР для соединений, перечисленных в таблицах

№ примера	MS, масса/заряд (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР
2	364,1/366,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,39 – 3,49 (m, 2H), 3,51 – 3,61 (m, 1H), 3,70 – 3,80 (m, 1H), 3,82 – 3,91 (m, 1H), 4,74 – 4,85 (m, 1H), 5,11 – 5,40 (m, 1H), 7,07 – 7,20 (m, 2H), 7,45 – 7,53 (m, 1H), 7,60 – 7,67 (m, 1H), 7,75 – 7,92 (m, 2H), 8,32 – 8,40 (m, 1H), 10,00 – 10,40 (m, 1H)
3	348,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,39 – 3,49 (m, 2H), 3,51 – 3,62 (m, 1H), 3,70 – 3,80 (m, 1H), 3,82 – 3,90 (m, 1H), 4,75 – 4,87 (m, 1H), 5,16 – 5,32 (m, 1H), 6,88 – 6,98 (m, 1H), 7,30 – 7,41 (m, 1H), 7,45 – 7,52 (m, 1H), 7,56 – 7,62 (m, 1H), 7,74 – 7,91 (m, 2H), 8,30 – 8,37 (m, 1H), 9,95 – 10,12 (m, 1H)
4	330,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,39 – 3,49 (m, 2H), 3,51 – 3,62 (m, 1H), 3,69 – 3,80 (m, 1H), 3,82 – 3,91 (m, 1H), 4,77 – 4,85 (m, 1H), 5,21 – 5,32 (m, 1H), 6,74 – 6,88 (m, 2H), 7,30 – 7,40 (m, 2H), 7,56 – 7,63 (m, 1H), 7,74 – 7,93 (m, 2H), 8,32 – 8,38 (m, 1H), 9,80 – 10,00 (m, 1H)
5	346,2/348,3 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,39 – 3,49 (m, 2H), 3,51 – 3,61 (m, 1H), 3,68 – 3,79 (m, 1H), 3,81 – 3,91 (m, 1H), 4,76 – 4,93 (m, 1H), 5,16 – 5,35 (m, 1H), 6,97 – 7,05 (m, 2H), 7,27 – 7,35 (m, 1H), 7,44 – 7,50 (m, 1H), 7,53 – 7,62 (m, 1H), 7,75 – 7,91 (m, 2H), 8,30 – 8,36 (m, 1H), 9,80 – 10,20 (m, 1H)
6	396,3 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,37 – 3,48 (m, 2H), 3,50 – 3,61 (m, 1H), 3,68 – 3,79 (m, 1H), 3,82 – 3,91 (m, 1H), 4,78 – 4,93 (m, 1H), 5,21 – 5,33 (m, 1H), 6,88 – 6,95 (m, 2H), 7,36 – 7,41 (m, 1H), 7,44 – 7,51 (m, 1H), 7,55 – 7,63 (m, 1H), 7,76 – 7,91 (m, 2H), 8,30 – 8,38 (m, 1H), 10,00 – 10,30 (m, 1H)
7	398,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,37 – 3,48 (m, 2H), 3,50 – 3,61 (m, 1H), 3,68 – 3,80 (m, 1H), 3,82 – 3,93 (m, 1H), 4,71 – 4,86 (m, 1H), 5,14 – 5,30 (m, 1H), 7,07 – 7,12 (m, 1H), 7,22 – 7,26 (m, 1H), 7,34 – 7,41 (m, 1H), 7,63 – 7,71 (m, 1H), 7,75 – 7,92 (m, 2H), 8,34 – 8,42 (m, 1H)

8	348,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,37 – 3,48 (m, 2H), 3,50 – 3,61 (m, 1H), 3,68 – 3,79 (m, 1H), 3,82 – 3,92 (m, 1H), 4,74 – 4,85 (m, 1H), 5,17 – 5,33 (m, 1H), 6,54 – 6,68 (m, 1H), 6,70 – 6,85 (m, 1H), 7,35 – 7,41 (m, 1H), 7,56 – 7,66 (m, 1H), 7,74 – 7,92 (m, 2H), 8,31 – 8,38 (m, 1H), 10,20 – 10,90 (m, 1H)
9	364,1/366,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,45 – 3,57 (m, 2H), 3,66 – 3,86 (m, 2H), 3,90 – 3,99 (m, 1H), 7,00 – 7,07 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,06 – 8,20 (m, 2H), 8,93 (d, 1H), 10,20 (br s, 1H), 11,09 (br s, 1H)
10	346,1/348,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,39 – 3,57 (m, 2H), 3,65 – 3,87 (m, 2H), 3,91 – 4,02 (m, 1H), 7,05 – 7,17 (m, 2H), 7,41 – 7,53 (m, 2H), 8,07 – 8,20 (m, 2H), 8,91 – 8,99 (m, 1H), 10,02 – 10,52 (m, 2H)
11	326,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2,35 (s, 3H), 3,45 – 3,85 (m, 4H), 3,91 – 3,98 (m, 1H), 6,82 – 6,93 (m, 2H), 7,17 – 7,28 (m, 2H), 7,58 – 7,75 (m, 1H), 8,04 – 8,20 (m, 1H), 8,95 – 9,00 (m, 1H), 9,78 – 10,36 (m, 2H)
12	380,2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3,40 – 3,46 (m, 2H), 3,53 – 3,62 (m, 1H), 3,70 – 3,79 (m, 1H), 3,82 – 3,90 (m, 1H), 4,75 – 4,84 (m, 1H), 5,17 – 5,26 (m, 1H), 7,25 – 7,31 (m, 2H), 7,43 – 7,53 (m, 2H), 7,57 – 7,62 (m, 1H), 7,75 – 7,82 (m, 1H), 7,83 – 7,90 (m, 1H), 8,32 – 8,37 (m, 1H)
19	390,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,60 – 1,75 (m, 2H), 1,75 – 1,95 (m, 3H), 1,95 – 2,10 (m, 1H), 4,28 – 4,38 (m, 1H), 4,38 – 4,52 (m, 1H), 4,70 – 4,82 (m, 1H), 6,95 – 7,08 (m, 1H), 7,25 – 7,38 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,37 (s, 1H)
20	390,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,45 – 1,88 (m, 4H), 1,88 – 2,10 (m, 1H), 2,15 – 2,35 (m, 1H), 4,05 – 4,20 (m, 1H), 4,20 – 4,35 (m, 1H), 5,30 – 5,65 (m, 1H), 7,15 – 7,65 (m, 5H), 7,65 – 8,00 (m, 2H), 8,35 – 8,55 (m, 1H), 10,36 (s, 1H)
21	390,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,50 – 1,65 (m, 1H), 1,66 – 1,78 (m, 1H), 1,82 – 1,95 (m, 2H), 2,05 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 2,25 (m, 1H), 4,20 – 4,35 (m, 1H), 4,38 – 4,45 (m, 1H), 5,00 – 5,15 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,81 (s, 1H)
22	390,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,50 – 1,62 (m, 1H), 1,65 – 1,82 (m, 3H), 1,95 – 2,10 (m, 1H), 2,18 – 2,30 (m, 1H), 4,10 – 4,18 (m, 1H), 4,25 – 4,38 (m,

		1H), 5,38 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,37 (d, 1H)
23	404,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,30 – 1,50 (m, 2H), 1,55 – 1,88 (m, 5H), 2,05 – 2,10 (m, 1H), 4,05 – 4,15 (m, 2H), 4,38 – 4,45 (m, 1H), 4,95 – 5,20 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,07 (t, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,97 (d, 1H), 9,05 – 9,25 (m, 1H), 10,78 (s, 1H)
24	404,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,20 – 1,40 (m, 4H), 1,65 – 1,70 (m, 2H), 1,95 – 2,05 (m, 1H), 2,10 – 2,20 (m, 1H), 3,55 – 3,68 (m, 1H), 4,10 – 4,20 (m, 1H), 4,80 – 4,90 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,37 (s, 1H)
25	404,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,35 – 1,48 (m, 2H), 1,50 – 1,95 (m, 6H), 4,08 – 4,15 (m, 1H), 4,28 – 4,38 (m, 1H), 4,73 – 4,85 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,36 (s, 1H)
26	404,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,23 – 1,43 (m, 4H), 1,65 – 1,75 (m, 2H), 1,95 – 2,05 (m, 1H), 2,10 – 2,15 (m, 1H), 3,55 – 3,68 (m, 1H), 4,05 – 4,20 (m, 1H), 4,75 – 4,95 (m, 1H), 7,13 – 7,21 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,38 (s, 1H)
27	418,2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,43 – 1,95 (m, 10H), 3,83 – 3,95 (m, 1H), 4,20 – 4,30 (m, 1H), 4,85 – 4,95 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 10,35 (s, 1H)
28	404,2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,35 – 1,52 (m, 2H), 1,52 – 1,63 (m, 2H), 1,68 – 1,83 (m, 2H), 1,92 – 2,07 (m, 2H), 4,03 – 4,10 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,63 – 4,75 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,25 – 7,31 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,83 (td, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,05 – 10,65 (m, 1H)
29	404,3 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,36 – 1,52 (m, 2H), 1,52 – 1,63 (m, 2H), 1,68 – 1,83 (m, 2H), 1,92 – 2,07 (m, 2H), 4,03 – 4,10 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,63 – 4,77 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,23 – 7,33 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,84 (td, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,15 – 10,45 (m, 1H)

30	404,2 [M+H] <sup>+</sup>	400 МГц, DMSO-d6) δ 1,08 – 1,25 (m, 1H), 1,25 – 1,43 (m, 3H), 1,73 – 1,81 (m, 1H), 1,82 – 1,91 (m, 1H), 1,95 – 2,05 (m, 1H), 2,23 – 2,32 (m, 1H), 3,51 – 3,63 (m, 1H), 4,23 – 4,37 (m, 1H), 4,68 (d, 1H), 7,22 – 7,32 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,77 (td, 1H), 7,89 (td, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,15 – 10,45 (m, 1H)
31	404,3 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,08 – 1,22 (m, 1H), 1,22 – 1,42 (m, 3H), 1,73 – 1,81 (m, 1H), 1,82 – 1,90 (m, 1H), 1,97 – 2,03 (m, 1H), 2,22 – 2,31 (m, 1H), 3,51 – 3,63 (m, 1H), 4,25 – 4,35 (m, 1H), 4,68 (d, 1H), 7,20 – 7,30 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,84 (td, 1H), 8,37 (d, 1H)
32	376,2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 2,25 – 2,35 (m, 2H), 2,35 – 2,45 (m, 2H), 4,34 – 4,47 (m, 1H), 4,64 – 4,77 (m, 1H), 4,97 – 5,08 (m, 1H), 7,22 – 7,30 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,48 – 7,55 (m, 2H), 7,77 (ddd, 1H), 7,86 (ddd, 1H), 8,41 (d, 1H)
33	376,2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,92 – 2,05 (m, 2H), 2,71 – 2,81 (m, 2H), 3,89 – 4,04 (m, 1H), 4,13 – 4,27 (m, 1H), 5,03 – 5,15 (m, 1H), 7,21 – 7,30 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,76 (ddd, 1H), 7,85 (ddd, 1H), 8,41 (d, 1H)
34	390,2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,62 – 1,73 (m, 2H), 1,73 – 1,93 (m, 2H), 2,02 – 2,12 (m, 1H), 2,31 – 2,41 (m, 1H), 4,16 – 4,23 (m, 1H), 4,53 – 4,63 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 7,20 – 7,28 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,84 (td, 1H), 8,37 (d, 1H)
35	390,2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,62 – 1,73 (m, 2H), 1,73 – 1,93 (m, 2H), 2,02 – 2,12 (m, 1H), 2,31 – 2,41 (m, 1H), 4,15 – 4,23 (m, 1H), 4,52 – 4,63 (m, 1H), 4,70 – 4,82 (m, 1H), 7,20 – 7,30 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,85 (td, 1H), 8,37 (d, 1H)
36	340,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,34 (s, 3H), 2,15 – 2,25 (m, 2H), 2,45 – 2,55 (m, 2H), 4,19 – 4,32 (m, 1H), 5,00 – 5,08 (m, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,28 – 7,36 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,71 (td, 1H), 7,85 (td, 1H), 8,44 (d, 1H)
37	390,1 [M+H] <sup>+</sup>	(600 МГц, DMSO) δ 1,35 (s, 3H), 2,17 – 2,22 (m, 2H), 2,48 – 2,52 (m, 2H), 4,22 – 4,30 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 7,26 – 7,32 (m, 2H), 7,42 – 7,47 (m, 1H), 7,50 – 7,54 (m, 1H), 7,60 – 7,66 (m, 1H), 7,76 – 7,81 (m, 1H), 7,84 – 7,89 (m, 1H), 8,42 – 8,46 (m, 1H), 10,35 (s, 1H)

45	423,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,09 – 1,22 (m, 1H), 1,25 – 1,44 (m, 3H), 1,73 – 1,83 (m, 1H), 1,83 – 1,93 (m, 1H), 2,00 – 2,09 (m, 1H), 2,23 – 2,37 (m, 1H), 3,49 – 3,65 (m, 1H), 4,26 – 4,46 (m, 1H), 4,73 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,80 (d, 1H), 10,81 (br s, 1H)
46	389,1/391,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,09 – 1,23 (m, 1H), 1,25 – 1,55 (m, 3H), 1,72 – 1,84 (m, 1H), 1,84 – 1,93 (m, 1H), 1,96 – 2,07 (m, 1H), 2,21 – 2,31 (m, 1H), 3,50 – 3,63 (m, 2H), 4,05 – 4,21 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,46 (br d, 1H), 9,06 (br d, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,91 (br s, 1H)
47	355,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,11 – 1,20 (m, 1H), 1,26 – 1,44 (m, 3H), 1,73 – 1,82 (m, 1H), 1,85 – 1,92 (m, 1H), 2,00 – 2,07 (m, 1H), 2,24 – 2,37 (m, 1H), 3,49 – 3,62 (m, 1H), 4,25 – 4,40 (m, 1H), 4,74 (d, 1H), 6,76 – 6,87 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,31 – 7,40 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,78 (s, 1H)
48	421,6 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,06 – 1,21 (m, 1H), 1,22 – 1,45 (m, 3H), 1,73 – 1,82 (m, 1H), 1,83 – 1,93 (m, 1H), 1,98 – 2,09 (m, 1H), 2,23 – 2,36 (m, 1H), 3,50 – 3,64 (m, 1H), 4,25 – 4,39 (m, 1H), 4,55 – 4,91 (m, 1H), 6,73 – 6,85 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,33 – 7,39 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,73 (s, 1H)
55	423,0 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,24 – 1,43 (m, 4H), 1,62 – 1,81 (m, 2H), 1,94 – 2,05 (m, 1H), 2,08 – 2,19 (m, 1H), 3,56 – 3,70 (m, 1H), 4,18 – 4,33 (m, 1H), 4,82 (br d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,84 (br s, 1H)
56	421,0 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,21 – 1,44 (m, 4H), 1,62 – 1,79 (m, 2H), 1,93 – 2,06 (m, 1H), 2,08 – 2,21 (m, 1H), 3,56 – 3,70 (m, 1H), 4,15 – 4,30 (m, 1H), 4,81 (d, 1H), 6,92 – 6,99 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,40 – 7,48 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,78 (d, 1H), 10,40 (br s, 1H)
57	389,0/391,0 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,23 – 1,42 (m, 4H), 1,63 – 1,81 (m, 2H), 1,93 – 2,05 (m, 1H), 2,07 – 2,18 (m, 1H), 3,56 – 3,69 (m, 1H), 4,16 – 4,31 (m, 1H), 4,81 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,56 (s, 1H)
58	370,9/372,9 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,21 – 1,42 (m, 4H), 1,62 – 1,81 (m, 2H), 1,93 – 2,05 (m, 1H), 2,06 – 2,22 (m, 1H), 3,55 – 3,72 (m, 1H), 4,13 – 4,29 (m,

		1H), 4,71 – 4,93 (m, 1H), 7,01 – 7,05 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,31 – 7,36 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,25 (s, 1H)
65	375,0/377,0 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,35 (s, 3H), 2,14 – 2,27 (m, 2H), 2,51 – 2,57 (m, 2H), 4,20 – 4,32 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 7,13 – 7,21 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,80 (d, 1H), 10,38 (br s, 1H).
66	359,0 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,35 (s, 3H), 2,10 – 2,27 (m, 2H), 2,51 – 2,55 (m, 2H), 4,13 – 4,36 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,79 (d, 1H), 10,14 (br s, 1H).
67	409,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,35 (s, 3H), 2,16 – 2,29 (m, 2H), 2,51 – 2,57 (m, 2H), 4,23 – 4,39 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,83 (br s, 1H)
68	357,1/359,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,35 (s, 3H), 2,14 – 2,24 (m, 2H), 2,52 – 2,55 (m, 2H), 4,21 – 4,32 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 7,01 – 7,06 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 8,10 (brd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,23 (br s, 1H).
69	359,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,35 (s, 3H), 2,14 – 2,26 (m, 2H), 2,51 – 2,56 (m, 2H), 4,23 – 4,35 (m, 1H), 5,02 – 5,09 (m, 1H), 6,63 – 6,69 (m, 1H), 6,83 (ddd, 1H), 7,20 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,81 (d, 1H), 10,56 (br s, 1H).
71	345,0/347,0 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,22 (s, 6H), 3,65 – 3,75 (m, 2H), 5,00 – 5,12 (m, 1H), 6,94 – 7,05 (m, 2H), 7,25 – 7,36 (m, 2H), 7,79 – 7,90 (m, 1H), 8,81 – 8,88 (m, 1H), 9,75 – 9,81 (m, 1H)
72	395,0 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,22 (s, 6H), 3,65 – 3,73 (m, 2H), 5,00 – 5,13 (m, 1H), 6,86 – 6,96 (m, 2H), 7,25 – 7,34 (m, 1H), 7,40 – 7,48 (m, 1H), 7,79 – 7,88 (m, 1H), 8,83 – 8,89 (m, 1H), 9,75 – 9,82 (m, 1H)
73	362,9/364,9 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,23 (s, 6H), 3,70 (d, 2H), 5,03 (s, 1H), 6,87 – 6,94 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 8,87 (d, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,60 (br s, 1H)
79	405,2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,34 – 1,46 (m, 2H), 1,48 – 1,87 (m, 5H), 1,87 – 1,98 (m, 1H), 4,12 – 4,18 (m, 1H), 4,33 – 4,42 (m, 1H), 4,73 (d, 1H), 7,25 – 7,29 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,44 (br s, 1H)
80	405,2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d6) δ 1,32 – 1,47 (m, 2H), 1,49 – 1,86 (m, 5H), 1,87 – 1,98 (m, 1H), 4,12 – 4,18 (m, 1H), 4,32 – 4,42 (m, 1H), 4,69 – 4,77 (m,

		1H), 7,25 – 7,33 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,43 (br s, 1H)
81	405,2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,25 – 1,44 (m, 4H), 1,65 – 1,80 (m, 2H), 1,94 – 2,05 (m, 1H), 2,09 – 2,21 (m, 1H), 3,57 – 3,71 (m, 1H), 4,17 – 4,29 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 7,24 – 7,33 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H)
82	405,2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,08 – 1,22 (m, 1H), 1,24 – 1,45 (m, 3H), 1,71 – 1,83 (m, 1H), 1,84 – 1,94 (m, 1H), 1,96 – 2,13 (m, 1H), 2,23 – 2,37 (m, 1H), 3,49 – 3,63 (m, 1H), 4,26 – 4,42 (m, 1H), 4,60 – 4,88 (m, 1H), 7,24 – 7,36 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,45 (br s, 1H)
83	391,2 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,62 – 1,74 (m, 2H), 1,74 – 1,95 (m, 2H), 2,04 – 2,17 (m, 1H), 2,35 – 2,46 (m, 1H), 4,13 – 4,25 (m, 1H), 4,56 – 4,66 (m, 1H), 4,74 (d, 1H), 7,25 – 7,34 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,43 (s, 1H)
84	391,1 [M+H] <sup>+</sup>	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,35 (s, 3H), 2,10 – 2,23 (m, 2H), 2,41 – 2,55 (m, 2H), 4,70 – 4,87 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 7,25 – 7,35 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,79 (d, 1H), 10,43 (br s, 1H)

#### Биологические и физико-химические данные

##### Анализ образования пятнышек NLRP3 человека (тест А)

Для определения у соединений профиля антагонистической активности в отношении NLRP3 применительно к ингибированию инициируемого нигерицином образования пятнышек использовали репортерные моноциты ASC-GFP (InvivoGen, № thp-ascgfp). Анализ основан на NF-κB-зависимой экспрессии слитого белка ASC::GFP. Праймирование клеток с помощью LPS увеличивает экспрессию ASC::GFP, а нигерицин привлекает ASC::GFP, прокаспазу-1 и NLRP3 для образования комплексов микрометрового размера — ASC-пятнышек, которые количественно оцениваются с помощью флуоресцентной микроскопии.

##### **Получение реагентов для анализа**

Среда для анализа: RPMI 1640 (Gibco, № 72400-021), дополненная 10% инактивированной нагреванием FBS (Gibco, № 10270).

Клетки: THP-ASC-GFP культивировали в RPMI 1640 (Gibco, № 72400-021), дополненной 10% инактивированной нагреванием FBS (Gibco, № 10270) и 100 мкг/мл зеоцина (Life Technologies, № 46-0072) (каждый второй пассаж), для поддержания экспрессии ASC::GFP.

##### **Поэтапный протокол проведения анализа:**

## День 1

1. Клетки подсчитывали с помощью CEDEX (Innovartis) и разбавляли с помощью среды для анализа, дополненной 100 нМ форбол-12-миристат-13-ацетата (Sigma, № P8139), до 375000 клеток/мл.
2. 20 мкл указанной выше смеси клеток распределяли в обработанные для ТС черные 384-луночные планшеты  $\mu$ Clear (Greiner, № 781091) с помощью Multidrop Combi (ThermoFisher).
3. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 20 ч.

## День 2

1. 10 мкл LPS (Sigma, № L2654) распределяли с помощью Multidrop Combi (ThermoFisher) до 1 мкг/мл.
2. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 3 ч.
3. 80 нл тестируемого соединения в DMSO получали согласно кривым зависимости концентрация-ответ и разбавляли с помощью 20 мкл среды для анализа, дополненной 68 мкМ ZVAD-FMK (Promega, № 7231), в полипропиленовых 384-луночных планшетах (Greiner, № 781280).
4. 10 мкл указанного выше раствора тестируемого соединения переносили в планшет с клетками с помощью Bravo (Agilent).
5. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 30 мин.
6. 15 мкл нигерицина (Sigma, № SML1779) при 75 мкМ распределяли в планшеты с клетками с помощью Certus (Gyger).
7. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 1 ч.
8. 15 мкл 17,3% формальдегида (Sigma, № F8775), дополненные красителем для нуклеиновых кислот Hoechst (Life Technologies, № H3570), разбавленным 1:5000, добавляли с помощью Multidrop (ThermoFisher).
9. Планшеты инкубировали при к. т. в течение 15 мин.
10. Планшеты промывали два раза в 40 мкл PBS (Gibco, № 100100) с помощью BlueWasher (BlueCatBio).
11. Визуализацию планшетов проводили с помощью ImageXpress (Molecular Devices).

Данные изображений обрабатывали с использованием программного обеспечения Columbus (Perkin Elmer) с применением окрашивания ядер для идентификации клеток и выявления пятен для идентификации ASC-пятнышек внутри клеток. Для дополнительной обработки данных использовали Screener (Genedata AG). Данные о зависимости концентрация-ответ для количества пятнышек на клетку аппроксимировали с

использованием четырехпараметрической логистической аппроксимации, и значения  $EC_{50}$  приведены в таблице 9.

#### Анализ продуцирования IL-1 $\beta$ , инициируемого нигерицином (NLRP3 человека) (тест В)

У соединений определяли профиль антагонистической активности в отношении NLRP3 применительно к ингибированию инициируемого нигерицином высвобождения IL-1 $\beta$  из моноцитов THP-1 человека. Количественное определение проводили с использованием коммерчески доступного набора для выявления HTRF IL-1 $\beta$  человека (CisBio, 62HPL1BREN). В анализе используют два антитела к IL-1 $\beta$  в сэндвич-формате анализа. Одно из них мечено донорным флуорофором (криплатом Eu), а второе – акцепторным (XL). Иммуные комплексы, содержащие два антитела, связанные с одной и той же молекулой IL-1 $\beta$ , обеспечивают резонансный перенос энергии флуоресценции (FRET) между донором и акцептором после возбуждения донора источником света, что впоследствии приводит к флуоресценции при 665 нм от акцептора. Интенсивность сигнала флуоресценции пропорциональна концентрации IL-1 $\beta$  в образце.

#### **Получение реагентов для анализа**

Клетки: линия клеток моноцитарного лейкоза THP человека. Клетки обычно пассировали каждые 2-3 дня при плотности, поддерживаемой на уровне от 0,2 до  $0,4 \cdot 10^6$  клеток/мл.

Культура и среда для анализа: RPMI 1640 (Gibco, 72400-021), дополненная 10% FBS (Sigma, F2442).

Стандарт IL-1 $\beta$ : восстановленный стандарт IL-1 $\beta$ , представленный в наборе CisBio, разбавляли в среде для анализа до максимальной конечной концентрации в анализе, составляющей 2 нг/мл.

Реагенты для выявления HTRF: cAMP-d2 и меченное криплатом антитело к cAMP восстанавливали в соответствии с инструкциями к набору CisBio. Непосредственно перед использованием реагенты объединяли с использованием следующих пропорций: 10/24 буфера для выявления (представленного в наборе), 14/24 PBS (Gibco, 10010), 1/120 антитела к IL-1 $\beta$ , меченного криплатом Eu, и 1/120 антитела к IL-1 $\beta$ , меченного XL.

#### **Поэтапный протокол проведения анализа:**

День 1

1. 20 нл тестируемых соединений, растворенных в DMSO, распределяли путем акустического переноса (Labcyte Echo) в белые 384-луночные планшеты (Greiner; 784075), герметично закрывали и хранили при к. т. до анализа.
2. 20 нл 50 мкМ контрольного соединения в DMSO (конечная концентрация 250 нМ) добавляли в контрольные лунки со 100% ингибированием, и 20 нл DMSO добавляли

в 0% контрольные лунки с помощью дозатора Echo. Контрольное соединение может быть выбрано из MCC950 (N-[[[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)амино]карбонил]-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-фурансульфонамида) или любого другого соединения, которое выступает в качестве полного антагониста в анализе.

3. Аликвоту клеток отбирали из клеток, выращенных в непрерывной культуре, и подсчитывали с помощью CEDEX (Innovatis).
4. Количество клеток, необходимое для эксперимента, центрифугировали в течение 5 мин. при 250 x g и ресуспендировали до  $1,0 \cdot 10^6$  клеток/мл в среде для анализа при 37°C.
5. LPS (Sigma; L2654) добавляли до конечной концентрации 1 мкг/мл.
6. Клетки праймировали с помощью LPS в общей массе в пробирке объемом 50 мл путем инкубирования при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности в течение 3 ч.
7. 4 мкл раствора клеток при  $1,0 \cdot 10^6$  клеток/мл распределяли с помощью Multidrop Combi (Thermo Fisher) в белые 384-луночные малообъемные планшеты (Greiner; 784075) с получением 4000 клеток/лунка.
8. Инкубация в течение 30 мин. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности.
9. В среду для анализа добавляли 4 мкл 40 мкМ нигерицина с помощью Certus (Gyger) до конечной концентрации 20 мкМ.
10. Инкубация в течение 1 ч. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности.
11. 4 мкл реагентов для выявления HTRF добавляли с помощью Multidrop Combi.
12. Инкубация в течение 3 ч. при к. т. в защищенном от света месте.
13. Сигнал гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) выявляли с помощью ридера Envision (PerkinElmer) или PHERAstar (BMG Labtech) ( $\lambda_{ex} = 340$  нм,  $\lambda_{em} = 665$  и 615 нм).

С использованием калибровочной кривой для IL-1 $\beta$  данные HTRF преобразовывали в количество IL-1 $\beta$ , продуцируемого в образцах, которое впоследствии использовали для расчета ответов в зависимости от концентрации. Данные о зависимости концентрация-ответ анализировали с помощью Screener (Genedata) и аппроксимировали с использованием четырехпараметрической логистической аппроксимации. Результаты из анализа приведены в таблице 9 в виде IC<sub>50</sub> (мкМ).

IC<sub>50</sub> определена как концентрация, при которой ингибирующая активность достигает 50% от своего максимального уровня. Если анализ проводили несколько раз для одного и того же соединения, то приведено среднее геометрическое значение. Чтобы облегчить сравнение данных об эффективности, эффективность нормализовали к % ингибирующего

эффекта тестируемого соединения по сравнению с ингибированием, вызванным насыщающей концентрацией контрольного соединения (250 нМ).

#### Анализ продуцирования IL-1 $\beta$ , инициируемого VzATP (NLRP3 человека) (тест C)

В варианте анализа IL-1 $\beta$  соединения тестировали в отношении их способности ингибировать инициируемое VzATP (2'(3')-O-(4-бензоилбензоил)аденозин-5'-трифосфатом) высвобождение IL-1 $\beta$  из моноцитов THP-1 человека. Как и в анализе продуцирования, инициируемого нигерицином, количественное определение проводили с использованием набора для выявления HTRF IL-1 $\beta$  человека (CisBio, 62HIL1BPEH).

Присутствовали некоторые различия между анализом продуцирования, инициируемого нигерицином (тест B), и анализом продуцирования, инициируемого VzATP. Условия в анализе продуцирования, инициируемого VzATP, со значимыми различиями по сравнению с анализом продуцирования, инициируемого нигерицином, включают следующее.

- Среда для культивирования клеток: RPMI 1640 (Gibco, 11875-119), дополненная 10% FBS (Sigma, 171012) и смесью пенициллин-стрептомицин (Thermo Fisher, 15140-122).
- Среда для анализа: RPMI 1640 (Gibco, 22400-105), дополненная 1% FBS (Sigma, 171012).
- Клетки праймировали с помощью LPS (Sigma, L2630) в конечной концентрации 2 мкг/мл в течение 24 ч. (вместо 1 мкг/мл в течение 3 ч.).
- Продуцирование IL-1 $\beta$  инициировали путем добавления VzATP (Sigma, B6396) (вместо нигерицина) в конечной концентрации 1 мМ с последующей инкубацией в течение 30 мин. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности.

Результаты из анализа приведены в таблице 9 в виде IC<sub>50</sub> (мкМ).

#### Анализ hERG (тест D)

Эксперименты проводили на платформе для локальной фиксации потенциала с высокой пропускной способностью SyncroPatch 384PE (Nanon Technologies) при к. т. и с использованием чипов со средним сопротивлением с 4 отверстиями для фрагментов на каждый участок. Линию клеток яичника китайского хомячка K1 (CHO), экспрессирующую hERG, использовали в готовом для анализа формате и хранили в жидком азоте до использования. 2 флакона с клетками (10 x 10<sup>6</sup> клеток на флакон) размораживали и добавляли к 20 мл солевого раствора, забуференного с помощью Hepes (HBSS). HBSS содержал 140 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 10 мМ HEPES и 5 мМ глюкозы (pH 7,4). Внутренний раствор для локальной фиксации потенциала представлял собой 120 мМ KF, 20 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 10 мМ EGTA и 25 мкМ эсцина (pH 7,2). После завершения первоначального процесса образования контакта на клетки наносили раствор для усиления контакта,

содержащий HBSS, дополненный 10 мМ CaCl<sub>2</sub> и 1 мМ MgCl<sub>2</sub>. Затем внешний раствор заменяли (4 раза) на внешний раствор для локальной фиксации потенциала, содержащий 80 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 2 мМ CaCl<sub>2</sub>, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ глюкозы и 60 мМ NMDG (pH 7,4). Все растворы хранили при к. т., кроме эсцина, который хранили при 4°C. Все соединения распределяли в 384-луночные планшеты Greiner-Bio и тестировали в совокупном анализе по 6 точкам (конечная концентрация DMSO 0,33%). В этом анализе использовали только лунки, которые соответствовали критериям приемлемости (сопротивление контакта 30 мегаом, Z'-фактор > 0,4 и величина тока > 0,2 нА). Результаты определения IC<sub>50</sub> (мкМ) в анализе hERG представлены в таблице 9.

#### Растворимость (тест E)

Анализ проводили в соответствии с анализом растворимости, описанным на страницах 164-167 у Wernevik, J. et al., “*A Fully Integrated Assay Panel for Early Drug Metabolism and Pharmacokinetics Profiling*”, Assay and Drug Development Technologies, 2020, 18(4), 157-179. Данные приведены в таблице 9 в виде растворимости (мкМ). Если анализ проводили несколько раз для одного и того же соединения, то приведено среднее арифметическое значение.

#### Растворимость (тест F)

После высушивания 20 мМ раствора DMSO, содержащего тестируемое соединение, добавляли буферный раствор гидрофосфата динатрия и лимонной кислоты (разбавленный буфер Макилвейна, pH 6,5) для разбавления в 100 раз. В этих условиях теоретическая максимальная концентрация тестируемого соединения составляла 200 мкМ. Буфер обрабатывали ультразвуком, встряхивали и выдерживали при 25°C в течение от 24 до 72 ч. Образец буфера фильтровали, и фильтрат разбавляли равным объемом смеси ацетонитрил/метанол (1:1, об./об.) в 96-луночной планшете. 20 мМ раствор DMSO, содержащий тестируемое соединение, разбавляли в 100 раз смесью ацетонитрил/метанол (1:1, об./об.), и добавляли такое же количество буфера Макилвейна (pH 6,5) для использования в качестве стандартного раствора. Стандартные и тестируемые образцы переносили в 384-луночный планшет и анализировали с помощью HPLC. Результаты анализа растворимости представлены в таблице 9 в мкг/мл.

Таблица 9. Данные анализа

Пример	Тест А, EC <sub>50</sub> (мкМ)	Тест В, IC <sub>50</sub> (мкМ)	Тест С, IC <sub>50</sub> (мкМ)	Тест D, IC <sub>50</sub> hERG (мкМ)	Тест Е, растворимо сть (мкМ)	Тест F, растворимо сть (мкг/мл)
1	0,082	0,027	0,010	> 40	100	50,0
2			0,165			24,6
3			0,474			68,6
4			> 1,000			23,2
5	0,122	0,045	0,017		6	7,9
6	0,201	0,099	0,040		130	> 79,1
7	0,180	0,047	0,022	> 40	582	70,3
8			0,159			11,8
9	0,164		0,011			67,3
10			0,434			62,9
11	0,207	0,082	0,023		> 1000	> 65,1
12	0,100		0,022		186	36,4
13			> 10,000			> 65,1
14	0,018		0,005		135	56,3
15	0,220		0,026		155	14,7
16	0,054	0,030	0,020	22		23,9
17	0,290	0,169	0,086			27,5
18			0,738			> 79,9
19	0,026	0,020	0,005	23	171	10,6
20	0,162	0,046	0,010		206	8,6
21	0,105	0,036	0,008	19	71	14,5
22	2,407		0,187		172	9,2
23	0,156	0,031	0,014	21	0,400	4,4
24	0,038	0,009	0,005	17	148	7,9
25	0,080	0,036	0,008	7,4	3	1,8
26	1,983		0,602		148	8,3
27	0,562		0,034		9	2,1
28	0,104	0,034	0,020			17,6
29			0,296			16,1
30			0,430			16,5

31	0,039	0,017	0,008	11		18,6
32	0,248	0,141	0,063			1,4
33	0,206	0,122	0,046			2,6
34			0,018			9,3
35	0,212	0,071	0,069			10,9
36			0,976			43,0
37	0,339	0,032		29		
38	0,027	0,016	0,009	> 40	810	> 80,9
39	0,059	0,018	0,007		48	10,2
40	0,006	0,004	< 0,003	34	413	26,0
41	0,011	0,006	< 0,003	> 40	67	8,6
43			0,033			37,3
44	0,016		< 0,003	> 40	636	40,1
45	0,044	0,025	0,009	> 40	121	10,4
46	0,037		0,003	> 40	941	> 77,8
47			0,068			> 70,9
48	0,029	0,014	0,004	> 40	326	80,4
49			0,405			> 80,9
50			0,047			> 80,9
51			0,004			> 72,9
52	0,052		0,006	22	447	51,9
53			0,007			62,5
54			0,004			45,7
55	0,038		0,006	> 40	529	8,8
56	0,025	0,008	0,003	19	263	14,5
57	0,017		0,005	> 40	596	36,9
58	0,011		0,002	> 40		42,4
59	0,016	0,009	0,005	> 40	47	> 78,1
60	0,017	0,012	< 0,003	> 40	26	10,3
61	0,029		0,007	34	389	64,0
62	0,060		0,006	> 40	120	25,7
63			0,008			0,8
64			0,111			> 68,1
65	0,373	0,114	0,037		11	1,1

66			0,570			3,6
67	0,067	0,024	0,008		3	1,5
68	0,019		0,002		44	
69	0,301	0,149	0,038		29	13,6
70	0,067	0,026	0,010	> 40	5	17,7
71			0,014			21,9
72			0,022			5,8
73	0,142		0,015	> 40		14,1
74	0,204		0,018		17	12,1
75	0,124	0,010		> 40		
76	0,128			> 40		
77	2,929					
78	1,140				958	
79	0,029	0,018	0,010	> 40	50	4,8
80	0,018	0,005	0,007	> 40	35	5,9
81	2,159		0,289		397	31,0
82	1,757		0,091	> 40	34	9,4
83	0,129	0,038	0,020	> 40	47	4,7
84	0,088		0,027		20	> 78,1
85	0,481				68	
86	6,146					
87	6,150				25	
88	0,036	0,016	0,004	> 40	643	> 76,1
89	0,047	0,027	0,008	36	294	22,1
90			0,551			> 68,1
91			0,010			0,5
92	0,296		0,020		14	2,8

Тест с LPS/АТР

Самцам мышей BALB/cAJcl в возрасте 7 недель внутрибрюшинно вводили 0,5 мл 4 мкг/мл раствора LPS (Sigma-Aldrich Co. LLC, L2630) в PBS (Thermo Fisher Scientific Inc., 10010). Через час суспензию тестируемого препарата в 0,5% (вес/об.) водном растворе натрий-СМС (Nacalai Tesque INC., 07326-95) вводили перорально в объеме 10 мл/кг. Через час после введения препарата внутрибрюшинно вводили 0,5 мл 30 мкмоль/л раствора АТР (Sigma-Aldrich Co. LLC, A7699) в PBS. Через двадцать минут животных подвергли

эвтаназии путем цервикальной дислокации под анестезией севофлураном. Сразу после эвтаназии брюшную полость каждого животного промывали с помощью внутрибрюшинной инъекции 3 мл ледяного PBS. Затем собирали PBS, и концентрации IL-1 $\beta$  определяли с использованием набора для ELISA (R&D Systems Inc., MLB00C). Результаты теста показаны в таблице 10.

**Таблица 10. Данные теста с LPS/АТР**

Пример	% ингибирования продуцирования IL-1 $\beta$	
	1 мг/кг	3 мг/кг
1	4	82
7	46	95
9		77
14		75
38	29	83
39		58
40	87	98
41	94	99
45		82
46	23	65
53		65
54		55
55		91
56		98
57	42	87
59	44	70
60	60	97
61		97
62		71
70		98
74		68
80		73
89		71

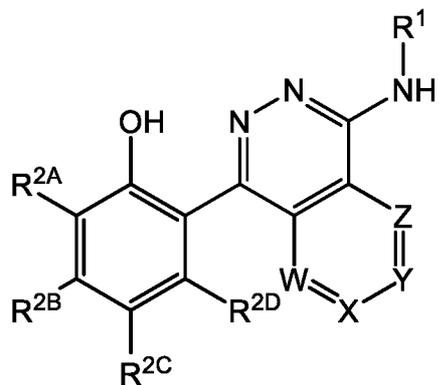
Специалисту в данной области будет понятно, что описанные выше биологические анализы могут быть проведены с использованием альтернативного оборудования и незначительных видоизменений протокола без значительного влияния на результаты.

Вышеизложенное описание иллюстративных вариантов осуществления предназначено только для ознакомления других специалистов в данной области с изобретением, созданным авторами настоящего изобретения, его принципами и его практическим применением таким образом, чтобы другие специалисты в данной области смогли легко адаптировать и применять настоящее изобретение в его многочисленных формах, которые могут лучше всего подходить для потребностей конкретного применения. Настоящее описание и его конкретные примеры, при том, что они указывают на варианты осуществления настоящего изобретения, предназначены только для иллюстративных целей. Следовательно, настоящее изобретение не ограничено иллюстративными вариантами осуществления, описанными в настоящем описании, и оно может быть модифицировано различными способами. Кроме того, следует понимать, что различные признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть использованы в комбинации с образованием одного варианта осуществления. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть использованы в комбинации с образованием их подкомбинаций.

Любые публикации, раскрытые в настоящем описании, включены в данный документ посредством ссылки.

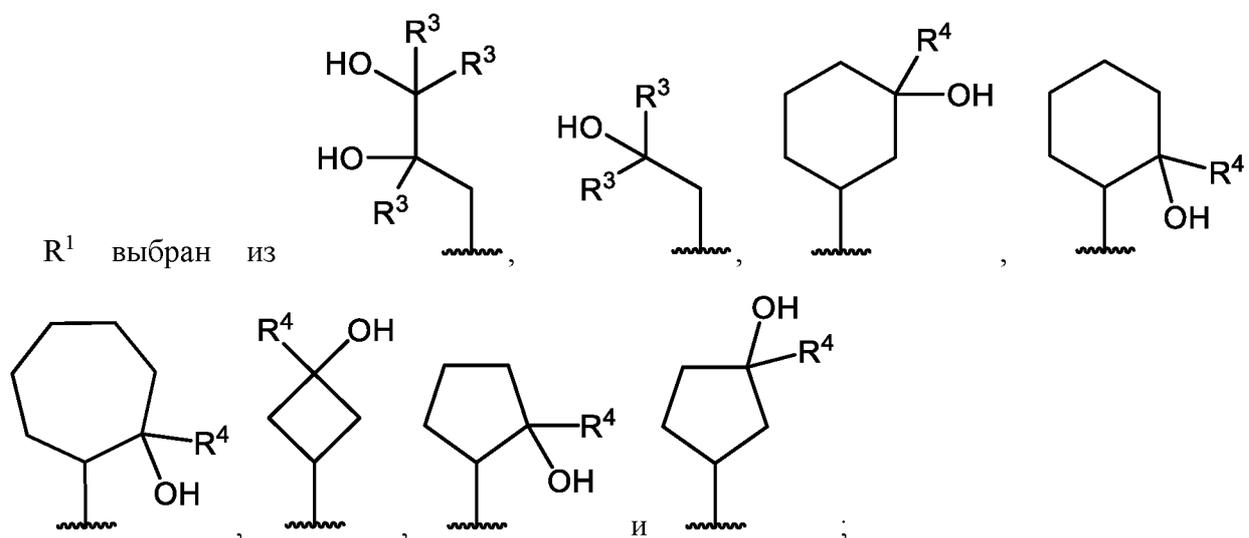
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



Формула (I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где



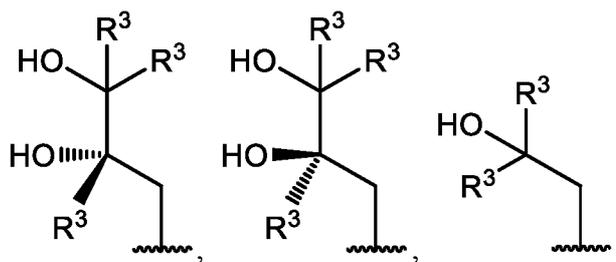
каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из -H и -C<sub>1-3</sub>алкила;

R<sup>4</sup> выбран из -H и -C<sub>1-3</sub>алкила;

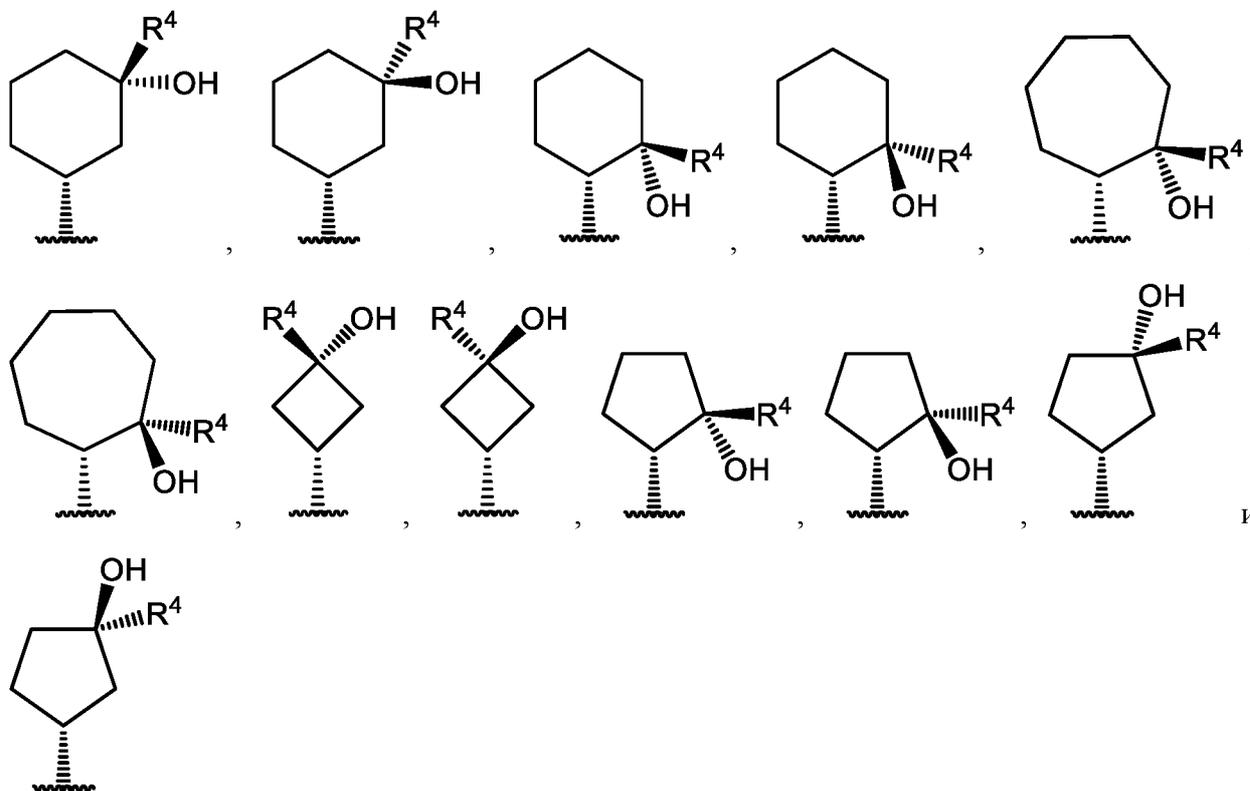
каждый из R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup> и R<sup>2D</sup> независимо выбран из -H, -F, -Cl, -C<sub>1-3</sub>алкила, замещенного 0-3 заместителями, представляющими собой -F, циклопропила, -OCF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me;

каждый из W, X, Y и Z независимо выбран из CR<sup>5</sup> и N; ни один из W, X, Y и Z не представляет собой N или один из них представляет собой N, а остальные из W, X, Y и Z представляют собой CR<sup>5</sup>;

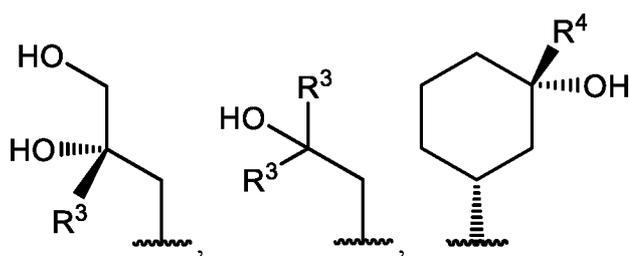
каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из -H, -Me и -F.



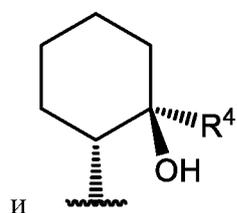
2. Соединение по п. 1, где  $R^1$  выбран из



и



3. Соединение по п. 1, где  $R^1$  выбран из

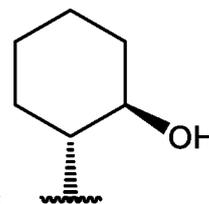
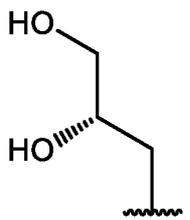


4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый  $R^3$  независимо выбран из -H и -Me.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый  $R^3$  представляет собой -H.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^4$  выбран из -H и -Me.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^4$  представляет собой -H.
8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^1$  представляет собой



9. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $R^1$  представляет собой
10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где два, три или четыре из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  представляют собой -H, а остальные из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  не представляют собой -H.
11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где два или три из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  представляют собой -H, а остальные из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$  и  $R^{2D}$  не представляют собой -H.
12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^{2A}$  и  $R^{2C}$  представляют собой -H.
13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^{2B}$  выбран из -H, -F, -CF<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>Me.
14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^{2D}$  выбран из -H и -F.
15. Соединение по любому из пп. 1-12, где  $R^{2B}$  выбран из -H или -Cl, и  $R^{2D}$  представляет собой -F.
16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^{2B}$  не представляет собой -H.
17. Соединение по любому из пп. 1-9, где  $R^{2A}$  представляет собой -H,  $R^{2B}$  представляет собой -CF<sub>3</sub>,  $R^{2C}$  представляет собой -H, и  $R^{2D}$  представляет собой -H.
18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из W, X, Y и Z представляет собой CR<sup>5</sup>.
19. Соединение по любому из пп. 1-17, где каждый из W, X и Z представляет собой CR<sup>5</sup>, и Y представляет собой N.
20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из W, X, Y и Z представляет собой CR<sup>5</sup>; ни один из W, X, Y и Z не представляет собой N или один из них представляет собой N; а остальные из W, X, Y и Z представляют собой CH.
21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый  $R^5$  представляет собой -H.

22. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из:

- 3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 3-[[4-(4-хлор-3-фтор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 3-[[4-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 3-[[4-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 3-[[4-(4-хлор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 3-[[4-[2-фтор-6-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 3-[[4-(2,4-дифтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 3-[[4-(4-хлор-2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 3-[[4-(2-хлор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 3-[[4-(2-гидрокси-4-метилфенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 3-[[4-(2-гидрокси-5-метилфенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-7-метилфталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-6-метилфталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;
- 2-[4-[[3-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[4-[[3-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-метилсульфонилфенола;
- 2-[4-[[2-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]циклогептанола;
- 2-(4-((3-гидроксициклогексил)амино)фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;
- 2-(4-((3-гидроксициклобутил)амино)фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;
- 3-фтор-2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)фталазин-1-ил)фенола;
- 2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[4-[[3-гидрокси-3-метилциклопентил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[1-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 5-хлор-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

3-фтор-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

3-фтор-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-3-(трифторметил)фенола;

5-этил-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-циклопропил-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

4-фтор-2-[4-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

4-фтор-2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-фтор-2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

2-[4-[[3-гидрокси-3-метилциклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола;

3-фтор-2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-хлор-2-фтор-6-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

4,5-дифтор-2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3,5-дифтор-2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

3-фтор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-фтор-2-(4-((2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(4-((2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-((2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

5-фтор-2-(1-((2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

2-[4-[[2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[3-гидроксициклопентил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-фтор-2-(4-((3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-((3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

3-[[1-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]пропан-1,2-диола;

2-[8-[[3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-фтор-2-(8-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил)фенола;

2-[8-[[3-гидроксициклогексил]амино]-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола и

3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]-2-метилпропан-1,2-диола или их фармацевтически приемлемой соли.

23. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из:

(2S)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;

(2R)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2S)-3-[[4-(4-хлор-3-фтор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2R)-3-[[4-(4-хлор-3-фтор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2S)-3-[[4-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2R)-3-[[4-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2S)-3-[[4-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2R)-3-[[4-(2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2S)-3-[[4-(4-хлор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2R)-3-[[4-(4-хлор-2-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2S)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2R)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2S)-3-[[4-[2-фтор-6-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2R)-3-[[4-[2-фтор-6-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2S)-3-[[4-(2,4-дифтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2R)-3-[[4-(2,4-дифтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2S)-3-[[4-(4-хлор-2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2R)-3-[[4-(4-хлор-2-фтор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2S)-3-[[4-(2-хлор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2R)-3-[[4-(2-хлор-6-гидроксифенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2S)-3-[[4-(2-гидрокси-4-метилфенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2R)-3-[[4-(2-гидрокси-4-метилфенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2S)-3-[[4-(2-гидрокси-5-метилфенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2R)-3-[[4-(2-гидрокси-5-метилфенил)фталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2S)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-7-метилфталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2R)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-7-метилфталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2S)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-6-метилфталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
(2R)-3-[[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-6-метилфталазин-1-ил]амино]пропан-1,2-диола;  
2-[4-[[4-(1R,3R)-3-гидроксициклопентил]амино]фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;









2-[4-[[[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

2-[4-[[[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

2-[4-[[[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[[[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-2-[4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-2-[4-[[[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-2-[4-[[[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

5-хлор-2-[4-[[[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

2-(4-(((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-(((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-(((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-(((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[[(1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[[(1R,3S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[[(1S,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[[(1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола;

2-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола;

3-фтор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-хлор-2-фтор-6-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-хлор-2-фтор-6-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

4,5-дифтор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

4,5-дифтор-2-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

3-фтор-2-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-хлор-2-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3,5-дифтор-2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3,5-дифтор-2-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметокси)фенола;

5-хлор-3-фтор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола;

3-фтор-2-[4-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-фтор-2-(4-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-фтор-2-(4-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-фтор-2-(4-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-фтор-2-(4-(((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(4-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(4-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(4-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(4-(((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-(((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

5-фтор-2-(1-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

5-фтор-2-(1-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

5-фтор-2-(1-(((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

5-фтор-2-(1-(((1S,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

2-[4-[[[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-фтор-2-(4-(((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-фтор-2-(4-(((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-фтор-2-(4-(((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-фтор-2-(4-(((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-(((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-(((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-(((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

3-фтор-2-(1-(((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)фенола;

(2S)-3-[[1-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]пропан-1,2-диола;

(2R)-3-[[1-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]пиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил]амино]пропан-1,2-диола;

2-[8-[[1-(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[8-[[1-(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[8-[[1-(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[8-[[1-(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-фтор-2-(8-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил)фенола;

3-фтор-2-(8-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил)фенола;

2-[8-[[[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[8-[[[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[8-[[[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]амино]-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

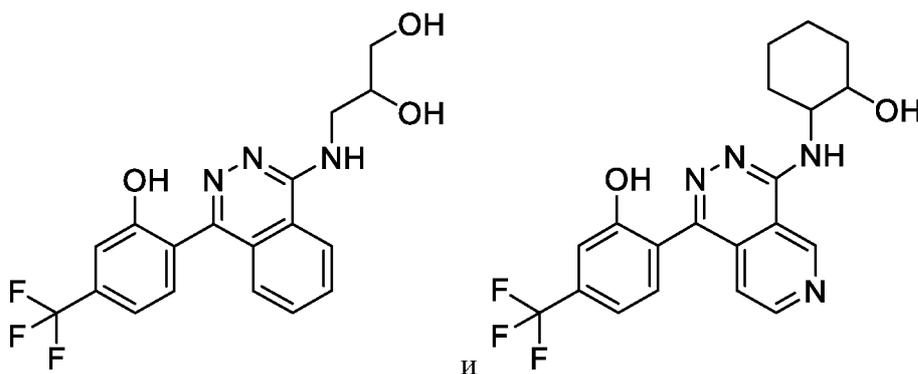
2-[8-[[[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]амино]-2-метилпиридо[2,3-d]пиридазин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

(S)-3-((4-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)фталазин-1-ил)амино)-2-метилпропан-1,2-диола и

(R)-3-((4-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)фталазин-1-ил)амино)-2-метилпропан-1,2-диола

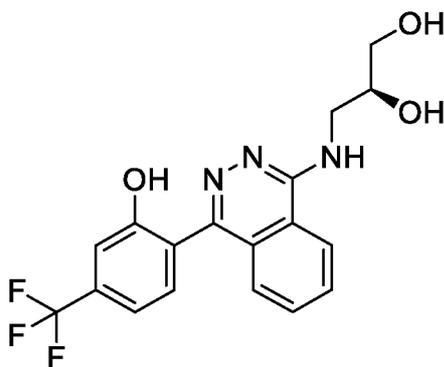
или их фармацевтически приемлемой соли.

24. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из



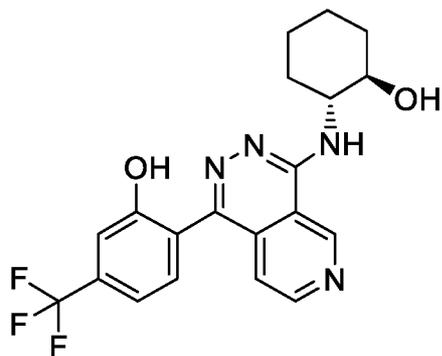
или их фармацевтически приемлемой соли.

25. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

28. Соединение по любому из пп. 1-26 для применения в терапии.

29. Соединение по любому из пп. 1-26 для применения в лечении субъекта с заболеванием или состоянием, в котором задействована активность инфламмосомы NLRP3.

30. Соединение по любому из пп. 1-26 для применения в лечении субъекта с заболеванием или состоянием, выбранным из группы, состоящей из заболеваний почек, таких как острое повреждение почек, хроническое заболевание почек и диабетическое заболевание почек; сердечно-сосудистых заболеваний, таких как коронарная атеросклеротическая болезнь сердца, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, гипертрофия сердца и ишемически-реперфузионное повреждение; заболеваний печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, и повреждение печени, индуцированное парацетамолом; воспалительных заболеваний, таких как аутовоспалительные нарушения, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла–Уэльса (MWS), хронический детский неврологический кожно-суставной (CINCA) синдром и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID); воспалительных заболеваний кожи, таких как обыкновенные угри и гнойный гидраденит; воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит (UC) и болезнь Крона; аутоиммунных заболеваний, таких как подагра, псевдоподагра, ревматоидный артрит (RA), рассеянный склероз (MS), болезнь Аддисона, целиакия, системная красная волчанка (SLE) и витилиго; и респираторных заболеваний, таких как хронические заболевания легких, идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) и астма.

31. Способ ингибирования активности инфламмосомы NLRP3 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-26.