

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490115 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.04.25

(22) Дата подачи заявки  
2022.07.29

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
A61P 25/14 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 31/5025 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

(31) 63/203,761

(32) 2021.07.30

(33) US

(86) PCT/US2022/038870

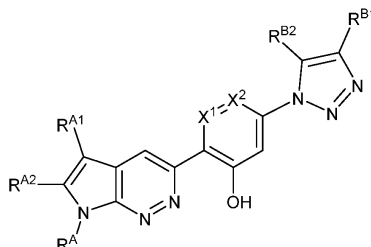
(87) WO 2023/009816 2023.02.02

(71) Заявитель:  
ПИТИСИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.  
(US)

(72) Изобретатель:  
Бабу Суреш, Алам Рофул,  
Бхаттачарья Анурадха, Чен  
Гуанмин, Иствуд Мэтью С., Хоссейни  
Сейдмортеса, Джианг Яо, Кэрп Гари  
Митчелл, Мун Ян-Чун, Нарэсимхен  
Джейна, Рен Хонгю, Сидоренко Надя,  
Уолл Мэтью Дж., Чжан Наньцин (US)

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

(57) Изобретение относится к соединениям, их формам и фармацевтическим композициям, а также к способам применения таких соединений, их форм или композиций для лечения или облегчения болезни Хантингтона.



В частности, изобретение относится к соединениям формулы (I), их формам и фармацевтическим композициям, а также к способам применения таких соединений, их форм или композиций для лечения или облегчения болезни Хантингтона.

A1

202490115

202490115

A1

## ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка представляет собой международную заявку, которая испрашивает  
5 приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/203761, поданной 30 июля 2021 г., содержание которой во всей полноте включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Один из аспектов настоящего описания относится к соединениям, их формам и  
10 фармацевтическим композициям, а также к способам применения таких соединений, их форм или композиций, подходящих для лечения или облегчения болезни Хантингтона. В частности, другой аспект настоящего описания относится к замещенным бициклическим гетероарильным соединениям, их формам и фармацевтическим композициям, а также к способам применения таких соединений, их форм или композиций для лечения или  
15 облегчения болезни Хантингтона.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

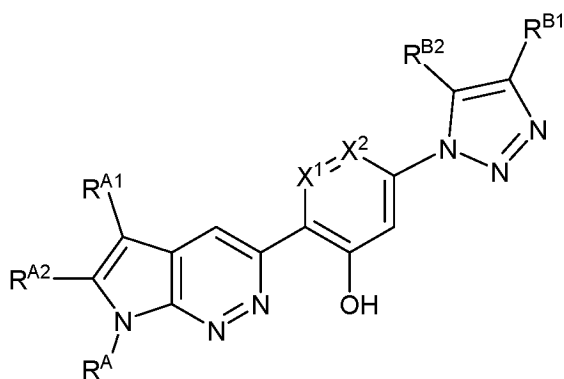
Болезнь Хантингтона (БХ) представляет собой прогрессирующее аутосомно-  
доминантное нейродегенеративное нарушение головного мозга, симптомы которого  
20 характеризуются непроизвольными движениями, когнитивными нарушениями и психическими расстройствами. Смерть, обычно вызванная пневмонией или ишемической болезнью сердца, обычно наступает через 13–15 лет после появления симптомов. Распространенность БХ составляет от трех до семи человек на 100 000 населения западноевропейского происхождения. В Северной Америке около 30 000 человек больны БХ, а еще 200 000 человек подвержены риску унаследовать болезнь от больного родителя.  
25 Заболевание вызывает экспансия непрерывных тринуклеотидных CAG-повторов в «мутантном» гене хантингтина (Htt), что приводит к продукции НТТ (белка Htt) с увеличенным полиглутаминовым (polyQ) отрезком, также известного как последовательность «CAG-повтора». В настоящее время не существует вариантов низкомолекулярной терапии, нацеленных на основную причину заболевания, что оставляет  
30 высокую неудовлетворенную потребность в лекарственных средствах, которые можно применять для лечения или облегчения БХ. Следовательно, остается потребность в

идентификации и обеспечении низкомолекулярных соединений для лечения или облегчения БХ.

Все другие документы, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки в настоящую заявку, как если бы они были полностью изложены в настоящем документе.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один аспект настоящего описания относится к соединениям формулы (I):



(I)

или их форме, при этом R<sup>A</sup>, R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>B1</sup> и R<sup>B2</sup> представляют собой такие, как определены в настоящем документе.

Один аспект настоящего описания также относится к способу применения соединения формулы (I) или его формы или композиции для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества соединения или его формы или композиции.

Один аспект настоящего описания также относится к применению соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества соединения или его формы.

Один аспект настоящего описания также относится к применению соединения формулы (I) или его формы для получения лекарственного средства, подходящего для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества лекарственного средства.

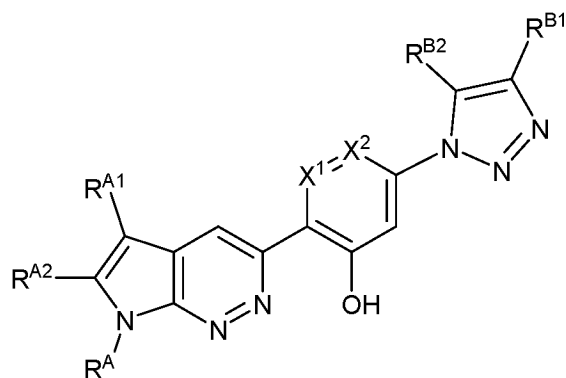
Один аспект настоящего описания дополнительно относится к применению

соединения формулы (I) или его формы, используемому в комбинации с другими агентами, подходящими для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества комбинированного продукта для лечения или облегчения БХ.

5

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

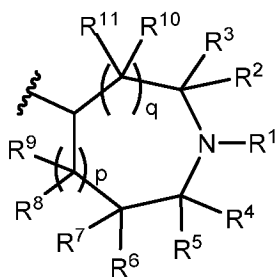
Один аспект настоящего описания относится к соединениям формулы (I):



(I)

или его форму, причем:

$R^A$  представляет собой



причем  $p$  и  $q$ , каждый независимо представляет собой 0 или 1;

10

$X^1$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CH}$ ,  $\text{C}$ -галогена и  $\text{N}$ ;

$X^2$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}$ -галогена и  $\text{CF}$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и  $\text{C}_{1-4}$ -алкила;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  каждый выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано,  $\text{C}_{1-4}$ -алкила, дейтеро- $\text{C}_{1-4}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-4}$ -алкила, амино,  $\text{C}_{1-4}$ -алкил-амино,  $(\text{C}_{1-4}$ -алкил) $_2$ -амино,  $\text{C}_{1-4}$ -алкокси, и галоген- $\text{C}_{1-4}$ -алкокси; или

15

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 3-6-

членное кольцо, включающее 0 или 1 гетероатом в кольце, выбранный из N, O и S; или

$R^2$  и  $R^4$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5-10-членную кольцевую систему; или

5  $R^2$  и  $R^7$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5-10-членную кольцевую систему; или

$R^4$  и  $R^5$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 3-6-членное кольцо, включающее 0 или 1 гетероатом в кольце, выбранный из N, O и S;

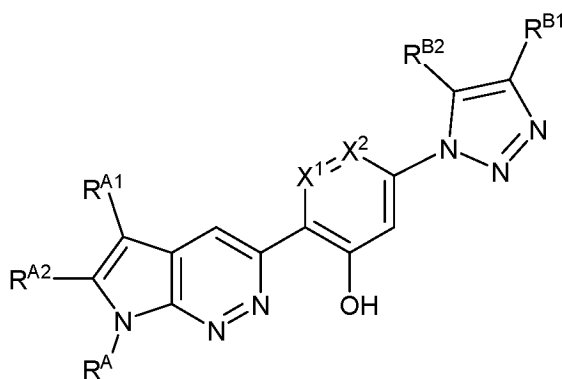
10  $R^{A1}$  и  $R^{A2}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксид, циано,  $C_{1-4}$ -алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ -алкила, галоген- $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -алкокси, галоген- $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкокси- $C_{1-4}$ -алкила, amino,  $C_{1-4}$ -алкиламино,  $(C_{1-4}$ -алкил)<sub>2</sub>-амино, amino- $C_{1-4}$ -алкила и гидроксид- $C_{1-4}$ -алкила; и

$R^{B1}$  и  $R^{B2}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксид, циано,  $C_{1-4}$ -алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ -алкила, галоген- $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -алкокси, дейтеро- $C_{1-4}$ -алкокси и галоген- $C_{1-4}$ -алкокси;

15 где форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

### АСПЕКТЫ ОПИСАНИЯ

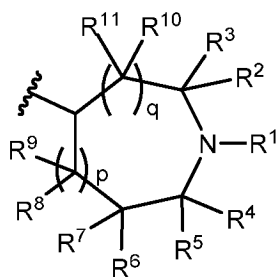
Один аспект настоящего описания относится к соединениям формулы (I):



(I)

или его форму, причем:

20  $R^A$  представляет собой



причем  $p$  и  $q$ , каждый независимо представляет собой 0 или 1;

$X^1$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CH}$ ,  $\text{C}$ -галогена и  $\text{N}$ ;

$X^2$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CH}$  и  $\text{C}$ -галогена;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и  $\text{C}_{1-4}$ алкила;

5  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$  и  $R^{11}$  каждый выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано,  $\text{C}_{1-4}$ алкила, дейтеро- $\text{C}_{1-4}$ алкила, галоген- $\text{C}_{1-4}$ алкила, amino,  $\text{C}_{1-4}$ алкил-amino,  $(\text{C}_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>-amino,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси, и галоген- $\text{C}_{1-4}$ алкокси; или

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 3-6-членное кольцо, включающее 0 или 1 гетероатом в кольце, выбранный из  $\text{N}$ ,  $\text{O}$  и  $\text{S}$ ; или

10  $R^2$  и  $R^4$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5-10-членную кольцевую систему; или

$R^2$  и  $R^7$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5-10-членную кольцевую систему; или

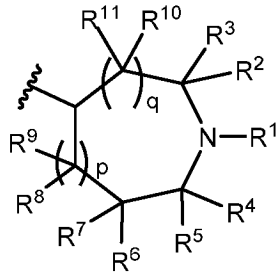
15  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 3-6-членное кольцо, включающее 0 или 1 гетероатом в кольце, выбранный из  $\text{N}$ ,  $\text{O}$  и  $\text{S}$ ;

$R^{A1}$  и  $R^{A2}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксил, циано,  $\text{C}_{1-4}$ алкила, дейтеро- $\text{C}_{1-4}$ алкила, галоген- $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-4}$ алкокси,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси- $\text{C}_{1-4}$ алкила, amino,  $\text{C}_{1-4}$ алкиламино,  $(\text{C}_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>amino, amino- $\text{C}_{1-4}$ алкила и гидроксил- $\text{C}_{1-4}$ алкила; и

20  $R^{B1}$  и  $R^{B2}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксил, циано,  $\text{C}_{1-4}$ алкила, дейтеро- $\text{C}_{1-4}$ алкила, галоген- $\text{C}_{1-4}$ алкила,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси, дейтеро- $\text{C}_{1-4}$ алкокси и галоген- $\text{C}_{1-4}$ алкокси;

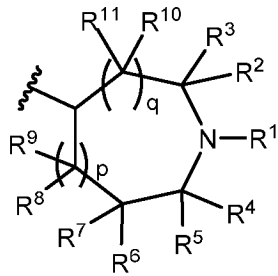
где форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

Один аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



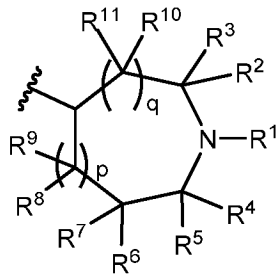
причем p и q, каждый независимо представляет собой 0 или 1.

Один аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



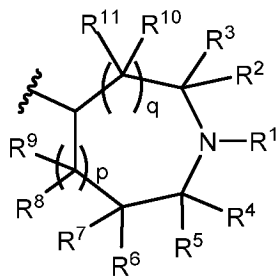
причем p и q представляют собой 0.

5 Один аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



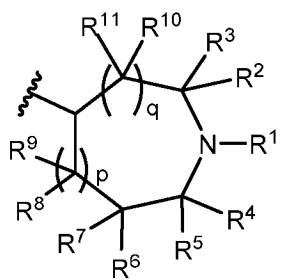
причем p представляет собой 0 и q представляет собой 1

Один аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



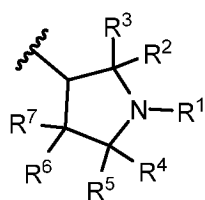
причем p представляет собой 1 и q представляет собой 0

Один аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:

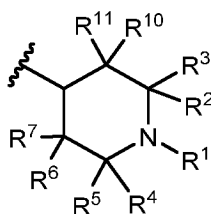


причем  $p$  и  $q$  представляют собой 1.

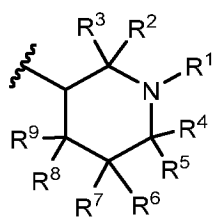
Другой аспект включает соединение формулы (I), в котором  $R^A$  выбран из группы, состоящей из:



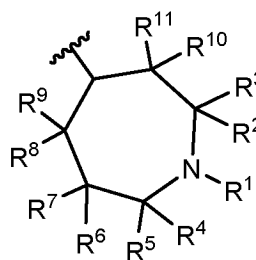
$R^A-1$



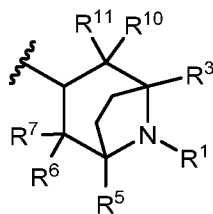
$R^A-2$



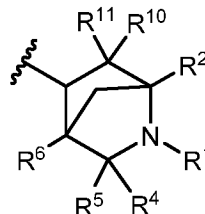
$R^A-3$



$R^A-4$

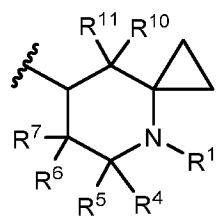


$R^A-5$

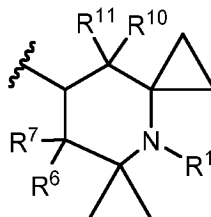


$R^A-6$

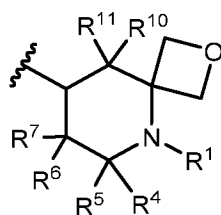




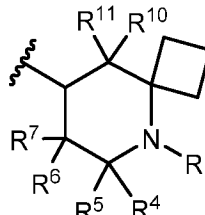
RA-7



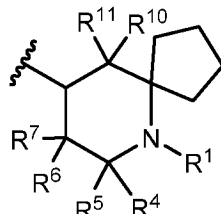
RA-8



RA-9



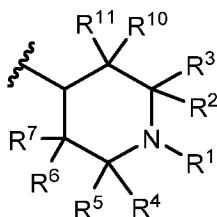
RA-10



RA-11

и любого их стереоизомера.

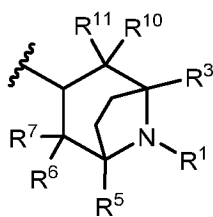
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



RA-2

и любого их стереоизомера.

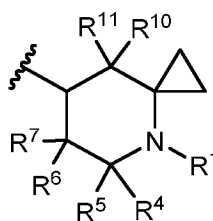
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



$R^A-5$

и любой их стереоизомер.

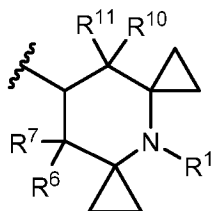
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



$R^A-7$

и любой их стереоизомер.

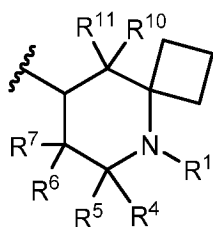
5 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



$R^A-8$

и любой их стереоизомер.

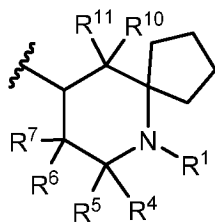
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



$R^A-10$

и любой их стереоизомер.

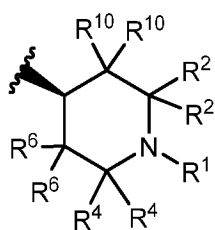
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



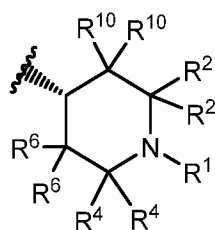
$R^A-11$

и любой их стереоизомер.

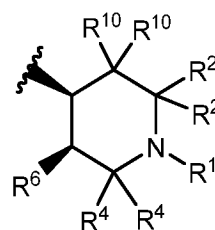
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A-2$  включает:



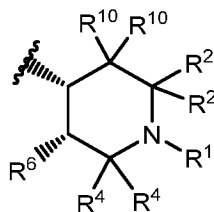
$R^A-2-a$



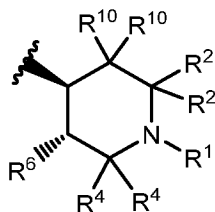
$R^A-2-b$



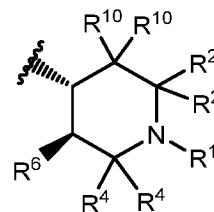
$R^A-2-c$



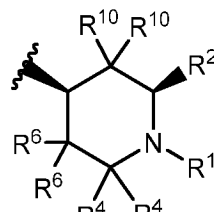
$R^A-2-d$



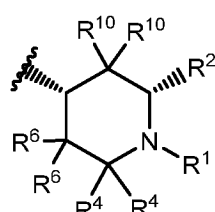
$R^A-2-e$



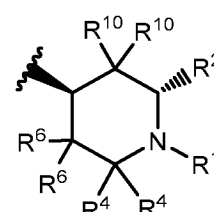
$R^A-2-f$



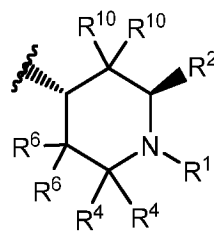
$R^A-2-g$



$R^A-2-h$



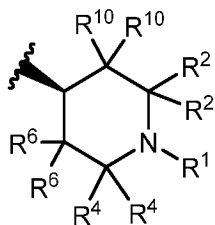
$R^A-2-i$



$R^A-2-j$

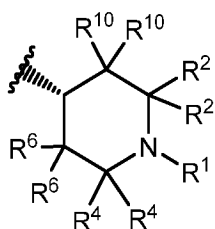
или любые их дополнительные стереоизомеры.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



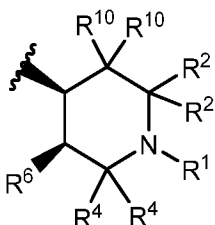
$R^A$ -2-a.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



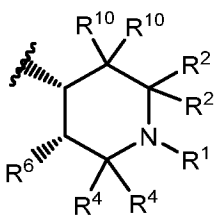
$R^A$ -2-b.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



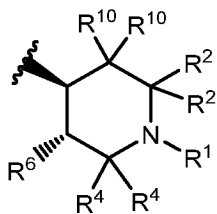
$R^A$ -2-c.

5 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



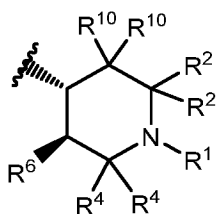
$R^A$ -2-d.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



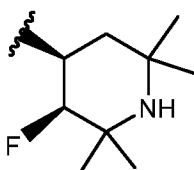
$R^A$ -2-e.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



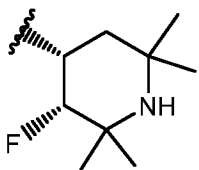
$R^A$ -2-f.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$ -2-c представляет собой:

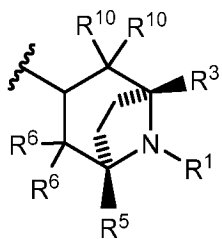


5 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$ -2-d представляет

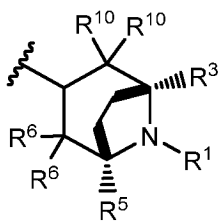
собой:



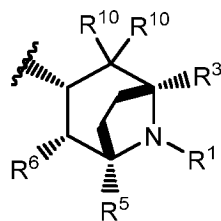
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$ -5 включает:



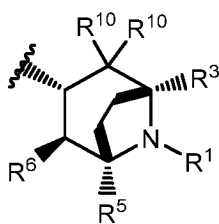
$R^A$ -5-a



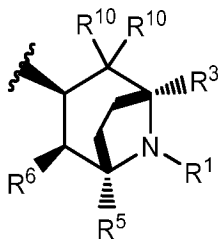
$R^A$ -5-b



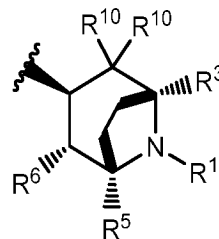
$R^A$ -5-c



$R^A$ -5-d



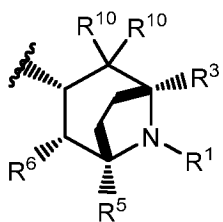
$R^A$ -5-e



$R^A$ -5-f

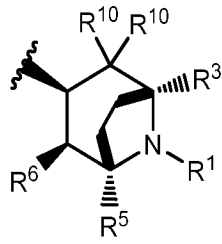
или любые их дополнительные стереоизомеры.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



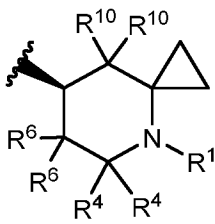
$R^A$ -5-c.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:

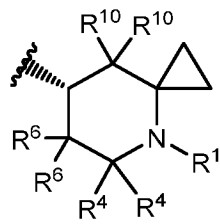


$R^A$ -5-e.

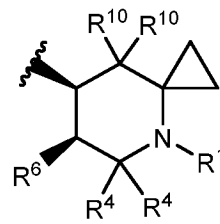
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$ -7 включает:



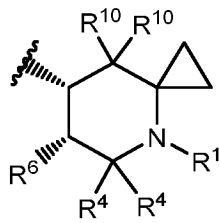
$R^A$ -7-a



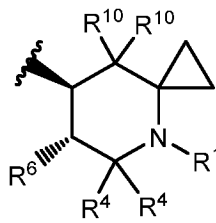
$R^A$ -7-b



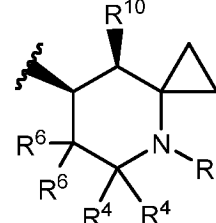
$R^A$ -7-c



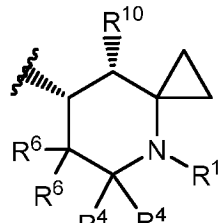
$R^A$ -7-d



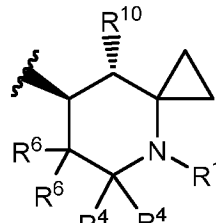
$R^A$ -7-e



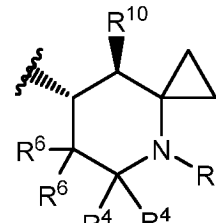
$R^A$ -7-f



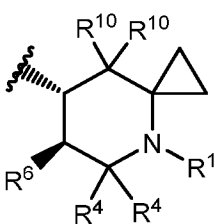
$R^A$ -7-g



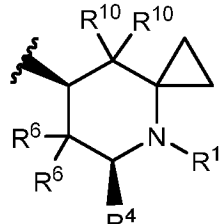
$R^A$ -7-h



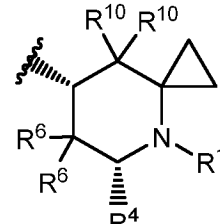
$R^A$ -7-i



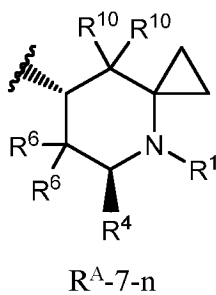
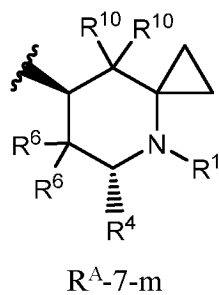
$R^A$ -7-j



$R^A$ -7-k

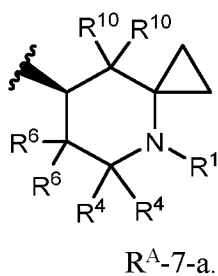


$R^A$ -7-l

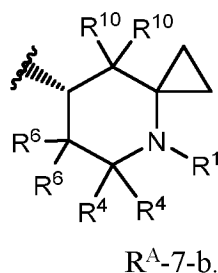


или любые их дополнительные стереоизомеры.

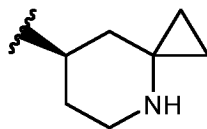
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



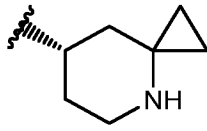
5 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A-7-a$  представляет собой:



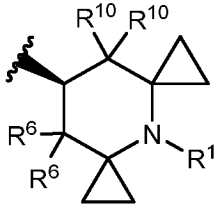
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A-7-b$  представляет



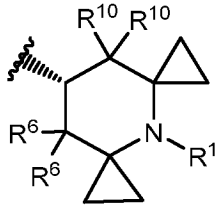
собой:



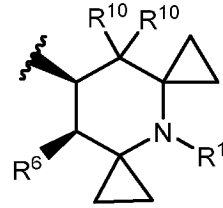
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$ -8 включает:



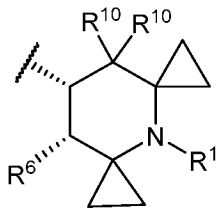
$R^A$ -8-a



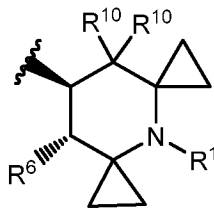
$R^A$ -8-b



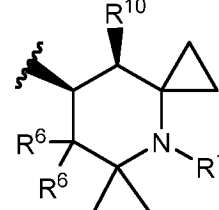
$R^A$ -8-c



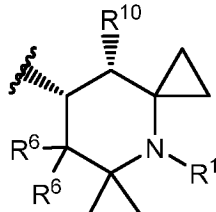
$R^A$ -8-d



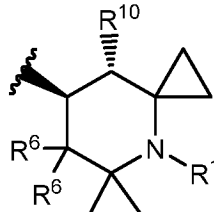
$R^A$ -8-e



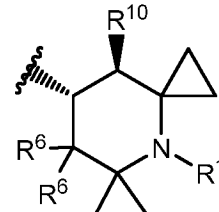
$R^A$ -8-f



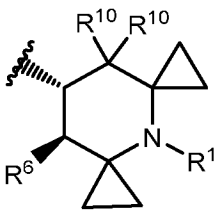
$R^A$ -8-g



$R^A$ -8-h



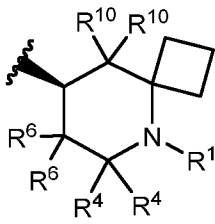
$R^A$ -8-i



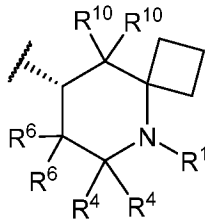
$R^A$ -8-j

или любые их дополнительные стереоизомеры.

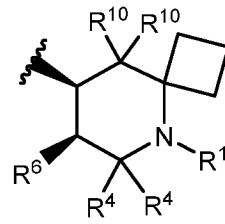
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором R<sup>A</sup>-10 включает:



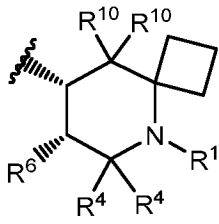
R<sup>A</sup>-10-a



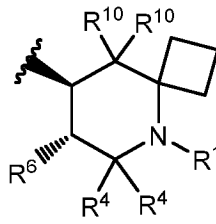
R<sup>A</sup>-10-b



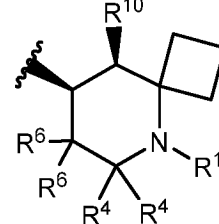
R<sup>A</sup>-10-c



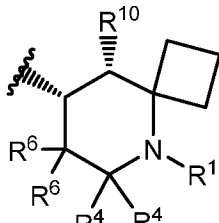
R<sup>A</sup>-10-d



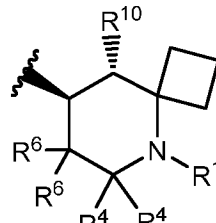
R<sup>A</sup>-10-e



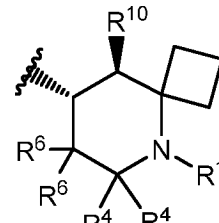
R<sup>A</sup>-10-f



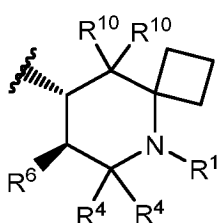
R<sup>A</sup>-10-g



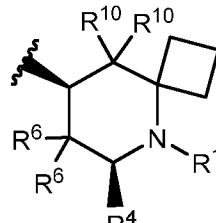
R<sup>A</sup>-10-h



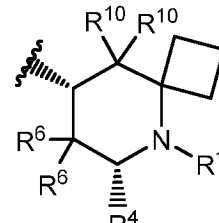
R<sup>A</sup>-10-i



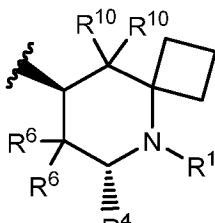
R<sup>A</sup>-10-j



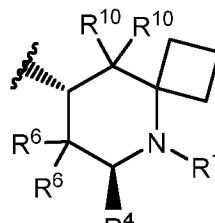
R<sup>A</sup>-10-k



R<sup>A</sup>-10-l



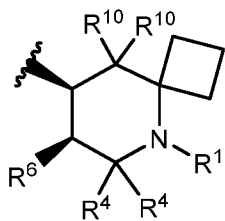
R<sup>A</sup>-10-m



R<sup>A</sup>-10-n

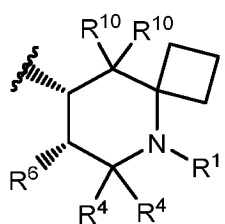
или любые их дополнительные стереоизомеры.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



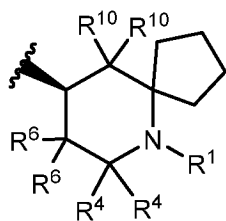
$R^A$ -10-c.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:

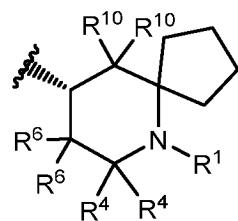


$R^A$ -10-d.

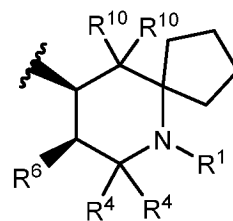
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$ -11 включает:



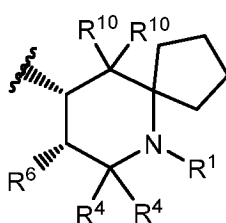
$R^A$ -11-a



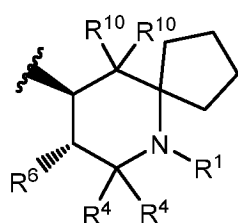
$R^A$ -11-b



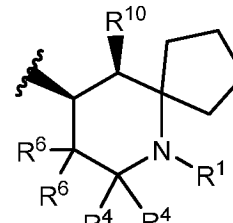
$R^A$ -11-c



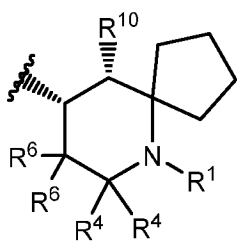
$R^A$ -11-d



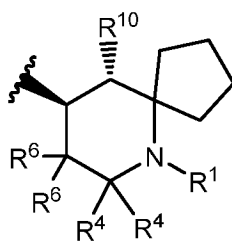
$R^A$ -11-e



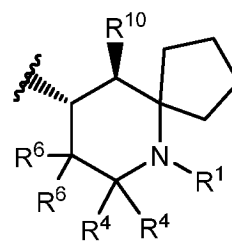
$R^A$ -11-f



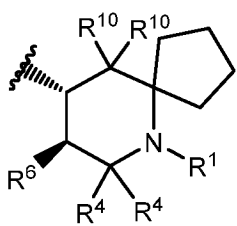
RA-11-g



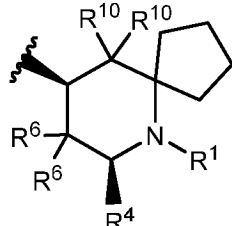
RA-11-h



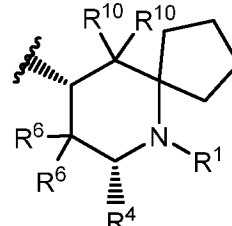
RA-11-i



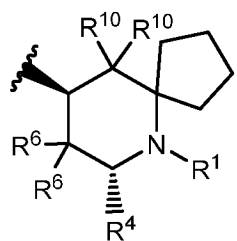
RA-11-j



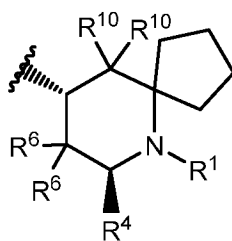
RA-11-k



RA-11-l



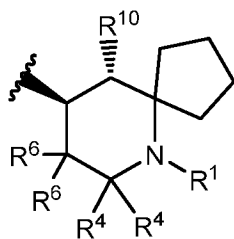
RA-11-m



RA-11-n

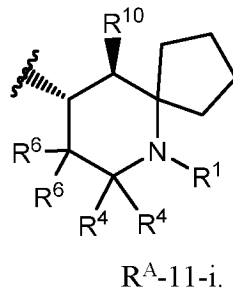
или любые их дополнительные стереоизомеры.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором R<sup>A</sup> представляет собой:



RA-11-h.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^A$  представляет собой:



Один аспект включает соединение формулы (I), в котором  $X^1$  выбран из группы, состоящей из СН, С-галогена и N:

5 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $X^1$  представляет собой СН.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $X^1$  представляет собой С-галоген, причем галоген выбран из группы, состоящей из брома, хлора, фтора и йода.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $X^1$  представляет собой С-F.

10 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $X^1$  представляет собой N.

Один аспект включает соединение формулы (I), в котором  $X^2$  выбран из группы, состоящей из СН и С-галогена:

15 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $X^2$  представляет собой СН.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $X^2$  представляет собой С-галоген, причем галоген выбран из группы, состоящей из брома, хлора, фтора и йода.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $X^2$  представляет собой CF.

20 Один аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^1$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и  $C_{1-4}$ алкила.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^1$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$ алкила.

25 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^1$  представляет собой водород.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^1$  представляет собой гидроксил.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил.

5 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^1$  представляет собой метил.

10 Один аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$  и  $R^{11}$  каждый выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ алкила, галоген- $C_{1-4}$ алкила, amino,  $C_{1-4}$ алкил-amino,  $(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>-amino,  $C_{1-4}$ алкокси, и галоген- $C_{1-4}$ алкокси.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена и  $C_{1-4}$ алкила.

15 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо представляют собой водород.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$  и  $R^{11}$  каждый независимо представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила и трет-бутила.

20 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо представляют собой метил.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2$  и  $R^3$  каждый независимо представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила и трет-бутила.

25 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2$  представляет собой метил.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^3$  представляет собой метил.

30 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2$  и  $R^3$  каждый представляет собой метил.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^4$  и  $R^5$  каждый независимо представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила и трет-бутила.

5 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^4$  представляет собой метил.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^5$  представляет собой метил.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^4$  и  $R^5$  каждый представляет собой метил.

10 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$  и  $R^{11}$  каждый независимо представляет собой галоген, выбранный из группы, состоящей из брома, хлора, фтора и йода.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо представляют собой фтор.

15 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^7, R^8, R^{10}$  и  $R^{11}$  каждый независимо представляет собой галоген, выбранный из группы, состоящей из брома, хлора, фтора и йода.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^7, R^8, R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо представляют собой фтор.

20 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^7$  представляет собой фтор.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^8$  представляет собой фтор.

25 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{10}$  представляет собой фтор.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{11}$  представляет собой фтор.

30 Один аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 3-6-членное кольцо, включающее 0 или 1 гетероатом в кольце, выбранный из N, O и S.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2$  и  $R^3$  образуют

циклопропановое кольцо.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2$  и  $R^3$  образуют циклобутановое кольцо.

5 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2$  и  $R^3$  образуют циклопентановое кольцо.

Один аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2$  и  $R^4$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенную 5-10-членную кольцевую систему.

Один аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^2$  и  $R^7$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенную 5-10-членную кольцевую систему.

10 Один аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 3-6-членное кольцо, включающее 0 или 1 гетероатом в кольце, выбранный из N, O и S.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^4$  и  $R^5$  образуют циклопропановое кольцо.

15 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^4$  и  $R^5$  образуют циклобутановое кольцо.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^4$  и  $R^5$  образуют циклопентановое кольцо.

20 Один аспект включает соединение формулы (I), в котором  $R^{A1}$  и  $R^{A2}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксид, циано,  $C_{1-4}$ -алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ -алкила, галоген- $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -алкокси, галоген- $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкокси- $C_{1-4}$ -алкила, амина,  $C_{1-4}$ -алкиламина,  $(C_{1-4}$ -алкил)<sub>2</sub>-амин, амина- $C_{1-4}$ -алкила и гидроксид- $C_{1-4}$ -алкила.

25 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{A1}$  и  $R^{A2}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$ -алкила.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{A1}$  и  $R^{A2}$  каждый независимо представляет собой водород.

30 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{A1}$  и  $R^{A2}$  и каждый независимо представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{A1}$  и  $R^{A2}$  каждый



независимо представляет собой метил.

5 Другой аспект включает соединение формулы (I), в котором  $R^{A1}$  выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксид, циано,  $C_{1-4}$ -алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ -алкила, галоген- $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -алкокси, галоген- $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкокси- $C_{1-4}$ -алкила, амино,  $C_{1-4}$ -алкиламино,  $(C_{1-4}$ -алкил)<sub>2</sub>-амино, амино- $C_{1-4}$ -алкила и гидроксид- $C_{1-4}$ -алкила.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{A1}$  выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, циано,  $C_{1-4}$ -алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ -алкила и галоген- $C_{1-4}$ -алкила.

10 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{A1}$  представляет собой водород.

Другой аспект включает соединение формулы (I), в котором  $R^{A2}$  выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксид, циано,  $C_{1-4}$ -алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ -алкила, галоген- $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -алкокси, галоген- $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкокси- $C_{1-4}$ -алкила, амино,  $C_{1-4}$ -алкиламино,  $(C_{1-4}$ -алкил)<sub>2</sub>-амино, амино- $C_{1-4}$ -алкила и гидроксид- $C_{1-4}$ -алкила.

15 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{A2}$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$ -алкила.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{A2}$  представляет собой водород.

20 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{A2}$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{A2}$  представляет собой метил.

25 Один аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{B1}$  и  $R^{B2}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксид, циано,  $C_{1-4}$ -алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ -алкила, галоген- $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -алкокси, дейтеро- $C_{1-4}$ -алкокси и галоген- $C_{1-4}$ -алкокси.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{B1}$  и  $R^{B2}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена и  $C_{1-4}$ -алкила.

30 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{B1}$  и  $R^{B2}$  каждый независимо представляет собой водород.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{B1}$  представляет собой водород.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{B2}$  представляет собой водород.

5 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{B1}$  и  $R^{B2}$  каждый независимо представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил, причем  $C_{1-4}$ -алкил выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{B1}$  и  $R^{B2}$  каждый независимо представляет собой метил.

10 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{B1}$  представляет собой метил.

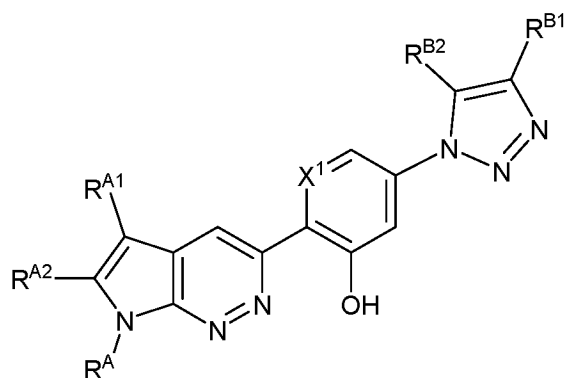
Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{B2}$  представляет собой метил.

15 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{B1}$  и  $R^{B2}$  каждый независимо представляет собой галоген, причем галоген выбран из группы, состоящей из брома, хлора, фтора и йода.

Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{B1}$  и  $R^{B2}$  каждый независимо представляет собой хлор.

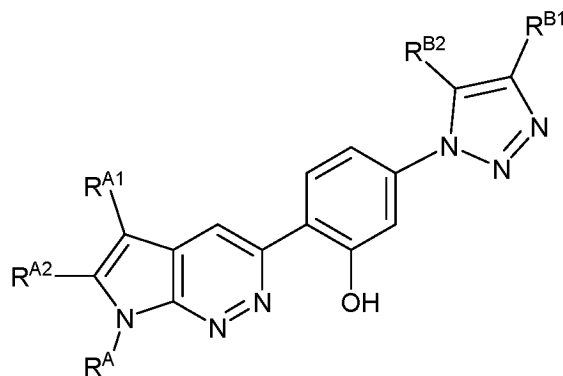
20 Другой аспект включает соединение Формулы (I), в котором  $R^{B1}$  представляет собой хлор.

Другой аспект соединения Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Ia):



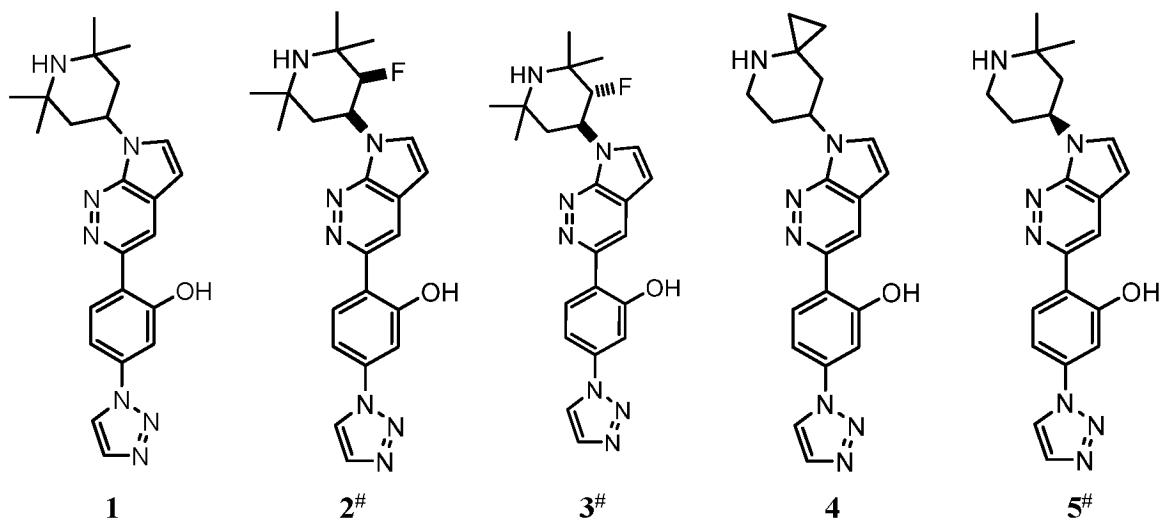
(Ia).

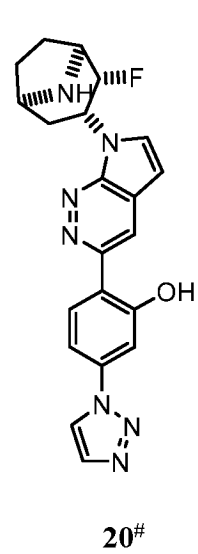
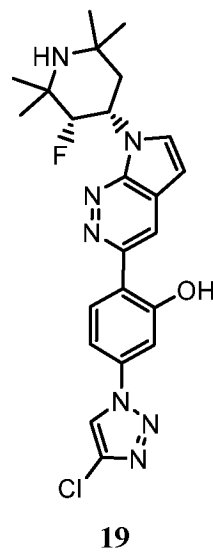
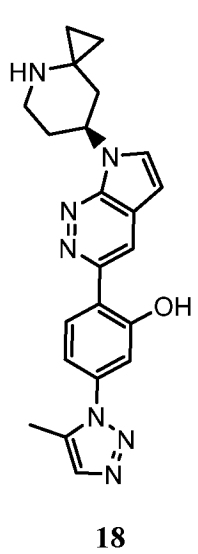
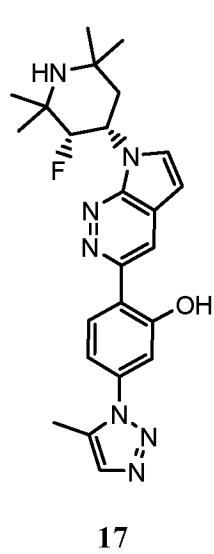
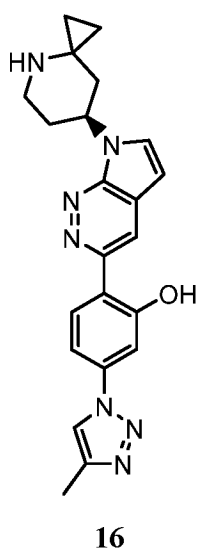
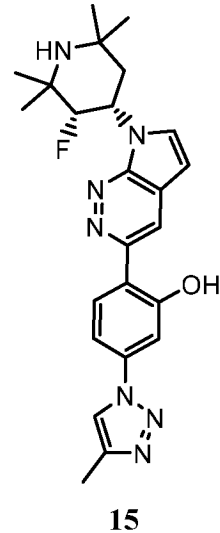
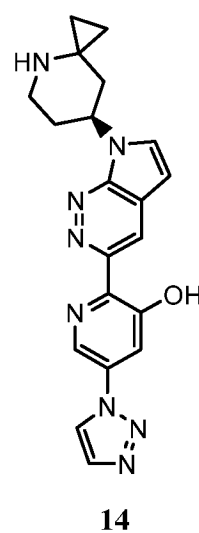
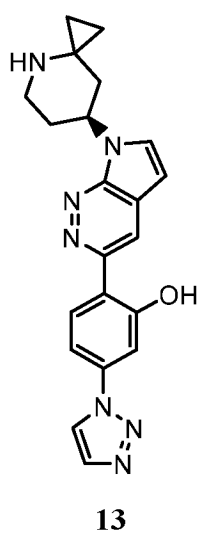
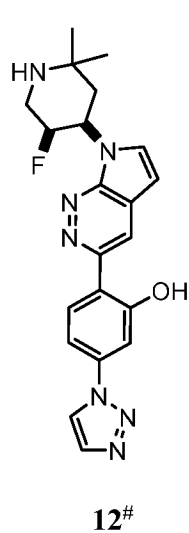
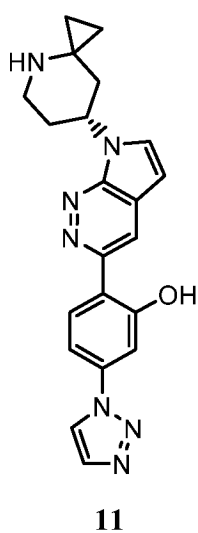
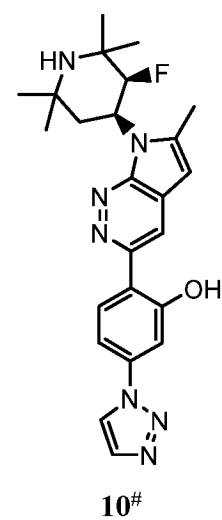
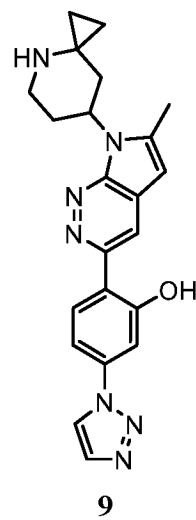
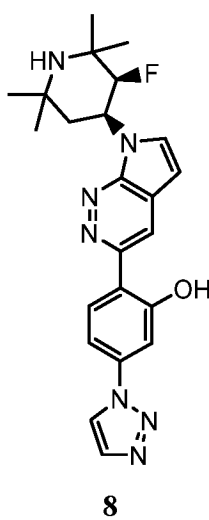
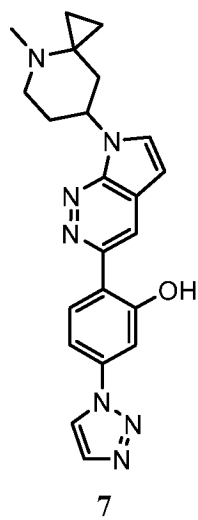
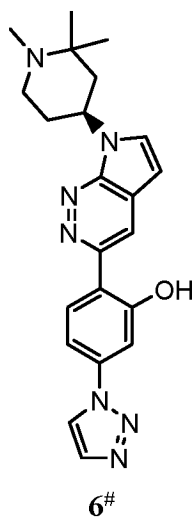
Другой аспект соединения Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Ib):

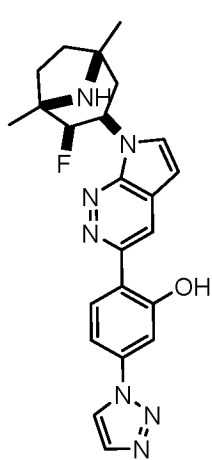


(Ib).

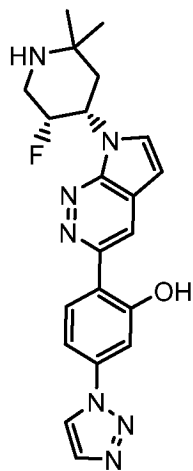
Аспект соединения Формулы (I) или его формы включает соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений, где “#” указывает, что соединение представляет собой рацемическую смесь энантиомеров:



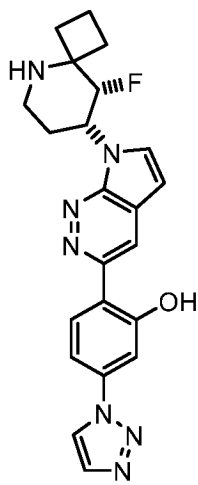




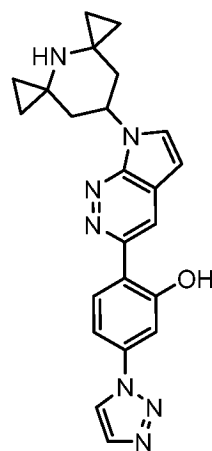
21#



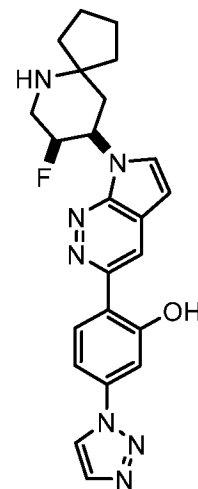
22



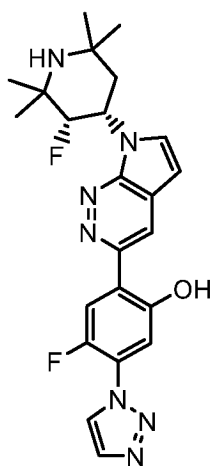
23#



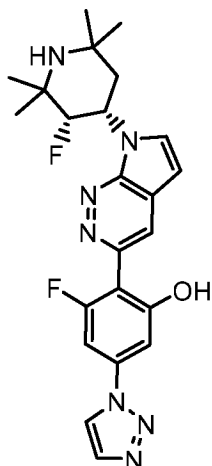
24



25#



26 и



27;

где форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли, гидрата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

Один аспект соединения формулы (I) или его формы (где номер соединения (#<sup>^</sup>) указывает, что солевая форма была выделена) включает соединение, выбранное из группы, состоящей из:

5

Соед	Название
1 <sup>^</sup>	2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол

Соед	Название
2 <sup>^</sup>	2- {7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол и 2- {7-[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
3 <sup>^</sup>	2- {7-[(3R,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол и 2- {7-[(3S,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
4 <sup>^</sup>	2-[7-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
5 <sup>^</sup>	2- {7-[(4RS)-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
6 <sup>^</sup>	5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2- {7-[(4RS)-1,2,2-триметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} фенол
7 <sup>^</sup>	2-[7-(4-метил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
8 <sup>^</sup>	2- {7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
9 <sup>^</sup>	2-[7-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
10 <sup>^</sup>	2- {7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-6-метил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
11	2- {7-[(7R)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
12 <sup>^</sup>	2- {7-[(4S,5R)-5-фтор-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол и 2- {7-[(4R,5S)-5-фтор-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
13 <sup>^</sup>	2- {7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
14 <sup>^</sup>	2- {7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-3-ол
15 <sup>^</sup>	2- {7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
16 <sup>^</sup>	2- {7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол

<b>Соед</b>	<b>Название</b>
17 <sup>^</sup>	2- {7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
18 <sup>^</sup>	2- {7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
19 <sup>^</sup>	5-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2- {7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} фенол
20	2- {7-[(1S,2S,3R,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол и 2- {7-[(1R,2R,3S,5S)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
21	2- {7-[(1S,2R,3R,5R)-2-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол и 2- {7-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
22	2- {7-[(4S,5R)-5-фтор-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
23	2- {7-[(8R,9R)-9-фтор-5-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол и 2- {7-[(8S,9S)-9-фтор-5-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
24	2-[7-(4-азадиспиро[2.1.2 <sup>5</sup> .3 <sup>3</sup> ]декан-9-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
25	2- {7-[(8S,9R)-8-фтор-6-азаспиро[4.5]декан-9-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол и 2- {7-[(8R,9S)-8-фтор-6-азаспиро[4.5]декан-9-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол
26	4-фтор-2- {7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фено, и
27	3-фтор-2- {7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;

где форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

Другой аспект соединения формулы (I) или его формы представляет собой соль соединения, выбранную из группы, состоящей из следующих:

<b>Соед</b>	<b>Название</b>
1	2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-

	(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид
<b>2</b>	2- {7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид и 2- {7-[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид
<b>3</b>	2- {7-[(3R,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид и 2- {7-[(3S,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид
<b>4</b>	2-[7-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид
<b>5</b>	2- {7-[(4RS)-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола гидрохлорид
<b>6</b>	5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2- {7-[(4RS)-1,2,2-триметилпиперидин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} фенола гидрохлорид
<b>7</b>	2-[7-(4-метил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола гидрохлорид
<b>8</b>	2- {7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид
<b>9</b>	2-[7-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-6-метил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола диформиат
<b>10</b>	2- {7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-6-метил-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола диформиат
<b>12</b>	2- {7-[(4S,5R)-5-фтор-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола гидрохлорид и 2- {7-[(4R,5S)-5-фтор-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола гидрохлорид
<b>13</b>	2- {7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола трифторацетат
<b>14</b>	2- {7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ола трифторацетат
<b>15</b>	2- {7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола формиат
<b>16</b>	2- {7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола формиат
<b>17</b>	2- {7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола формиат
<b>18</b>	2- {7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} -5-(5-



---

метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола формиат, и

---

19 5-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} фенола формиат;

---

где форма соли соединения выбрана из группы, состоящей из ее рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

Один аспект настоящего описания включает способ применения соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Другой аспект настоящего описания включает способ применения соли соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или его формы.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Другой аспект настоящего описания включает применение соли соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или его формы.

### ХИМИЧЕСКИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Химические термины, использованные выше и во всем описании в настоящем документе, если специально не определено иное, должны быть поняты обычным специалистом в данной области как имеющие следующие указанные значения.

Используемый в настоящей заявке термин «С<sub>1-4</sub>алкил» обычно относится к насыщенным углеводородным радикалам, содержащим от одного до четырех атомов углерода в конфигурации с прямой или разветвленной цепью, включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, н-пропил (также называемый пропилом или пропанилом), изопропил, н-бутил (также называемый бутилом или бутанилом), изобутил, втор-бутил, трет-бутил и тому подобное. В некоторых аспектах С<sub>1-4</sub>алкил включает, но не ограничивается ими, С<sub>1-4</sub>алкил и тому подобные. С<sub>1-4</sub>алкильный радикал необязательно замещен заместителями, как

описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «С<sub>2</sub>-алкенил» обычно относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, содержащим от двух до четырех атомов углерода в конфигурации с прямой или разветвленной цепью и одной или несколькими двойными связями углерод-углерод в них, включая, но не ограничиваясь ими, этенил (также называемый винилом), аллил, пропенил и бутенил. В некоторых аспектах С<sub>2</sub>-алкенил включает, но не ограничивается ими, С<sub>2</sub>-залкенил и С<sub>2</sub>-алкенил. С<sub>2</sub>-алкенильный радикал необязательно замещен заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «С<sub>2</sub>-алкинил» обычно относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, содержащим от двух до четырех атомов углерода в конфигурации с прямой или разветвленной цепью и одной или несколькими тройными связями углерод-углерод в них, включая, но не ограничиваясь ими, этинил, пропинил и бутинил. В некоторых аспектах С<sub>2</sub>-алкинил включает, но не ограничивается ими, С<sub>2</sub>-залкинил и С<sub>2</sub>-алкинил. С<sub>2</sub>-алкинильный радикал необязательно замещен заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «С<sub>1</sub>-алкокси» обычно относится к насыщенным углеводородным радикалам, содержащим от одного до четырех атомов углерода в конфигурации с прямой или разветвленной цепью формулы: -О-С<sub>1</sub>-алкил, включая, но не ограничиваясь ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и тому подобные. В некоторых аспектах С<sub>1</sub>-алкокси включает, но не ограничивается ими, С<sub>1</sub>-алкокси и тому подобные. С<sub>1</sub>-алкокси радикал необязательно замещен заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «С<sub>3-10</sub>циклоалкил» обычно относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому углеводородному радикалу, включая, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктил, 1*H*-инданил, инденил, тетрагидронафталинил и тому подобные. В некоторых аспектах С<sub>3-10</sub>циклоалкил включает, но не ограничивается ими, С<sub>3</sub>-циклоалкил, С<sub>5</sub>-

8циклоалкил, С<sub>3-10</sub>циклоалкил и тому подобные. С<sub>3-10</sub>циклоалкильный радикал необязательно замещен заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «арил» обычно относится к моноциклическому, бициклическому или полициклическому ароматическому радикалу с кольцевой структурой из атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил, азуленил, фенантренил и тому подобные. Арильный радикал необязательно замещен заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «гетероарил» обычно относится к моноциклическому, бициклическому или полициклическому ароматическому радикалу с кольцевой структурой из атомов углерода, в котором один или более членов кольца с углеродным атомом были заменены, если это допускается структурной стабильностью, одним или более гетероатомами, такими как атом O, S или N, включая, но не ограничиваясь ими, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, 1,3-тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, индолил, индазолил, индолизинил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоимидазолил, 1,3 - бензотиазолил, 1,3 - бензоксазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, 1,3-дiazинил, 1,2-дiazинил, 1,2-дiazолил, 1,4-дiazанафталил, акридинил, фуро[3,2-*b*]пиридинил, фуро[3,2-*c*]пиридинил, фуро[2,3-*c*]пиридинил, 6*H*-тиено[2,3-*b*]пирролил, тиено[3,2-*c*]пиридинил, тиено[2,3-*d*]пиримидинил, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, 1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридинил, 1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридинил, пирроло[1,2-*a*]пиразинил, пирроло[1,2-*b*]пиридазинил, пиразоло[1,5-*a*]пиридинил, пиразоло[1,5-*a*]пиразинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, имидазо[1,2-*c*]пиримидинил, имидазо[1,2-*b*]пиридазинил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил, имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолил, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолил, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинил и подобные. Гетероарильный радикал необязательно замещен у атома углерода или атома азота в кольце заместителями, как описано в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.

В некоторых аспектах номенклатура гетероарильного радикала может отличаться, например, в неограничивающих примерах, где фуранил может также называться фурилом, тиенил также может называться тиофенилом, пиридинил может также называться пиридиллом, бензотиенил также может называться бензотиофенилом, и 1,3-бензоксазолил также может называться 1,3-бензооксазолилом.

В некоторых других аспектах термин гетероарильного радикала может также включать другие региоизомеры, например, в неограничивающих примерах, где термин пирролил может также включать 2*H*-пирролил, 3*H*-пирролил и тому подобные, термин пиразолил может также включать 1*H*-пиразолил и тому подобные, термин имидазолил может также включать 1*H*-имидазолил и тому подобные, термин триазолил может также включать 1*H*-1,2,3-триазолил и тому подобные, термин оксадиазолил может также включать 1,2,4-оксадиазолил, 1,1,3,4-оксадиазолил и тому подобные, термин тетразолил может также включать 1*H*-тетразолил, 2*H*-тетразолил и тому подобные, термин индолил может также включать 1*H*-индолил и тому подобные, термин индазолил может также включать 1*H*-индазолил, 2*H*-индазолил и тому подобные, термин бензоимидазолил также может включать 1*H*-бензоимидазолил, и термин пуринил может также включать 9*H*-пуринил и тому подобные.

Используемый в настоящей заявке термин «гетероцикл» обычно относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому радикалу с кольцевой структурой из атомов углерода, в котором один или несколько членов кольца из атомов углерода заменены, если это допускается структурной стабильностью, на гетероатом, такой как атом O, S или N, включая, но не ограничиваясь ими, оксиранил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, триазолинил, триазолидинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, тиadiaзолинил, тиadiaзолидинил, тетразолинил, тетразолидинил, пиранил, дигидро-2*H*-пиранил, тиопиранил, 1,3-диоксанил, 1,2,5,6-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-дiazепанил, 1,3-бензодиоксилил, 1,4-бензодиоксанил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(1*H*)-ил,

- (3*aS*,6*aS*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(1*H*)-ил,  
 (3*aR*,6*aR*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(1*H*)-ил,  
 гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(2*H*)-ил,  
 (3*aS*,6*aS*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(2*H*)-ил,  
 5 (3*aR*,6*aR*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(2*H*)-ил,  
 гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-(1*H*)-ил,  
 (3*aR*,6*aS*)-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-(1*H*)-ил,  
 (3*aR*,6*aR*)-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-(1*H*)-ил,  
 октагидро-5*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридинил, октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинил,  
 10 (4*aR*,7*aR*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинил,  
 (4*aS*,7*aS*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинил,  
 гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ил,  
 (7*R*,8*aS*)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ил,  
 (8*aS*)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ил,  
 15 (8*aR*)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ил,  
 (8*aS*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ил,  
 (8*aR*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ил, гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(2*H*)-он,  
 октагидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексил,  
 (1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексил, 8-азабицикло[3.2.1]октил,  
 20 (1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]октил, 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-енил,  
 (1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-енил, 9-азабицикло[3.3.1]нонил,  
 (1*R*,5*S*)-9-азабицикло[3.3.1]нонил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил,  
 (1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октил,  
 3,8-диазабицикло[3.2.1]октил, (1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октил,  
 25 1,4-диазабицикло[3.2.2]нонил, азаспиро[3.3]гептил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептил,  
 2,7-диазаспиро[3.5]нонил, 5,8-диазаспиро[3.5]нонил, 2,7-диазаспиро[4.4]нонил,  
 6,9-диазаспиро[4.5]децил и подобные. Гетероциклический радикал необязательно замещен  
 на члене кольца, который является атомом углерода или азота, заместителями, как описано  
 в настоящей заявке, если это допускается доступными валентностями.
- 30 В некоторых аспектах номенклатура гетероциклического радикала может отличаться,  
 например, в неограничивающих примерах, где 1,3-бензодиоксилил также может называться

бензо[*d*][1,3]диоксолил, а 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил также может называться 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксинил.

В настоящем документе термин “дейтеро-С<sub>1-4</sub>алкил,” относится к радикалу формулы: -С<sub>1-4</sub>алкил-дейтеро, где С<sub>1-4</sub>алкил частично или полностью замещен одним или более атомами дейтерия, если это допускается доступными валентностями.

В настоящем документе термин “С<sub>1-4</sub>алкокси-С<sub>1-4</sub>алкил” относится к радикалу формулы: -С<sub>1-4</sub>алкил-О-С<sub>1-4</sub>алкил.

В настоящем документе термин “С<sub>1-4</sub>алкил-амино” относится к радикалу формулы: -NH-С<sub>1-4</sub>алкил.

В настоящем документе термин “(С<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино” относится к радикалу формулы: -N(С<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>.

В настоящем документе термин “С<sub>1-4</sub>алкил-тио” относится к радикалу формулы: -S-С<sub>1-4</sub>алкил.

В настоящем документе термин “амино-С<sub>1-4</sub>алкил” относится к радикалу формулы: -С<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>.

Используемый в настоящей заявке термин «гало» или «галоген» обычно относится к радикалу атома галогена, включая фтор, хлор, бром и йод.

В настоящем документе термин “галоген-С<sub>1-4</sub>алкокси” относится к радикалу формулы: -О-С<sub>1-4</sub>алкил-галоген, где С<sub>1-4</sub>алкил частично или полностью замещен одним или более атомами галогена, если это допускается доступными валентностями.

В настоящем документе термин “галоген-С<sub>1-4</sub>алкил” относится к радикалу формулы: -С<sub>1-4</sub>алкил-галоген, где С<sub>1-4</sub>алкил частично или полностью замещен одним или более атомами галогена, если это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «гидрокси» относится к радикалу формулы -ОН.

В настоящем документе термин “гидрокси-С<sub>1-4</sub>алкил” относится к радикалу формулы: -С<sub>1-4</sub>алкил-ОН, где С<sub>1-4</sub>алкил частично или полностью замещен одним или более гидроксильными радикалами, если это допускается доступными валентностями.

Используемый в настоящей заявке термин «заместитель» означает переменные положения на атомах основной молекулы, которые замещены в указанном положении атома, заменяя один или несколько атомов водорода на указанном атоме, при условии, что

нормальная валентность указанного атома не превышает, и что замещение приводит к стабильному соединению. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Специалисту в данной области техники следует отметить, что любой углерод, а также гетероатом с валентностями, которые кажутся неудовлетворительными, как описано или показано в настоящей заявке, как предполагается, имеют достаточное количество атома(ов) водорода, чтобы удовлетворять описанным или показанным валентностям. В некоторых случаях один или более заместителей, имеющих двойную связь (например, «оксо» или «=O») в качестве точки присоединения, могут быть описаны, показаны или перечислены в настоящей заявке в рамках группы заместителей, где структура может иметь только одинарную связь как точку присоединения к основной структуре формулы (I). Специалист в данной области техники поймет, что, хотя показана только одинарная связь, для этих заместителей предназначена двойная связь.

Используемый в настоящей заявке термин «и тому подобные» со ссылкой на определения химических терминов, предложенных в настоящей заявке, означает, что вариации химических структур, которые может ожидать специалист в данной области техники, включают, без ограничения, изомеры (включая цепи, разветвление или позиционные структурные изомеры), гидратацию кольцевых систем (включая насыщенность или частичную ненасыщенность моноциклических, бициклических или полициклических кольцевых структур) и все другие вариации, если это допускается доступными валентностями, которые приводят к стабильному соединению.

Для целей настоящего описания, когда один или несколько переменных заместителей для соединения формулы (I) или его формы охватывают функциональные группы, включенные в соединение формулы (I), каждая функциональность, появляющаяся в любом месте в раскрытом соединении, может быть независимо выбрана и, при необходимости, независимо и/или необязательно замещена.

Используемые в настоящей заявке термины «независимо выбранный» или «каждый выбранный» относятся к функциональным переменным в списке заместителей, которые могут встречаться более одного раза в структуре формулы (I), причем вариант замещения в каждом случае не зависит от варианта в любом другом случае. Кроме того, подразумевается, что использование общего заместителя в любой формуле или структуре для соединения,

описанного в настоящей заявке, включает замену общего заместителя на видовые заместители, которые включены в конкретный род, *например*, арил может быть заменен на фенил или нафталинил и тому подобное, и что полученное соединение должно быть включено в объем соединений, описанных в настоящей заявке.

5 Используемые в настоящей заявке термины «в каждом случае» или «в каждом случае, если он присутствует», если они используются перед фразой, такой как «...С<sub>3</sub>-14циклоалкил, С<sub>3</sub>-14циклоалкил-С<sub>1</sub>-4алкил, арил, арил-С<sub>1</sub>-4алкил, гетероарил, гетероарил-С<sub>1</sub>-4алкил, гетероциклил и гетероциклил-С<sub>1</sub>-4алкил» предназначены для обозначения С<sub>3</sub>-14циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных кольцевых систем, когда  
10 каждая присутствует либо отдельно, либо в качестве заместителя.

Используемый в настоящей заявке термин «необязательно замещенный» означает необязательное замещение указанными переменными заместителями, группами, радикалами или фрагментами.

#### ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ

15 Используемый в настоящей заявке термин «форма» означает соединение Формулы (I), имеющее форму, выбранную из группы, состоящей из свободной кислоты, свободного основания, соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и их таутомерной формы.

В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения  
20 Формулы (I) представляет собой свободную кислоту, свободное основание или его соль.

В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения Формулы (I) представляет собой его соль.

В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения Формулы (I) представляет собой его стереоизомер, рацемат, энантиомер или диастереомер.

25 В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения Формулы (I) представляет собой его таутомер.

В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения Формулы (I) представляет собой его изотополог.

В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения  
30 Формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В определенных аспектах, описанных в настоящей заявке, соединение Формулы (I)



или его форму выделяют для применения.

Используемый в настоящей заявке термин «выделенный» означает физическое состояние соединения формулы (I) или его формы после выделения и/или очистки в процессе синтеза (*например*, из реакционной смеси) или из природного источника или их комбинации в соответствии со способом или способами выделения или очистки, описанными в настоящей заявке или хорошо известными специалистами в данной области техники (например, хроматография, перекристаллизация и т.п.), с достаточной чистотой, чтобы их можно было охарактеризовать стандартными аналитическими методами, описанными в настоящей заявке или хорошо известными специалистами в данной области техники.

Используемый в настоящей заявке термин «защищенный» означает, что функциональная группа в соединении формулы (I) или его форме находится в форме, модифицированной для предотвращения нежелательных побочных реакций на защищенном участке, когда соединение подвергается реакции. Подходящие защитные группы будут признаны специалистами в данной области техники, а также ссылаясь на стандартные учебники, такие как, например, T.W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York. Такие функциональные группы включают гидроксильную, фенольную, амино- и карбоновую кислотную. Подходящие защитные группы для гидроксильной или фенольной включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил, замещенный бензил, метил, метоксиметанол и тому подобные. Подходящие защитные группы для амино-, амидино- и гуанидино- групп включают трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и тому подобные. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают алкиловые, ариловые или арилалкиловые сложные эфиры. В некоторых случаях защитная группа также может быть полимерной смолой, такой как смола Ванга или 2-хлортритилхлоридная смола. Защитные группы могут быть добавлены или удалены в соответствии со стандартными методами, которые хорошо известны специалистам в данной области техники и как описано в настоящей заявке. Специалистам в данной области техники также будет понятно, что, хотя такие защищенные производные соединений, описанных в настоящей заявке, могут не обладать фармакологической активностью как таковые, их можно вводить субъекту и затем метаболизировать в организме с образованием соединений, описанных в настоящей заявке,

которые являются фармакологически активными.

Одно или несколько описанных в настоящей заявке соединений могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобные, и описание в  
5 настоящей заявке предназначено для охвата как сольватированных, так и несольватированных форм.

Используемый в настоящей заявке термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения, описанного в настоящей заявке, с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает различную степень ионной  
10 и ковалентной связи, включая водородную связь. В некоторых случаях сольват можно будет выделить, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Используемый в настоящей заявке термин «сольват» включает сольваты в фазе раствора и выделяемые сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этанолаты,  
15 метанолаты и тому подобное.

Используемый в настоящей заявке термин «гидрат» означает сольват, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые, как предполагается, включены в объем настоящего описания. Подразумевается, что ссылка на соединение  
20 формулы (I) или его форму в настоящей заявке включает ссылку на его солевые формы, если не указано иное. Термин «соль(и)», как он используется в настоящей заявке, обозначает кислотные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, а также основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда соединение формулы (I) или его форма содержит как основной фрагмент,  
25 такой как, без ограничения, аминовый фрагмент, так и кислотный фрагмент, такой как, без ограничения, карбоновая кислота, цвиттерионы («внутренние соли») могут быть образованы и включены в термин «соль(и)», который используется в настоящей заявке.

Термин «фармацевтически приемлемая соль(и)», как используется в настоящей заявке, означает те соли описанных в настоящей заявке соединений, которые являются  
30 безопасными и эффективными (т.е. нетоксичными, физиологически приемлемыми) для использования у млекопитающих и которые обладают биологической активностью, хотя

другие соли тоже являются подходящими. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, путем реакции соединения формулы (I) или его формы с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей  
5 лиофилизацией.

Фармацевтически приемлемые соли включают одну или несколько солей кислотных или основных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящей заявке. Конкретные аспекты кислотно-аддитивных солей включают, но не ограничиваются ими, соли как ацетат, аскорбат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид,  
10 бутират, хлорид, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, этансульфонат, формиат, фумарат, гентизинат, глюконат, глюкаронат, глутамат, йодид, изоникотинат, лактат, малеат, метансульфонат, нафталинсульфонат, нитрат, оксалат, памоат, пантотенат, фосфат, пропионат, сахарат, салицилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат (также известный как тозилат), трифторацетат и подобные. Некоторые конкретные аспекты  
15 кислотно-аддитивных солей включают хлорид, бромид или дихлорид.

Кроме того, кислоты, которые обычно считаются подходящими для образования фармацевтически полезных солей из основных фармацевтических соединений, обсуждаются, например, в P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of  
20 Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. на их вебсайте). Эти раскрытия включены в настоящую заявку в качестве ссылки.

Подходящие основные соли включают, но не ограничиваются ими, соли алюминия,  
25 аммония, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка.

Предполагается, что все такие кислотные соли и основные соли включены в объем фармацевтически приемлемых солей, как описано в настоящей заявке. Кроме того, все такие кислотные и основные соли считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений для целей настоящего описания.

30 Соединения формулы (I) и их формы могут, кроме того, существовать в таутомерной форме. Предполагается, что все такие таутомерные формы входят в объем соединений

формулы (I) или их форм, как описано в настоящей заявке.

Соединения формулы (I) или их формы могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Настоящее описание предназначено для включения всех стереоизомерных форм соединений формулы (I), а также их смесей, включая рацемические смеси.

Описанные в настоящей заявке соединения могут включать один или более хиральных центров и как таковые могут существовать в виде рацемических смесей (*R/S*) или в виде по существу чистых энантиомеров и диастереомеров. Соединения также могут существовать в виде по существу чистых (*R*) или (*S*) энантиомеров (когда присутствует один хиральный центр). В одном конкретном аспекте соединения, описанные в настоящей заявке, являются (*S*) изомерами и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу содержащих только (*S*) изомер. В другом конкретном аспекте соединения, описанные в настоящей заявке, являются (*R*) изомерами и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу содержащих только (*R*) изомер. Специалист в данной области техники поймет, что когда присутствует более одного хирального центра, соединения, описанные в настоящей заявке, могут также существовать как (*R,R*), (*R,S*), (*S,R*) или (*S,S*) изомер, как определено Рекомендациями по номенклатуре ИЮПАК.

Используемый в настоящей заявке термин «хиральный» относится к атому углерода, связанному с четырьмя неидентичными заместителями. Используемые в настоящей заявке стереохимические определения и условные обозначения обычно следуют S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. При описании оптически активного соединения префиксы D и L или R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра(ов). Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, ранжируются в соответствии с правилом последовательности Кана, Ингольда и Прелога. (Cahn et al. Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511).

Используемый в настоящей заявке термин «по существу чистый» относится к соединениям, состоящим по существу из одного изомера в количестве, превышающем или равном 90%, в количестве, превышающем или равном 92%, в количестве, превышающем или равном 95%, в количестве, превышающем или равном 98%, в количестве,

превышающем или равном 99%, или в количестве, равном 100% одного изомера.

В одном аспекте настоящего описания соединение формулы (I) или его форма представляет собой по существу чистую (*S*) энантиомерную форму, присутствующую в количестве, превышающем или равном 90%, в количестве, превышающем или равном 92%,  
5 в количестве, превышающем или равном 95%, в количестве, превышающем или равном 98%, в количестве, превышающем или равном 99%, или в количестве, равном 100%.

В одном аспекте настоящего описания соединение формулы (I) или его форма представляет собой по существу чистую (*R*) энантиомерную форму, присутствующую в количестве, превышающем или равном 90%, в количестве, превышающем или равном 92%,  
10 в количестве, превышающем или равном 95%, в количестве, превышающем или равном 98%, в количестве, превышающем или равном 99%, или в количестве, равном 100%.

В данном контексте «рацемат» означает любую смесь изометрических форм, которые не являются «энантиомерно чистыми», включая смеси, такие как, без ограничения, в соотношении примерно 50/50, примерно 60/40, примерно 70/30 или примерно 80/20.

15 Кроме того, настоящее описание охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение формулы (I) или его форма включает двойную связь или конденсированное кольцо, как *цис*-, так и *транс*-формы, а также смеси охватываются объемом описания. Смеси диастереомеров можно разделить на отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в  
20 данной области техники, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить с применением хиральной колонки ВЭЖХ или других хроматографических способов, известных специалистам в данной области техники. Энантиомеры также можно разделить путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь реакцией с подходящим оптически активным соединением  
25 (*например*, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделением диастереомеров и превращением (*например*, гидролизом) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений формулы (I) могут быть атропоизомерами (*например*, замещенными биарилами) и рассматриваются как часть настоящего описания.

30 Использование терминов «соль», «сольват» и тому подобных предназначено для равнозначного применения к соли, сольвату, энантиомерам, стереоизомерам или таутомерам

соединений согласно настоящему изобретению.

Термин «изотополог» относится к соединениям, обогащенным изотопами, описанным в настоящей заявке, которые идентичны приведенным в настоящем документе, но вследствие того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, атомная масса или массовое число которых отличается от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящей заявке, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{Cl}$  и  $^{36}\text{Cl}$  соответственно, каждый из которых также входит в объем настоящего описания.

## ПРИМЕНЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ

Один аспект настоящего описания относится к способу применения соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соединения или его формы.

Другой аспект настоящего описания относится к применению соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом.

Другой аспект настоящего описания относится к применению соединения формулы (I) или его формы, обладающего активностью в отношении БХ.

Аспект настоящего описания относится к применению соединения формулы (I) или его формы в комбинированной терапии для обеспечения аддитивной или синергической активности, что позволяет разработать комбинированный продукт для лечения или облегчения БХ.

Помимо монотерапевтического применения, настоящие соединения подходят для комбинированной терапии с современными стандартными агентами, обладающими аддитивной или синергической активностью с одним или несколькими известными агентами.

Комбинированную терапию, включающую соединения, описанные в настоящем документе, в комбинации с одним или более известными лекарственными средствами, можно применять для лечения БХ независимо от того, реагирует ли БХ на известное лекарственное средство.

Некоторые аспекты настоящего описания включают применение соединения Формулы (I) или его формы в комбинированной терапии для лечения или облегчения БХ у

субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение эффективного количества соединения Формулы (I) или его форму и эффективное количество одного или более агентов.

Некоторые конкретные аспекты настоящего описания включают применение соединения Формулы (I) или его формы в комбинированной терапии для лечения или  
5 облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение эффективного количества соединения Формулы (I) или его форму и эффективное количество одного или более агентов.

В одном из аспектов применения или способа, представленных в настоящем документе, соединения формулы (I) или их формы, применяемые в комбинации с одним или  
10 более дополнительными агентами, можно вводить субъекту или приводить в контакт с субъектом или клеткой (клетками) пациента до, одновременно с или после введения субъекту или пациенту или приведения клетки в контакт с дополнительным(и) агентом(ами). Соединение(я) формулы (I) или его форма и дополнительный агент(а) можно вводить субъекту или приводить в контакт с клеткой в одной композиции или разных композициях.  
15 В конкретном аспекте соединение(я) формулы (I) или его форму используют в комбинации с генной терапией для ингибирования экспрессии НТТ (с применением, *например*, вирусных векторов доставки) или введением другого низкомолекулярного ингибитора НТТ. В другом конкретном аспекте соединение(я) формулы (I) или его форму применяют в комбинации с заменой клеток с применением дифференцированных немутантных стволовых клеток НТТ.  
20 В другом конкретном аспекте соединение(я) формулы (I) или его форму применяют в комбинации с заменой клеток с применением дифференцированных стволовых клеток НТТ.

В одном «аспекте» в настоящем документе предусмотрено применение соединений формулы (I) или их формы в комбинации с поддерживающей стандартной терапией, включая паллиативную помощь.

25 Аспект настоящего описания включает применение соединения Формулы (I) или его формы для изготовления набора, содержащего соединение Формулы (I) или его форму, и инструкции по введению эффективного количества соединения Формулы (I) или его формы и эффективного количества одного или более агентов в комбинированной терапии для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом.

30 Соответственно, настоящее описание относится к применению соединения Формулы (I) или его формы для лечения или облегчения БХ. В соответствии с применением

настоящего описания были идентифицированы соединения, которые подходят для селективного лечения или облегчения БХ, и предложено применение этих соединений для лечения или облегчения БХ.

5 Другой аспект применения согласно настоящему описанию включает применение соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

10 Другой аспект применения согласно настоящему описанию относится к способу применения соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соединения.

15 Другой аспект применения согласно настоящему описанию относится к способу применения соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соединения.

Другой аспект применения согласно настоящему описанию относится к применению соединения формулы (I) или его формы для получения лекарственного средства для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества лекарственного средства.

20 Другой аспект применения согласно настоящему описанию относится к применению соединения формулы (I) или его формы для получения лекарственного средства для изготовления набора, содержащего соединение Формулы (I) или его форму, и инструкции по введению соединения для лечения или облегчения БХ у нуждающегося в этом субъекта.

25 С одной стороны, для каждого из таких аспектов субъект не подвергался лечению. С другой стороны, для каждого из таких аспектов субъект не является наивным в отношении лечения.

30 В настоящем документе термин «лечение» относится к: (i) предотвращению возникновения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, расстройству и/или состоянию, но у которого еще не диагностировано заболевание, расстройство и/или состояние; (ii) ингибирование заболевания, расстройства или состояния, т. е. остановка его развития; и/или (iii) облегчение



заболевания, расстройства или состояния, т.е. регресс заболевания, расстройства и/или состояния.

Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к животному или любому живому организму, обладающему чувствительностью и способностью к произвольному движению и нуждающемуся в кислороде и органической пище. Неограничивающие примеры включают представителей видов человека, примата, лошади, свиньи, крупного рогатого скота, мыши, крысы, собаки и кошки. В некоторых аспектах субъект представляет собой млекопитающее или теплокровное позвоночное животное. В других аспектах субъектом является человек. Используемый в настоящем документе термин «пациент» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «субъект» и «человек».

Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» означают количество соединения формулы (I) или его формы, композиции или лекарственного средства, при котором достигается целевая концентрация в плазме, которая эффективна для лечения или облегчения БХ, как описано в настоящем документе и, таким образом, вызывая желаемый терапевтический, облегчающий, ингибирующий или профилактический эффект у субъекта, нуждающегося в этом. В одном аспекте эффективное количество может представлять собой количество, необходимое для лечения БХ у субъекта или пациента, более конкретно, у человека.

В другом аспекте взаимосвязь между концентрацией и биологическим эффектом, наблюдаемая в отношении соединения формулы (I) или его формы, указывает на целевую концентрацию в плазме в диапазоне от приблизительно 0,001 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл, от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл, от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл или от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл. Для достижения таких концентраций в плазме описанные в настоящей заявке соединения можно вводить в дозах, которые варьируются, например, без ограничения, от 0,1 нг до 10000 мг.

В одном аспекте дозу, вводимую для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, можно вводить на основе факторов, специфичных для субъекта или пациента, при этом дозы, вводимые на основе массы тела, могут находиться в диапазоне от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 3500 мг/кг/день, или от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 3000 мг/кг/день, или от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 2500



от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 100 мг/кг/день, или от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 75 мг/кг/день, или от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 50 мг/кг/день, или от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 25 мг/кг/день, или от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 10 мг/кг/день, или от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 5 мг/кг/день, или от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 1 мг/кг/день, или от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 0.5 мг/кг/день.

Эффективные количества для данного субъекта могут быть определены с помощью обычных экспериментов, которые находятся в пределах компетенции и суждения клинициста или практикующего специалиста в данной области техники в свете факторов, связанных с субъектом. Дозировка и введение могут быть скорректированы для обеспечения достаточных уровней активного(ых) агента(ов) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают генетический скрининг, тяжесть болезненного состояния, статус прогрессирования заболевания, общее состояние здоровья субъекта, этническую принадлежность, возраст, массу тела, пол, диету, время дня и частоту введения, комбинацию(и) лекарственных средств, чувствительность реакции, опыт применения других способов лечения и переносимость/ответ на терапию.

Дозу, вводимую для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, можно вводить перорально один раз (один раз в период приблизительно 24 часов; то есть «q.d.»), дважды (один раз в период приблизительно 12 часов; то есть «b.i.d.» или «q.12h»), трижды (один раз в период приблизительно 8 часов; т. е. «t.i.d.» или «q.8h») или четыре раза (один раз в период приблизительно 6 часов; т. е. «q.d.s.», «q.i.d.» или «q.6h») ежедневно.

В некоторых аспектах дозу, вводимую для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, также может вводить в виде разовой, разделенной или непрерывной дозы для пациента или субъекта, имеющего массу тела в диапазоне от примерно 40 до примерно 200 кг (эта доза может быть скорректирована для пациентов или субъектов выше или ниже этого диапазона, особенно для детей до 40 кг). Ожидается, что типичный взрослый субъект будет иметь среднюю массу тела в диапазоне примерно 70 кг. Фармацевтические композиции пролонгированного действия можно вводить каждые 2, 3 или 4 дня, один раз в неделю или один раз каждые две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости клиренса конкретного состава.

Описанные в настоящей заявке соединения и композиции можно вводить субъекту любым путем доставки лекарств, известным в данной области техники. Неограничивающие примеры включают пероральный, окулярный, ректальный, буккальный, местный, назальный, сублингвальный, трансдермальный, подкожный, внутримышечный, внутривенный (болюс и инфузия), интрацеребральный и легочный пути введения.

В другом аспекте вводимая доза может быть скорректирована на основе описанной в настоящей заявке лекарственной формы, приготовленной для доставки в количестве примерно 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 3,0, 5,0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 или 4000 мг/день.

Для любого соединения эффективное количество может быть первоначально оценено либо в анализах на культуре клеток, либо на соответствующих животных моделях, таких как животная модель мыши, морской свинки, шимпанзе, мартышки или тамарина. Соответствующие животные модели также можно использовать для определения подходящего диапазона концентраций и пути введения. Такую информацию затем можно использовать для определения подходящих доз и способов введения людям. Терапевтическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, например, ED<sub>50</sub> (терапевтически эффективная доза для 50% популяции) и LD<sub>50</sub> (летальная доза для 50% популяции). Соотношение доз между терапевтическими и токсическими эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. В некоторых аспектах эффективное количество является таким, что достигается большой терапевтический индекс. В дополнительных конкретных аспектах дозировка находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает ED<sub>50</sub> с небольшой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

В одном аспекте в настоящем документе предложены способы модулирования количества НТТ (белка хантингтина), включающие приведение клетки человека в контакт с соединением формулы (I) или его формой. В конкретном «аспекте» в настоящем документе предусмотрены способы модулирования количества НТТ, включающие приведение клетки человека в контакт с соединением формулы (I) или его формой, которое модулирует

экспрессию НТТ. Клетка человека может быть приведена в контакт с соединением формулы (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, у животного, отличного от человека, или у человека. В конкретном аспекте клетка человека получена от или находится в человеке. В другом конкретном аспекте клетка человека получена от или находится в человеке с БХ. В другом конкретном аспекте клетка человека получена от или находится в человеке с БХ, вызванной повтором САГ в гене *Htt*, что приводит к потере экспрессии и/или функции НТТ. В другом аспекте клетка человека получена от человека с БХ. В другом аспекте клетка человека находится в человеке с БХ. В одном аспекте соединение представляет собой форму соединения формулы (I).

10 В конкретном аспекте в настоящем документе предложен способ усиления ингибирования мутантного НТТ, транскрибированного из гена *Htt*, включающий приведение клетки человека в контакт с соединением формулы (I) или его формой. Клетка человека может быть приведена в контакт с соединением формулы (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, у животного, отличного от человека, или у человека. В конкретном аспекте клетка человека получена от или находится в человеке. В другом конкретном аспекте клетка человека получена от или находится в человеке с БХ. В другом конкретном аспекте клетка человека получена от или находится в человеке с БХ, вызванной повтором САГ в гене *Htt*, что приводит к потере экспрессии и/или функции «нормального» НТТ дикого типа. В другом аспекте клетка человека получена от человека с БХ. В другом аспекте клетка человека находится в человеке с БХ. В одном аспекте соединение представляет собой форму соединения формулы (I).

25 В другом аспекте в настоящем документе предложен способ модулирования ингибирования мутантного НТТ, транскрибированного из гена *Htt*, включающий введение животной модели БХ, отличной от человека, соединения формулы (I) или его формы. В конкретном аспекте в настоящем документе предложен способ модулирования ингибирования мутантного НТТ, транскрибированного из гена *Htt*, включающий введение животной модели БХ, отличной от человека, соединения формулы (I) или его формы. В конкретном аспекте соединение представляет собой форму соединения формулы (I).

30 В другом аспекте в настоящем документе предложен способ уменьшения количества мутантного НТТ, включающий приведение клетки человека в контакт с соединением формулы (I) или его формой. В конкретном аспекте в настоящем документе предложен

способ уменьшения количества мутантного НТТ, включающий приведение клетки человека в контакт с соединением формулы (I), которое ингибирует транскрипцию мутантного *HTT* (мРНК хантингтина) из гена *Htt*. В другом конкретном аспекте в настоящем документе предложен способ уменьшения количества НТТ, включающий приведение клетки человека в контакт с соединением формулы (I), которое ингибирует экспрессию мутантного НТТ, транскрибированного из гена *Htt*. Клетка человека может быть приведена в контакт с соединением формулы (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, у животного, отличного от человека, или у человека. В конкретном аспекте клетка человека получена от или находится в человеке. В другом конкретном аспекте клетка человека получена от или находится в человеке с БХ. В другом конкретном аспекте клетка человека получена от или находится в человеке с БХ, вызванной повтором CAG в гене *Htt*, что приводит к потере экспрессии и/или функции НТТ. В другом аспекте клетка человека получена от человека с БХ. В другом аспекте клетка человека находится в человеке с БХ. В одном аспекте соединение представляет собой форму соединения формулы (I).

В некоторых аспектах лечение или облегчение БХ соединением формулы (I) или его формой (отдельно или в комбинации с дополнительным агентом) имеет терапевтический эффект и/или благоприятный эффект. В конкретном аспекте лечение БХ соединением формулы (I) или его формой (отдельно или в комбинации с дополнительным агентом) приводит к одному, двум или более из следующих эффектов: (i) уменьшает или облегчает тяжесть БХ; (ii) задерживает начало БХ; (iii) ингибирует прогрессирование БХ; (iv) уменьшает количество госпитализаций субъекта; (v) сокращает продолжительность госпитализации субъекта; (vi) увеличивает выживаемость субъекта; (vii) улучшает качество жизни субъекта; (viii) уменьшает количество симптомов, связанных с БХ; (ix) уменьшает или улучшает тяжесть симптома(ов), связанных с БХ; (x) уменьшает продолжительность симптома, связанного с БХ; (xi) предотвращает рецидив симптома, связанного с БХ; (xii) ингибирует развитие или появление симптома БХ; и/или (xiii) ингибирует прогрессирование симптома, связанного с БХ.

## МЕТАБОЛИТЫ

Также в объем настоящего описания включено применение продуктов метаболизма соединений, описанных в настоящей заявке, *in vivo*. Такие продукты могут возникать, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования,

этерификации и тому подобного, вводимого соединения, в первую очередь вследствие ферментативных процессов. Соответственно, настоящее описание включает применение соединений, полученных способом, содержащим приведение соединения, описанного в настоящей заявке, в контакт с тканью млекопитающего или млекопитающим в течение 5 периода времени, достаточного для получения их метаболического продукта.

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Аспекты настоящего описания включают применение соединения формулы (I) или его формы в фармацевтической композиции для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение эффективного количества соединения формулы (I) или его формы в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. 10

Один аспект настоящего описания включает применение фармацевтической композиции соединения формулы (I) или его формы для приготовления набора, содержащего фармацевтическую композицию соединения формулы (I) или его форму и инструкции по введению соединения для лечения или облегчения БХ у нуждающегося в этом субъекта. 15

Используемый в настоящем документе термин «композиция» означает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно является результатом комбинации указанных ингредиентов в 20 указанных количествах.

Фармацевтическая композиция может быть приготовлена для достижения физиологически совместимого значения рН в диапазоне от примерно рН 3 до примерно рН 11. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция приготовлена для достижения рН примерно от рН 3 до примерно рН 7. В других аспектах фармацевтическая композиция 25 приготовлена для достижения рН примерно от рН 5 до примерно рН 8.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к вспомогательному веществу для введения фармацевтического агента, такого как соединения, описанные в настоящем документе. Термин относится к любому фармацевтическому вспомогательному веществу, которое можно вводить без чрезмерной 30 токсичности. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут частично определяться конкретной вводимой композицией, а также конкретным способом введения

и/или лекарственной формой. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают носители, растворители, стабилизаторы, адъюванты, разбавители *и т. д.* Соответственно, существует широкий спектр подходящих составов фармацевтических композиций для настоящих соединений, описанных в настоящем документе (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences).

Подходящими вспомогательными веществами могут быть молекулы-носители, которые включают большие, медленно метаболизируемые макромолекулы, такие как белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, сополимеры аминокислот и неактивные антитела. Другие примеры вспомогательных веществ включают антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота; хелатирующие агенты, такие как ЭДТА; углеводы, такие как декстрин, гидроксиалкилцеллюлоза, гидроксиалкилметилцеллюлоза (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, также известная как ГПМЦ), стеариновая кислота; жидкости, такие как масла, вода, физиологический раствор, глицерин и этанол; смачивающие или эмульгирующие агенты; буферизующие pH вещества; и тому подобное. Липосомы также включены в определение фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть приготовлены в любой форме, подходящей для предполагаемого применения, описанного в настоящем документе. Подходящие составы для перорального введения включают твердые вещества, жидкие растворы, эмульсии и суспензии, в то время как подходящие составы для ингаляции для введения в легкие включают жидкости и порошки. Альтернативные составы включают сиропы, кремы, мази, таблетки и лиофилизированные твердые вещества, которые перед введением могут быть восстановлены с помощью физиологически совместимого растворителя.

Если они предназначены для перорального применения, например, могут быть приготовлены таблетки, троше, пастилки, водные или масляные суспензии, неводные растворы, диспергируемые порошки или гранулы (включая микронизированные частицы или наночастицы), эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических



композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, включая подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, чтобы обеспечить препарат с привлекательным вкусом.

5 Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, пригодные для применения в сочетании с таблетками, включают, например, инертные разбавители, такие как целлюлозы, карбонат кальция или натрия, лактозу, фосфат кальция или натрия; разрыхлители, такие как кроскармеллоза натрия, поперечно сшитый повидон, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как повидон, крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая  
10 кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрыты известными способами, включая микроинкапсуляцию, для замедления разрушения и адсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода времени. Например, можно применять материал с временной задержкой, такой как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина, отдельно или с  
15 воском.

Составы для перорального применения также могут быть предложены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, целлюлозой, лактозой, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с неводной или  
20 масляной средой, такой как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

В других аспектах фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть приготовлены в виде суспензий, содержащих соединение формулы (I) или его форму в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми  
25 вспомогательными веществами, подходящими для приготовления суспензии. В других аспектах фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть приготовлены в виде диспергируемых порошков и гранул, подходящих для приготовления суспензии путем добавления одного или более вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества, подходящие для применения в суспензиях, включают  
30 суспендирующие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая

камедь, аравийская камедь, диспергирующие или смачивающие агенты, такие как встречающийся в природе фосфатид (*например*, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (*например*, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (*например*, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром жирной кислоты и ангидрида гекситола (*например*, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана); и загустители, такие как карбомер, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии также могут содержать один или более консервантов, таких как уксусная кислота, метил- и/или н-пропил-п-гидроксибензоат; один или более красителей; один или более ароматизаторов; и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции также могут быть в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульгаторы включают встречающиеся в природе камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь; встречающиеся в природе фосфатиды, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот; ангидридов гекситола, такие как сорбитанмоноолеат; и продукты конденсации этих неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эмульсия может также содержать подсластители и ароматизаторы. Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, такими как глицерин, сорбит или сахароза. Такие составы могут также содержать смягчающее средство, консервант, ароматизатор или краситель.

Кроме того, описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут быть в форме стерильного препарата для инъекций, такого как стерильная водная эмульсия для инъекций или маслянистая суспензия. Такую эмульсию или суспензию можно приготовить в соответствии с известным уровнем техники с применением тех подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,2-пропандиоле.

Стерильный препарат для инъекций также может быть приготовлен в виде лиофилизированного порошка. В число приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды можно использовать 5 стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, также могут быть использованы при приготовлении препаратов для инъекций.

Описанные в настоящем документе соединения могут быть практически 10 нерастворимы в воде и умеренно растворимы в большинстве фармацевтически приемлемых протонных растворителей и растительных маслах, но обычно растворимы в жирных кислотах со средней длиной цепи (*например*, каприловой и каприновой кислотах) или триглицеридах и в сложных эфирах пропиленгликоля и жирных кислот со средней длиной цепи. Таким образом, в настоящем описании рассматриваются соединения, которые были 15 модифицированы заменой или добавлением химических или биохимических фрагментов, что делает их более подходящими для доставки (*например*, повышает растворимость, биологическую активность, вкусовые качества, уменьшает побочные реакции и т. д.), например, путем эстерификации, гликозилирования, пегилирования и др.

В некоторых аспектах соединение, описанное в настоящем документе, приготовлено 20 для перорального введения в виде композиции на основе липидов, подходящей для соединений с низкой растворимостью. Препараты на основе липидов обычно могут повышать пероральную биодоступность таких соединений. Как таковые, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут содержать эффективное количество соединения формулы (I) или его формы вместе с по меньшей мере одним фармацевтически 25 приемлемым вспомогательным веществом, выбранным из жирных кислот со средней длиной цепи или их сложных эфиров пропиленгликоля (*например*, сложных эфиров пропиленгликоля и пищевых жирных кислот, таких как каприловая и каприновая жирные кислоты), и фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества, такие как полисорбат 20 или 80 (также называемый Tween® 20 или Tween® 80 соответственно) или 30 гидрогенизированное касторовое масло полиоксил 40.

В других аспектах биодоступность соединений с низкой растворимостью можно

повысить с помощью способов оптимизации размера частиц, включая получение наночастиц или наносuspензий с использованием способов, известных специалистам в данной области техники. Формы соединений, присутствующие в таких препаратах, включают аморфные, частично аморфные, частично кристаллические или кристаллические формы.

В альтернативных аспектах фармацевтическая композиция может включать один или более усилителей растворимости в воде, таких как циклодекстрин. Неограничивающие примеры циклодекстрина включают гидроксипропил, гидроксипропил, глюкозил, мальтозил и мальтотриозил, производные  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрина и гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина (НРВС). В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит НРВС в диапазоне от примерно 0,1% до примерно 20%, от примерно 1% до примерно 15% или от примерно 2,5% до примерно 10%. Количество используемого усилителя растворимости может зависеть от количества соединений в композиции.

## ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ

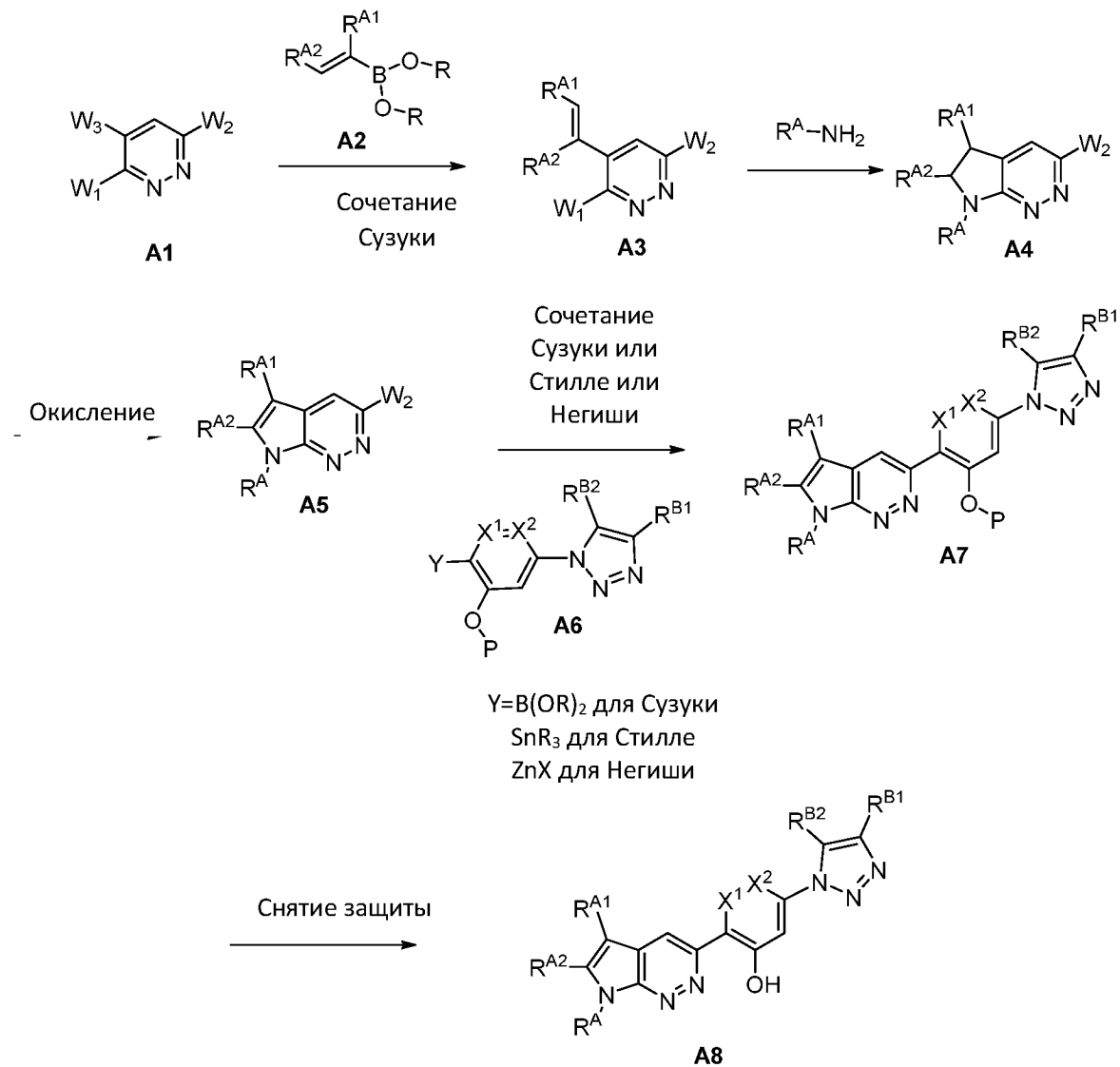
15

### ОБЩИЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА

Как раскрыто в настоящем документе, общие способы получения соединений формулы (I) или их форм, как описано в настоящем документе, доступны с помощью стандартной, хорошо известной методики синтеза. Многие из исходных материалов имеются в продаже или, если они недоступны, могут быть получены способами, описанными ниже, с использованием способов, известных специалистам в данной области техники. Схемы синтеза, представленные в настоящем документе, включают несколько стадий реакции, каждая из которых подразумевается как самостоятельная и может осуществляться с какой-либо предшествующей или последующей стадией (стадиями) или без нее. Другими словами, рассматривается каждая из отдельных стадий реакции представленных в настоящем документе схем синтеза по отдельности.

Соединения формулы (I) можно получить, как описано на схеме 1 ниже.

### Схема 1

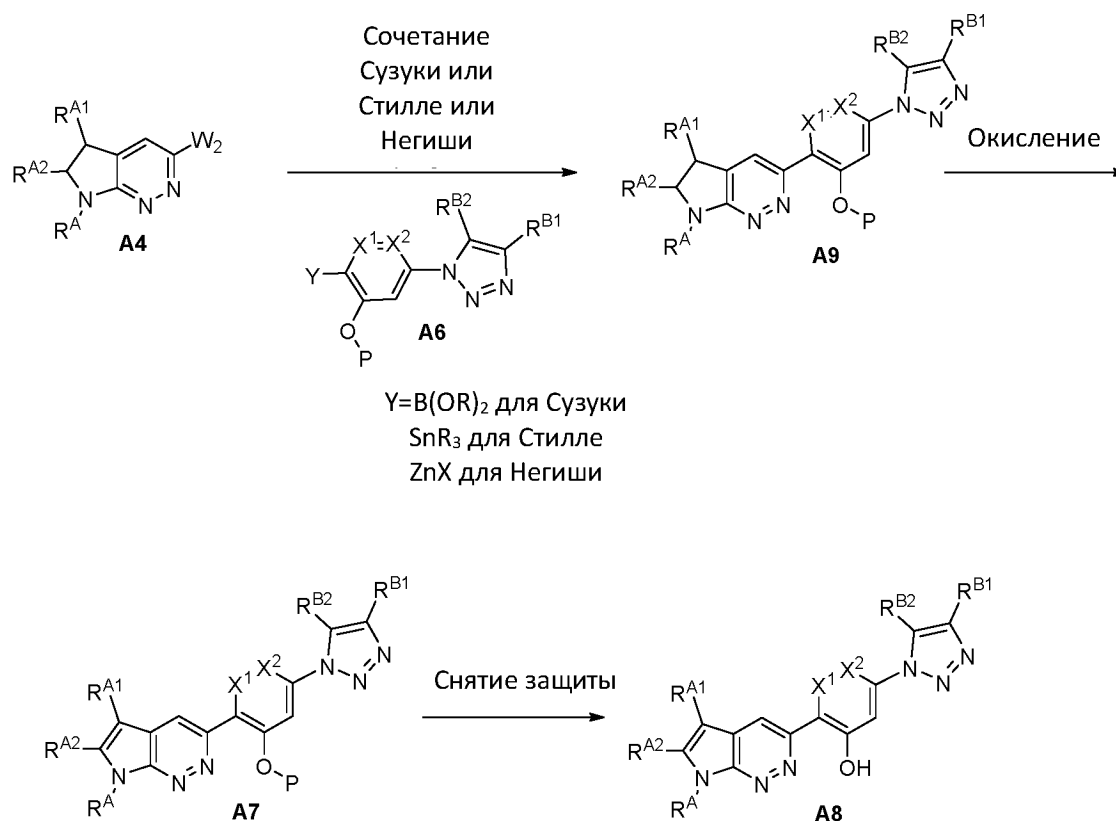


- Соединение **A1** (где  $W_1$ ,  $W_2$  и  $W_3$  независимо представляют собой бром, хлор и т.п.) превращают в Соединение **A3** путем сочетания Сузуки с бороновым эфиром пинакола (или бороновой кислотой) **A2** в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> и т.п.) и основания (такого как водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.п.) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и т.п.). Соединение **A3** превращают в Соединение **A4** путем нагревания с первичным амином (R<sup>A</sup>NH<sub>2</sub>) в подходящем растворителе (таком как ацетонитрил и т.п.) в присутствии основания (N,N-диизопропилэтиламин и тому подобное). Соединение **A4** превращают в Соединение **A5** путем обработки подходящим окислителем (таким как

диоксид марганца и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как толуол и тому подобное). Соединение **A5** превращают в Соединение **A7** путем сочетания Сузуки с партнером сочетания **A6** (где Y представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты, а R представляет собой подходящую защитную группу) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> и т.п. ) и основания (такого как водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.п.) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и т.п.). В качестве альтернативы, Соединение **A5** превращают в Соединение **A7** путем сочетания Стилле с партнером сочетания **A6** (где Y представляет собой станнан) в присутствии катализатора (такого как Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> и т.п.), лиганда (такого как X-Phos и т.п.) и основания (такого как CsF и т.п.) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и т.п.). В качестве альтернативы, Соединение **A5** превращают в Соединение **A7** путем сочетания Негиши с партнером сочетания **A6** (где Y представляет собой галогенид цинка) в присутствии катализатора (такого как Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и т.п.) в подходящем растворителе (таком как как ТГФ и тому подобное). Соединение **A7** превращают в соединение **A8** при обработке в условиях, подходящих для удаления защитных групп (таких как HCl в диоксане для защитной группы MOM) в подходящем растворителе (таком как диоксан и т.п.).

В качестве альтернативы, соединения Формулы (I) можно получить, как описано на схеме 2 ниже.

### Схема 2



- 5 Соединение **A4** превращают в Соединение **A9** путем сочетания Сузуки с партнером сочетания **A6** (где Y представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> и т.п.) и основания (такого как водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.п.) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и т.п.). В качестве альтернативы, Соединение **A4** превращают в Соединение **A9** путем сочетания
- 10 Стилле с партнером сочетания **A6** (где Y представляет собой станнан) в присутствии катализатора (такого как Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> и т.п.), лиганда (такого как X-Phos и т.п.) и основания (такого как CsF и т.п.) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и т.п.). В качестве альтернативы, Соединение **A4** превращают в Соединение **A9** путем сочетания Негиши с
- 15 подходящую защитную группу) в присутствии катализатора (такого как Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и т.п.) в подходящем растворителе (таком как как ТГФ и тому подобное). Соединение **A9**

превращают в Соединение А7 путем обработки подходящим окислителем (таким как диоксид марганца и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как толуол и тому подобное). Соединение А7 превращают в соединение А8 при обработке в условиях, подходящих для удаления защитных групп (таких как HCl в диоксане для защитной группы MOM) в подходящем растворителе (таком как диоксан и т.п.).

### КОНКРЕТНЫЕ ПРИМЕРЫ СИНТЕЗА

Чтобы описать более подробно и помочь в понимании, предложены следующие неограничивающие примеры для более полной иллюстрации объема описанных в настоящем документе соединений, и их не следует толковать как конкретным образом ограничивающие их объем. Такие вариации описанных в настоящей заявке соединений, которые могут быть теперь известны или разработаны позже, которые будут находиться в пределах компетенции специалиста в данной области техники, считаются подпадающими под объем соединений, как описано и далее заявлено в настоящей заявке. Эти примеры иллюстрируют получение определенных соединений. Специалисты в данной области техники поймут, что методики, описанные в данных примерах, представляют собой методики, описанные специалистами в данной области техники, которые хорошо работают в практике синтеза и, как таковые, составляют предпочтительные способы их практического применения. Однако следует принимать во внимание, что специалисты в данной области техники должны, в свете настоящего раскрытия, принимать во внимание, что многие изменения могут быть внесены в конкретные раскрытые способы и все же получить подобный или аналогичный результат, не отступая от сущности и объема настоящего описания.

За исключением следующих примеров воплощенных соединений, если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции, экспериментальные данные и тому подобное, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как измененные термином «примерно». Соответственно, все такие числа представляют собой приближения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые стремятся получить с помощью реакции или в результате переменных экспериментальных условий. Следовательно, в пределах ожидаемого диапазона экспериментальной воспроизводимости термин «примерно» в контексте полученных данных относится к диапазону предоставленных данных, который может



варьироваться в зависимости от стандартного отклонения от среднего значения. Кроме того, для предоставленных экспериментальных результатов полученные данные могут быть округлены в большую или меньшую сторону, чтобы представить данные единообразным образом, без потери значимых цифр. По меньшей мере, и в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов объемом формулы изобретения, каждый числовой параметр следует толковать в свете количества значащих цифр и методов округления, используемых специалистами в данной области техники.

Хотя числовые диапазоны и параметры, определяющие широкий объем настоящего описания, являются приблизительными, числовые значения, изложенные в примерах, приведенных ниже, указаны с максимально возможной точностью. Однако любое числовое значение по своей сути содержит определенные ошибки, обязательно являющиеся результатом стандартного отклонения, обнаруженного в соответствующих испытательных измерениях.

#### ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ

При использовании выше и во всем настоящем описании следующие сокращения, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения:

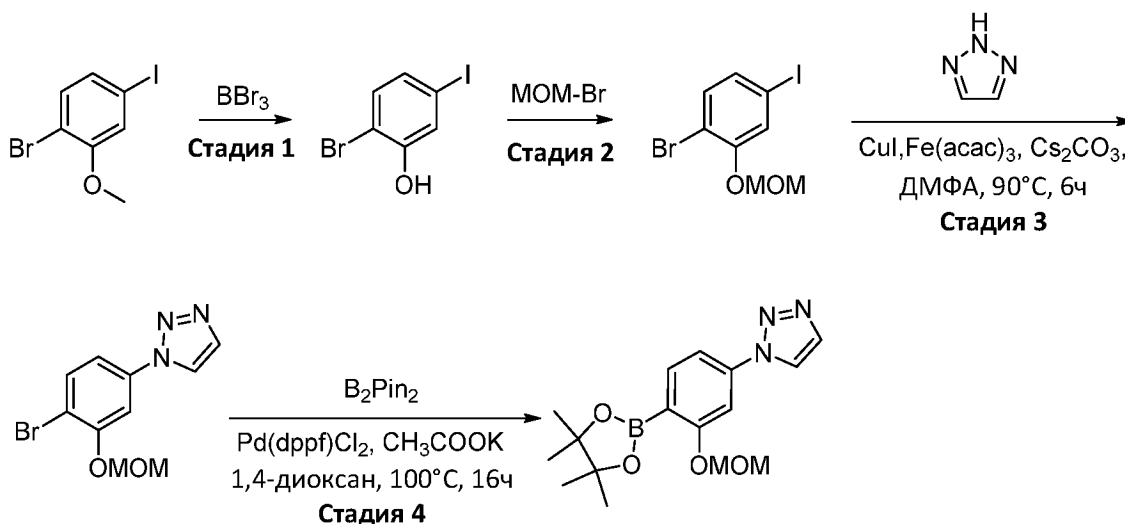
Аббревиатура	Значение
$\Delta$	нагревание (химия) или делеция (биология)
AcOH или HOAc	уксусная кислота
Ac <sub>2</sub> O	уксусный ангидрид
Ar	аргон
ACN или CH <sub>3</sub> CN или MeCN	ацетонитрил
атм	атмосфера(ы)
водн.	водный
Boc	трет-бутокси-карбонил
Boc <sub>2</sub> O	ди-трет-бутил дикарбонат
nBuLi	<i>n</i> -бутил литий
BuOH	<i>n</i> -бутанол
°C	градусы Цельсия
Cbz	карбокисбензил или бензилоксикарбонил
Celite® или целит	диатомитовая земля

<b>Аббревиатура</b>	<b>Значение</b>
д/ч/ч/часы/мин/с	день(д)/час(ч, ч или часы)/минута(мин)/секунда(с)
ДХМ или CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	дихлорметан
DI EA или DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
ДМФА	диметилформаид
ДМСО	диметилсульфоксид
Et <sub>3</sub> N	триэтиламин
EA или EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
H <sub>2</sub>	водород
HBr	бромистоводородная кислота
HCl	хлористоводородная кислота
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	серная кислота
HCOOH	муравьиная кислота
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
KOtBu	калия <i>t</i> -бутоксид
KOH	гидроксид калия
ЖХ/МС, ЖХМС или ЖХ-МС	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магния
MOM	метокси метил
MS	масс-спектроскопия
NH <sub>4</sub> Cl	хлорид аммония
NH <sub>4</sub> OH	гидроксид аммония или водный раствор аммиака
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат натрия
NaHCO <sub>3</sub>	бикарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
N <sub>2</sub>	азот
NH <sub>4</sub> Cl	хлорид аммония

<b>Аббревиатура</b>	<b>Значение</b>
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
PE или петролейный эфир	петролейный эфир
PhMe	толуол
Psi	давление в фунтах на квадратный дюйм
rt	комнатная температура
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
насыщ.	насыщенный
SOCl <sub>2</sub>	тионил хлорид
SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	сульфурил хлорид
TEA, Et <sub>3</sub> N или NEt <sub>3</sub>	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMS	триметилсилан
TMSCl	триметилхлорсилан или триметилсилил хлорид
t-Bu	трет-бутил
СВЭЖХ	сверхэффективная жидкостная хроматография

## Получение исходных материалов

### Получение 1-(3-(Метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазола



5           **Стадия 1.** К раствору 1-бром-4-йодо-2-метокси-бензол (100 г, 319 ммоль) а 100 мл ДХМ добавляли  $BBr_3$  (1 М в ДХМ, 600 мл, 600 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем выливали на колотый лед и экстрагировали ДХМ (200 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (PE/EtOAc = 10:1) с получением 2-бром-5-йодофенола (90 г, 94,2% выход).

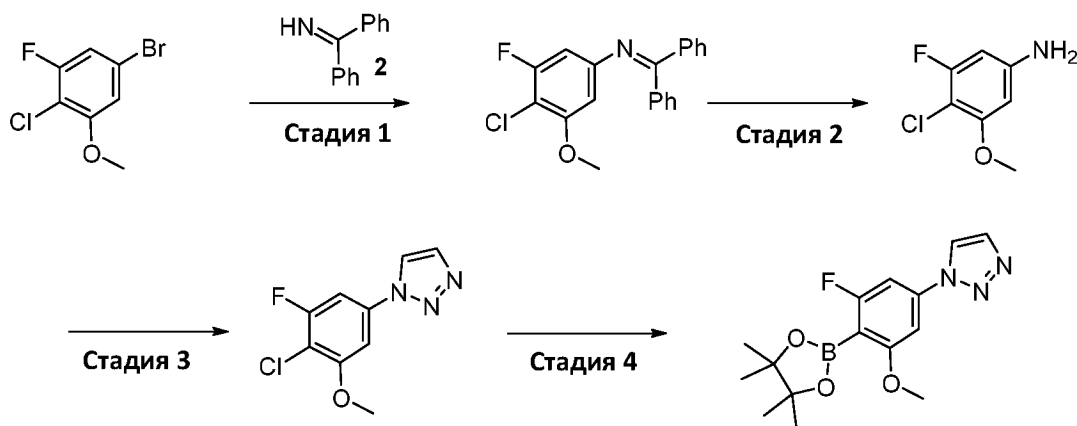
10           **Стадия 2.** К раствору NaH (60% в минеральном масле, 25 г, 625 ммоль) в 400 мл ТГФ при  $0^\circ C$  по каплям добавляли 2-бром-5-йодо-фенол (92 г, 308 ммоль) в 100 мл ТГФ. После добавления, смесь перемешивали в течение 30 мин при  $0^\circ C$ , и затем добавляли MOMBr (46 г, 368 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительных 5-10 мин при  $0^\circ C$  перед гашением 5% лимонной кислотой и концентрировали. Остаток смешивали с 500 мл ДХМ, промывали водой и солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , и очищали колоночной флэш-хроматографией (PE/EtOAc = 20:1) с получением 1-бром-4-йодо-2-(метоксиметокси)бензола (110 г, 100% выход).

15           **Стадия 3.** К раствору 1-бром-4-йодо-2-(метоксиметокси)бензола (110 г, 321 ммоль) в 500 мл ДМФА добавляли 1H-1,2,3-триазол (35 г, 507 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (210 г, 645 ммоль),  $CuI$  (6,5 г, 34 ммоль), и ацетилацетонат железа (34 г, 96 ммоль). Смесь перемешивали при  $90^\circ C$  в течение 6 ч перед охлаждением до комнатной температуры. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (PE/EtOAc = 2:1)

с получением 1-(4-бром-3-(метоксиметокси)фенил)-1H-1,2,3-триазола (25 г, 27,4% выход).

**Стадия 4.** К раствору 1-(4-бром-3-(метоксиметокси)фенил)-1H-1,2,3-триазола (25 г, 88 ммоль) в 250 мл 1,4-диоксана добавляли бис(пинаколато)дибор (38 г, 150 ммоль), KOAc (17,5 г, 178 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6,5 г, 8,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 20 ч перед концентрацией. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (PE/EtOAc = 1,5:1) с получением 1-(3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазола (20 г, 68,6%).

#### Получение 1-[3-Фтор-5-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]триазола



10

**Стадия 1.** К раствору 5-бром-2-хлор-1-фтор-3-метокси-бензола (1,0 г, 4,2 ммоль), дифенилметанимина (1,05 г, 5,79 ммоль), трис(дипенилиденацетон)дипалладия (0,39 г, 0,42 ммоль), RuPhos (0,4 г, 0,84 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (0,8 г, 8,2 ммоль) при 25°C под защитой азота. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C. После окончания реакции, смесь экстрагировали EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (PE:EtOAc=5:1) с получением N-(4-хлор-3-фтор-5-метокси-фенил)-1,1-дифенилметанимина (800 мг, 2,35 ммоль, 56,3% выход) в форме бесцветного масла. MS m/z 340,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2.** К раствору N-(4-хлор-3-фтор-5-метокси-фенил)-1,1-дифенилметанимина (700 мг, 2,06 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 2 моль/л хлористоводородной кислоты (1 мл), и смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. После окончания реакции, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> добавляли для доведения pH до 9, и смесь экстрагировали EtOAc, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (PE:EtOAc=5:1) с

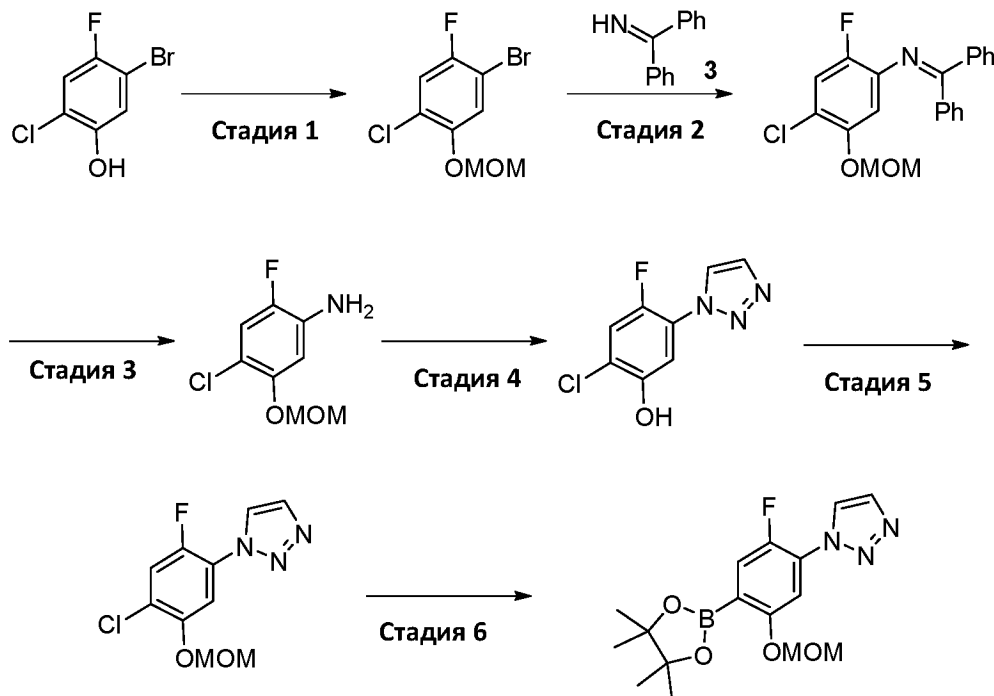
20

получением 4-хлор-3-фтор-5-метокси-анилина (300 мг, 82,9% выход) в форме светло-желтого масла. MS m/z 176,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3.** Раствор 4-метилбензолсульфонгидрида (284 мг, 1,49 ммоль) и 2,2-диметоксиацетальдегида (259 мг, 1,49 ммоль, 60 масс.% в H<sub>2</sub>O) в метаноле (5 мл) 5 перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Затем последовательно добавляли 4-хлор-3-фтор-5-метокси-анилин (250 мг, 1,42 ммоль) и уксусную кислоту (89 мг, 1,42 ммоль). Смесь перемешивали при 75 °С в течение ночи. После окончания реакции, растворитель удаляли выпариванием. Остаток очищали колоночной хроматографией (0–50% EtOAc в PE) с получением продукта 1-(4-хлор-3-фтор-5-метокси-фенил)триазола (200 мг, 61,7% выход). 10 MS m/z 228,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4.** Раствор 1-(4-хлор-3-фтор-5-метокси-фенил)триазола (120 мг, 0,52 ммоль), ацетата калия (103 мг, 1,04 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (200 мг, 0,78 ммоль) и 15 трис(дибензилиденацетон)дипалладия (48 мг, 0,052 ммоль), трициклогексилфосфина (29 мг, 0,104 ммоль) в 1,4-диоксане (3мл) перемешивали при 70°С в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. После окончания реакции, растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный остаток очищали над силикагелем с применением 30%-35% EtOAc/PE с получением 1-[3-фтор-5-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]триазола (80 мг, 47% выход) в форме белого твердого вещества. MS m/z 320,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Получение 1-[2-Фтор-5-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]триазола**



**Стадия 1.** К раствору 5-бром-2-хлор-4-фтор-фенола (1 г, 4,4 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли гидрид натрия (60 масс.%) в минеральном масле (230 мг, 5,7 ммоль) при температуре ниже 0 °С. Эту смесь перемешивали при 25°С в течение 0,5 ч, и затем добавляли бромметил метиловый эфир (1,1 г, 8,8 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. После окончания реакции, смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои выпаривали досуха в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией (PE/EtOAc = 20:1) с получением 1-бром-4-хлор-2-фтор-5-(метоксиметокси)бензола (800 мг, 66,9% выход) в форме бесцветного масла.

**Стадия 2.** К раствору 1-бром-4-хлор-2-фтор-5-(метоксиметокси)бензола (1 г, 3,7 ммоль), дифенилметанимина (1,05 г, 5,79 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладия (0,39 г, 0,37 ммоль), RuPhos (0,4 г, 0,76 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (0,8 г, 8,2 ммоль) при 25°С в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °С. Смесь экстрагировали EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением N-[4-хлор-2-фтор-5-(метоксиметокси)фенил]-1,1-дифенил-метанимина (0,6 г, 2 ммоль, 40% выход) в форме бесцветного масла. MS m/z 370,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3.** К раствору N-[4-хлор-2-фтор-5-(метоксиметокси)фенил]-1,1-дифенилметанимина (600 мг, 1,6 ммоль,) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (2 моль/л, 2мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После окончания реакции, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> добавляли для доведения pH до 9, и смесь экстрагировали EtOAc, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (PE: EtOAc = 4:1) с получением 4-хлор-2-фтор-5-(метоксиметокси)анилина (0,3 г, 90% выход) в форме светло-желтого масла. MS m/z 206,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4.** Раствор 4-метилбензолсульфонгидразида (194 мг, 0,5 ммоль) и 2,2-диметоксиацетальдегида в H<sub>2</sub>O (177 мг, 0,5 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. 4-Хлор-2-фтор-5-(метоксиметокси)анилин (100 мг, 0,48 ммоль) и уксусную кислоту (61 мг, 0,5 ммоль) последовательно добавляли. Смесь перемешивали при 75 °C в течение ночи. После окончания реакции, растворитель удаляли выпариванием. Остаток очищали колоночной хроматографией (0–60% EtOAc в PE) с получением продукта 2-хлор-4-фтор-5-(триазол-1-ил)фенола (80 мг, 77% выход). MS m/z 214,1 [M+H]<sup>+</sup>.

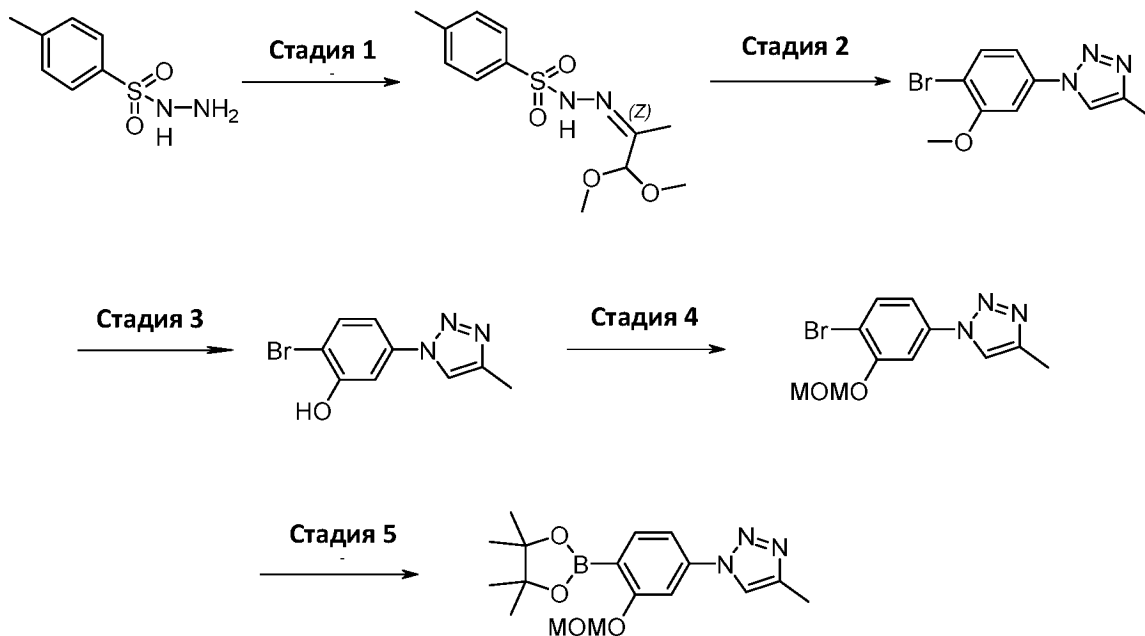
**Стадия 5.** К раствору 2-хлор-4-фтор-5-(триазол-1-ил)фенола (80 мг, 0,37 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли гидрид натрия (60 масс.%) в минеральном масле (36 мг, 0,45 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Добавляли бромметилловый метиловый эфир (112 мг, 0,45 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После окончания реакции, смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои выпаривали досуха под вакуумом. Неочищенный остаток очищали над силикагелем с применением 15% PE/EtOAc с получением 1-[4-хлор-2-фтор-5-(метоксиметокси)фенил]триазола (90 мг, 93% выход) в форме светло-желтого масла. MS m/z 258,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6.** Раствор 1-[4-хлор-2-фтор-5-(метоксиметокси)фенил]триазола (80 мг, 0,31 ммоль), ацетата калия (60 мг, 0,62 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (118 мг, 0,45 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(ii) (24 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали над силикагелем с применением 30%-35% EtOAc/PE с получением 1-[2-фтор-5-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-



1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]триазола (90 мг, 83% выход) в форме белого твердого вещества. MS m/z 350,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Получение 1-(3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазола**



**Стадия 1.** К раствору 4-метилбензолсульфоногидрида (500 мг, 2,7 ммоль) в метаноле (5,0 мл) добавляли 1,1-диметоксипропан-2-он (350 мг, 2,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при в течение 10 минут при комнатной температуре. Материал применяли непосредственно на следующей стадии.

10 **Стадия 2.** К смеси из стадии 1 добавляли 4-бром-3-метокси-анилин (586 мг, 2,9 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,56 мл, 3,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 140 °С в течение 10 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь разделяли между соевым раствором и ДХМ, и экстрагировали ДХМ три раза. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, проводя элюирование градиентом гексан/ЕtОAc (0-100% EtOAc) с получением 1-(4-бром-3-метокси-фенил)-4-метил-триазола (610 мг, 86% выход), MS m/z 270,0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-*d*) δ: 7,74-7,87 (m, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H), 7,04-7,15 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

20 **Стадия 3.** Раствор 1-(4-бром-3-метокси-фенил)-4-метил-триазола (610 мг, 2,27

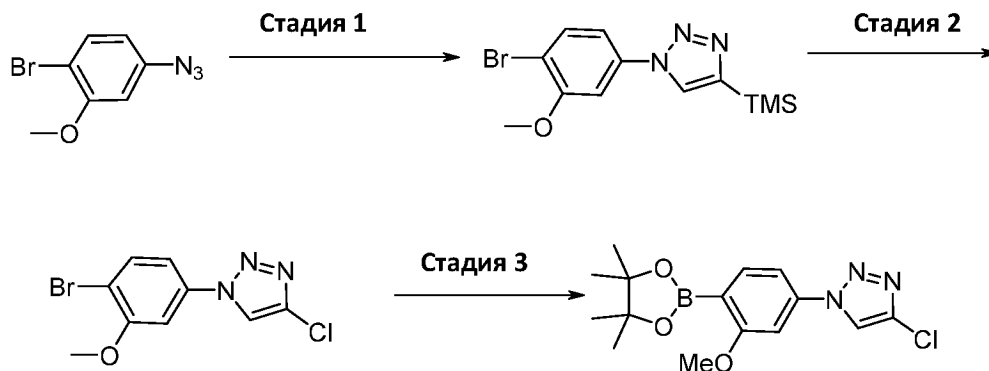
ммоль), в дихлорметане (2,0 мл) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . По каплям добавляли трибромид бора (4,5 мл, 4,5 ммоль, 1,0 М в ДХМ). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16ч. Реакцию гасили добавлением по каплям насыщ. водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  3 раза.

5 Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, проводя элюирование градиентом ДХМ/MeOH (0-30% MeOH) с получением 2-бром-5-(4-метилтриазол-1-ил)фенола (305 мг, 52,7% выход). MS  $m/z$  256,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Стадия 4.** К раствору 2-бром-5-(4-метилтриазол-1-ил)фенола (305 мг, 1,20 ммоль) в ДМФА (6,0 мл) добавляли  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламин (0,3 мл, 1,80 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и добавляли хлор(метокси)метан (0,12 мл, 1,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов, затем разделяли между соевым раствором и  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-  
15 хроматографией, проводя элюирование градиентом гексан/ $\text{EtOAc}$  (0-100%  $\text{EtOAc}$ ) с получением 1-[4-бром-3-(метоксиметокси)фенил]-4-метил-триазола (325 мг, 90,8% выход). MS  $m/z$  299,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ- $d$ )  $\delta$ : 7,74 (s, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

20 **Стадия 5.** В сухой флакон с завинчивающейся крышкой добавляли: 1-[4-бром-3-(метоксиметокси)фенил]-4-метил-триазол (325 мг, 1,1 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (414 мг, 1,63 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (73 мг, 0,10 ммоль) и ацетат калия (301 мг, 2,18 ммоль). Смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, затем добавляли диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при  $90^{\circ}\text{C}$  в течение 5 ч. Реакционную  
25 смесь охлаждали и разделяли между водой и этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, проводя элюирование градиентом гексан/ $\text{EtOAc}$  (0-100%  $\text{EtOAc}$ ) с получением 1-[3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-метил-триазола (275 мг, 73,0% выход). MS  
30  $m/z$  346,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ- $d$ )  $\delta$ : 7,79-7,84 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H), 7,42-7,51 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

**Получение 4-хлор-1-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-1,2,3-триазола**



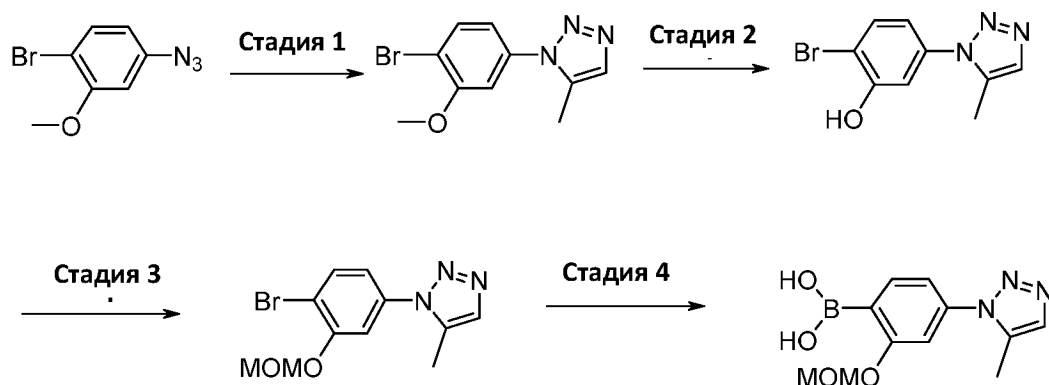
**Стадия 1.** В сухой флакон с завинчивающейся крышкой добавляли: 4-азидо-1-бром-2-метокси-бензол (1,0 г, 4,4 ммоль), иодид меди (82 мг, 0,43 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,38мл, 2,2 ммоль) и ACN (3,0 мл). Пробирку продували Ar, и добавляли этинил(триметил)силан (1,3 г, 13,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. После окончания реакцию смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, проводя элюирование градиентом гексан/EtOAc (0-100% EtOAc) с получением [1-(4-бром-3-метокси-фенил)триазол-4-ил]-триметил-силана (1,3 г, 91% выход) MS m/z 328 [M+H]<sup>+</sup>

**Стадия 2.** К раствору [1-(4-бром-3-метокси-фенил)триазол-4-ил]-триметил-силана (800 мг, 2,45 ммоль) в ACN (6,0 мл) добавляли CsF (547 мг, 3,6 ммоль) и N-хлорсукцинимид (100 мг, 7,35 ммоль). Смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, проводя элюирование градиентом гексан/EtOAc (0-100% EtOAc) с получением 1-(4-бром-3-метокси-фенил)-4-хлор-триазол (385 мг, 54% выход). MS m/z 290,1, 292,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-*d*) δ: 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H).

**Стадия 3.** В сухой флакон с завинчивающейся крышкой добавляли: 1-(4-бром-3-метокси-фенил)-4-хлор-триазол (385 мг, 1,3 ммоль), бис(пинаколато)дибор (675 мг, 2,7 ммоль), ацетат калия (367 мг, 2,7 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]

дихлорпалладия (II) (95 мг, 0,13 ммоль). Смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, затем добавляли диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между водой и этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, проводя элюирование градиентом гексан/ЕtОAc (0-100% EtOAc) с получением (400 мг, 89% выход) в форме коричневатого масла. Продукт не ионизируется при ЖХ/МС.

**Получение (2-(метоксиметокси)-4-(5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)бороновой кислоты**



10

**Стадия 1.** К раствору 4-азидо-1-бром-2-метокси-бензола (3 г, 13,15 ммоль) в АСN (6,0 мл) добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (2,3 г, 19,7 ммоль) и 1-диметоксифосфорилпропан-2-он (3,3 г, 19,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°С в течение 2ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, проводя элюирование градиентом ДХМ/EtOAc (0-100% EtOAc) с получением 1-(4-бром-3-метокси-фенил)-5-метил-триазола (1,1 г, 31% выход). MS m/z 268,1, 270,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-*d*) δ: 7,62 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

20

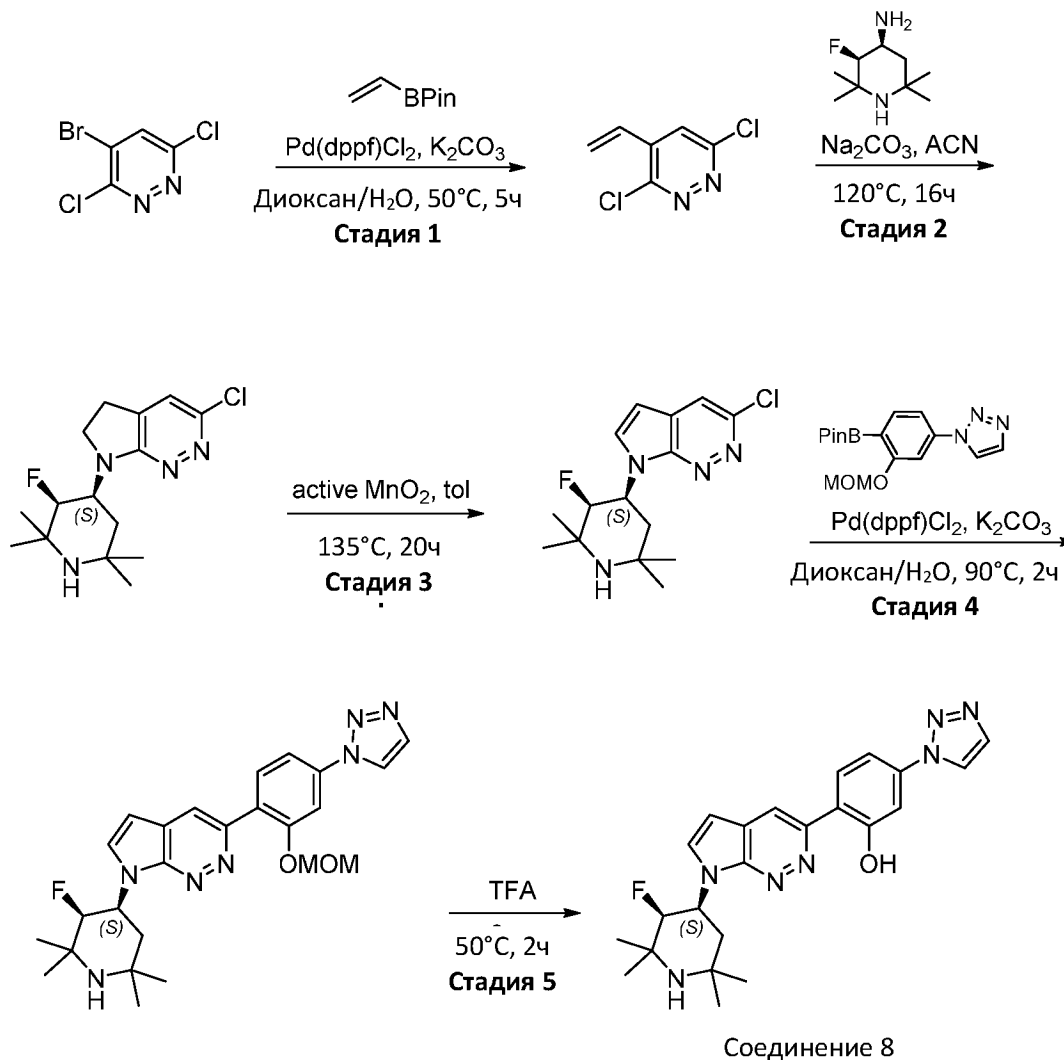
**Стадия 2.** Раствор 1-(4-бром-3-метокси-фенил)-5-метил-триазола (1,1 г, 4,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали до -78 °С. По каплям добавляли трибромид бора (0,77 мл, 8,2 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3, затем гасили путем добавления по

каплям насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  три раза. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-бром-5-(5-метилтриазол-1-ил) фенола, который применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

5           **Стадия 3.** К раствору 2-бром-5-(5-метилтриазол-1-ил)фенола (1,0 г, 3,9 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламин (1,0 мл, 5,9 ммоль). Смесь охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . По каплям добавляли хлор(метокси)метан (378 мг, 4,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 2 минут при этой температуре. Реакционную смесь разделяли между  $\text{EtOAc}$  и солевым раствором. Объединенные органические слои  
10 сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, проводя элюирование градиентом гексан/ $\text{EtOAc}$  (0-100%  $\text{EtOAc}$ ) с получением 1-[4-бром-3-(метоксиметокси)фенил]-5-метил-триазол (550 мг, 47% выход). MS  $m/z$  298,1, 300,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ- $d$ )  $\delta$ : 7,65-7,79 (m, 1H), 7,48-7,63 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 1H), 6,93-7,10 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,52 (s, 3H),  
15 2,37 (s, 3H).

**Стадия 4.** В сухой флакон с завинчивающейся крышкой добавляли: 1-[4-бром-3-(метоксиметокси)фенил]-5-метил-триазол (550 мг, 1,84 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (700 мг, 2,76 ммоль), XPhos Pd G3 (68 мг, 0,14 ммоль) и ацетат калия (636 мг, 4,6 ммоль). Смесь дегазировали  
20 аргоном в течение 10 мин, затем добавляли диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между водой и этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, проводя элюирование градиентом гексан/ $\text{EtOAc}$  (0-100%  $\text{EtOAc}$ ) с  
25 получением [2-(метоксиметокси)-4-(5-метилтриазол-1-ил)фенил]бороновой кислоты (240 мг, 49% выход). MS  $m/z$  264  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 7,57-7,75 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,13-7,24 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

**Пример 1**  
**Получение соединения 8**



**Стадия 1.** К раствору 4-бром-3,6-дихлор-пиридазина (26,0 г, 114,1 ммоль) в 260 мл 1,4-диоксана и 65 мл воды добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (18,5 г, 120,1 ммоль),  $K_2CO_3$  (31,5 г, 228,3 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (4,25 г, 5,7 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в атмосфере  $N_2$  в течение 5 ч перед концентрацией. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (PE/EtOAc = 4:1) с получением 3,6-дихлор-4-винил-пиридазина (12,5 г, 58,3%) в форме белого твердого вещества. MS  $m/z$  175,1, 176,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия 2.** Смесь 3,6-дихлор-4-винил-пиридазин (5,0 г, 28,6 ммоль),  $Na_2CO_3$  (3,1 г,

29,2 ммоль), (3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-амин (5,5 г, 31,6 ммоль) в 25 мл ацетонитрила нагревали при 120 °С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ/MeOH = 20:1) с получением 3-хлор-7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил]-5,6-дигидропирроло[2,3-с]пиридазина (6,0 г, 67,1%) в форме коричневатой пены. MS *m/z* 313,4, 315,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3.** В запечатанную пробирку добавляли 3-хлор-7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил]-5,6-дигидропирроло[2,3-с]пиридазин (6,0 г, 19,2 ммоль), 300 мл безводного толуола, активный MnO<sub>2</sub> (84 г, 966,2 ммоль) и 2,0 г 4 Å молекулярных сит (свежепросушенных при высокой температуре). Эту смесь перемешивали при 135 °С в течение 16 ч перед охлаждением до комнатной температуры. Твердые материалы удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ/MeOH = 20:1) с получением 3-хлор-7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил]пирроло[2,3-с]пиридазина (3,9 г, 65,4%) в форме коричневатого твердого вещества. MS *m/z* 311,4, 313,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4.** В сухой флакон с завинчивающейся крышкой добавляли: 3-хлор-7-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин (50 мг, 0,16 ммоль), 1-(3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-1,2,3-триазол (85 мг, 0,25 ммоль), XPhos Pd G4 (0,14 мг, 0,016 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66 мг, 0,48 ммоль). Смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, затем добавляли диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разделяли между EtOAc и водой. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, проводя элюирование градиентом (0-10%) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH с получением 7-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3-(2-(метоксиметокси)-4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазина (40 мг, 52% выход). MS *m/z* 480,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ: 8,66 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,02 (br s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,83-7,91 (m, 2 H), 7,66 (d, *J* = 8,24 Гц, 1 H), 6,71 (m, 1 H), 5,89 (m, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,58 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 2,36 (d, *J* = 13,12 Гц, 1 H), 1,90 (dd, *J* = 12,44, 3,74 Гц, 1 H), 1,51 (m, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H); 1H не наблюдался (NH).

**Стадия 5.** К раствору 2-(7-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола (40 мг, 0,083 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) и 2 капель MeOH добавляли HCl (4 моль/л) в 1,4-диоксане (0,1 мл, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при в течение 2 ч. Растворители удаляли при 5 пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, проводя элюирование градиентом (0-30%) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (содержащим 2,5% NH<sub>4</sub>OH) с получением 2-(7-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола (25 мг, 69% выход) в форме 10 коричневого соединения. MS *m/z* 436,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ: 8,89 (s, 1 Н), 8,67 (m, 2 Н), 7,97 (m, 2 Н), 7,72 (s, 1 Н), 7,65 (br d, *J* = 8,24 Гц, 1 Н), 7,18 (d, *J* = 2,90 Гц, 1 Н), 5,90 (m, 1 Н), 5,12 (d, *J* = 50,96 Гц, 1 Н), 2,88 (br t, *J* = 13,50 Гц, 1 Н), 2,41 (br d, *J* = 11,44 Гц, 1 Н), 1,82 (s, 3 Н), 1,78 (s, 3 Н), 1,69 (s, 3 Н), 1,65 (s, 3 Н); 2Н не наблюдались.

Используя методику, описанную выше для Примера 1, можно получить 15 дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, путем замены соответствующего исходного материала, подходящих реагентов и условий реакции с получением соединений, таких как соединения, выбранные из:

Соед	Данные
<b>1</b>	MS <i>m/z</i> 418,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,63 (s, 1Н), 8,62 (s, 1Н), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1Н), 8,04 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1Н), 7,94 (s, 1Н), 7,50-7,54 (m, 2Н), 6,77 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1Н), 5,51 (tt, <i>J</i> = 12,6, 3,5 Гц, 1Н), 2,12 (dd, <i>J</i> = 12,5, 3,2 Гц, 2Н), 1,98-2,00 (m, 1Н), 1,92-2,04 (m, 1Н), 1,50 (s, 6Н), 1,32 (s, 6Н); 2Н не наблюдались (NH и OH)
<b>2</b>	MS <i>m/z</i> 436,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,69 (s, 1Н), 8,63 (s, 1Н), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1Н), 8,08 (br s, 1Н), 7,94 (s, 1Н), 7,55 (s, 2Н), 6,79 (d, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1Н), 5,80-5,99 (m, 1Н), 5,04 (d, <i>J</i> = 50,96 Гц, 1Н), 2,45-2,69 (m, 1Н), 1,97-2,27 (m, 1Н), 1,67 (br s, 3Н), 1,63 (br s, 3Н), 1,51 (br s, 3Н), 1,46 (br s, 3Н); 2Н не наблюдались (NH и OH)
<b>3</b>	MS <i>m/z</i> 436,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,67 (s, 1Н), 8,62 (s, 1Н), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1Н), 8,07 (br s, 1Н), 7,94 (s, 1Н), 7,48-7,56 (m, 2Н), 6,79 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1Н), 5,76-5,90 (m, 1Н), 4,55 (d, <i>J</i> = 50,5 Гц, 1Н), 2,37 (br t, <i>J</i> = 12,9 Гц, 1Н), 1,92 (br dd, <i>J</i> = 12,4, 3,6 Гц, 1Н), 1,53 (s, 3Н), 1,48 (s, 3Н), 1,36 (s, 3Н), 1,29 (br s, 3Н); 2Н не наблюдались (NH и OH)

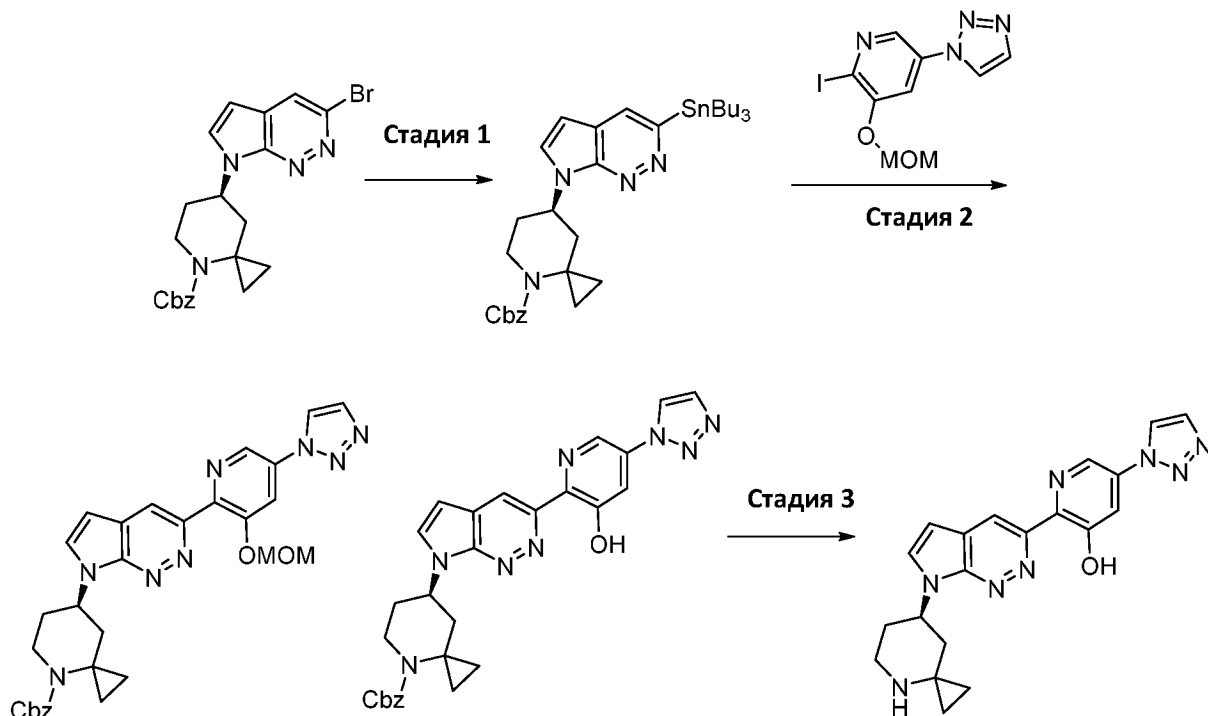


Соед	Данные
4	MS m/z 388,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm: 9,78 (s, 1H), 9,37 (s, 1H) 8,94 (s, 1H) 8,83 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,02 (s, 1H) 7,65 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,21 (tt, <i>J</i> = 11,90, 3,97 Гц, 1H), 3,53 (br d, <i>J</i> = 12,51 Гц, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,78 (br d, <i>J</i> = 13,12 Гц, 1H), 1,19 (m, 2H), 0,89 (m, 2H)
5	MS m/z 390,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,66 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54–7,50 (m, 2H), 6,79 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 5,34 (tt, <i>J</i> = 12,3, 4,1 Гц, 1H), 3,57–3,45 (m, 2H), 2,57–2,51 (m, 2H), 2,41 (br. d, <i>J</i> = 13,6 Гц, 1H), 2,31 (br. dd, <i>J</i> = 13,8, 3,7 Гц, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,52 (s, 3H)
6	MS m/z 424,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,58 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 8,07 – 7,96 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,47 – 7,45 (m, 2H), 5,08 (d, <i>J</i> = 49,4 Гц, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 3,61 – 3,37 (m, 4H), 2,85 (dd, <i>J</i> = 18,8, 4,2 Гц, 1H), 2,33 (t, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H), 1,94 – 1,88 (m, 1H), 1,41 (s, 9H)
7	MS m/z 402,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 11,10 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H), 8,18 (br d, <i>J</i> = 8,54 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H) 7,66 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 6,94 (br d, <i>J</i> = 2,75 Гц, 1H), 5,28 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,87 (m, 1H)
9	MS m/z 402,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,61 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,16 (br, <i>J</i> = 8,24 Гц, 1H), 7,91 - 7,98 (m, 1H), 7,45 - 7,59 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,80 (t, <i>J</i> = 12,82 Гц, 1H), 3,65 (d, <i>J</i> = 11,60 Гц, 1H), 3,34 - 3,52 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,29 (d, <i>J</i> = 13,12 Гц, 2H), 1,65 (dd, <i>J</i> = 13,73, 2,14 Гц, 2H), 1,04 - 1,14 (m, 1H), 0,95 - 1,02 (m, 1H)
11	MS m/z 388. [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,65 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 6,79 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 5,29 (tt, <i>J</i> = 12,2, 4,2 Гц, 1H), 3,66 (dt, <i>J</i> = 12,9, 3,5 Гц, 1H), 3,46 (td, <i>J</i> = 12,9, 3,1 Гц, 1H), 3,06 (t, <i>J</i> = 12,9 Гц, 1H), 2,64 (dd, <i>J</i> = 13,0, 4,3 Гц, 1H), 2,54 – 2,47 (m, 1H), 1,88 (dt, <i>J</i> = 13,6, 3,2 Гц, 1H), 1,20 – 1,09 (m, 3H), 1,05 – 0,95 (m, 1H)
12	MS m/z 408,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 14,27 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 3,5, 1,9 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 6,77 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 5,43 (dddd, <i>J</i> = 32,2, 13,6, 4,5, 2,1 Гц, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 51,0 Гц, 1H), 3,29 – 3,11 (m, 2H), 2,25 (t, <i>J</i> = 13,0 Гц, 1H), 1,81 (dd, <i>J</i> = 12,3, 4,4 Гц, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (s, 3H)

Соед	Данные
13	MS m/z 388,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,77 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,95 (m, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1H), 5,34 (tt, <i>J</i> = 12,1, 4,1 Гц, 1H), 3,71 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 4,3, 2,4 Гц, 1H), 3,51 (td, <i>J</i> = 13,0, 3,3 Гц, 1H), 3,08 (t, <i>J</i> = 12,9 Гц, 1H), 2,67 (qd, <i>J</i> = 13,2, 4,3 Гц, 1H), 2,56 (dt, <i>J</i> = 13,8, 3,4 Гц, 1H), 1,93 (ddd, <i>J</i> = 13,7, 4,3, 2,1 Гц, 1H), 1,27 – 1,18 (m, 2H), 1,18 – 1,09 (m, 1H), 1,09 – 1,00 (m, 1H)
20	MS m/z 406,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,92 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 8,16 – 8,09 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 2H), 6,77 (d, <i>J</i> = 3,7 Гц, 1H), 5,49 – 5,33 (m, 1H), 4,75 (d, <i>J</i> = 55 Гц, 1H), 3,66-3,62 (m, 2H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 1,95 – 1,74 (m, 5H); 2H не наблюдались (NH и OH)
21	MS m/z 434,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8,93 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 8,15 – 8,11 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 6,76 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 5,54 – 5,40 (m, 1H), 4,58 (d, <i>J</i> = 50,0 Гц, 1H), 2,28 – 2,23 (m, 1H), 1,91-1,89 (m, 3H), 1,67 – 1,64 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); 2H не наблюдались (NH и OH)
22	MS m/z 408,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (хлороформ- <i>d</i> ) δ: 8,34 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 3,5, 2,3 Гц, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 5,40-5,64 (m, 1H), 4,73-4,97 (m, 1H), 3,19-3,43 (m, 2H), 2,22 (t, <i>J</i> = 13,1 Гц, 1H), 1,89 (dd, <i>J</i> = 12,3, 4,3 Гц, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,29-1,35 (m, 3H); 2H не наблюдались (NH и OH)
23	MS m/z 420,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (хлороформ- <i>d</i> ) δ: 8,34 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 5,34-5,49 (m, 1H), 4,80-4,97 (m, 1H), 3,17 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 4,1, 1,8 Гц, 1H), 2,99 (td, <i>J</i> = 13,5, 3,5 Гц, 1H), 2,20-2,35 (m, 3H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 3H); 2H не наблюдались (NH и OH)
24	MS m/z 414,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,62 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 5,35-5,49 (m, 1H), 2,63 (t, <i>J</i> = 13,1 Гц, 2H), 1,64 (dd, <i>J</i> = 13,1, 4,0 Гц, 2H), 0,79-0,86 (m, 2H), 0,71-0,77 (m, 2H), 0,62-0,69 (m, 2H), 0,50-0,58 (m, 2H); 2H не наблюдались (NH и OH)

Соед	Данные
25	MS m/z 434,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (хлороформ- <i>d</i> ) δ: 8,34 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 3,5, 2,3 Гц, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 5,46 (dddd, <i>J</i> = 32,0, 14,3, 4,3, 2,0 Гц, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 50,7 Гц, 1H), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,15-3,30 (m, 1H), 2,41 (t, <i>J</i> = 12,8 Гц, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,81-1,93 (m, 3H), 1,64-1,76 (m, 5H); 2H не наблюдались (NH и OH)
26	MS m/z 454,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (хлороформ- <i>d</i> ) δ: 8,24 (s, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 2,6, 1,2 Гц, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 3,6, 2,1 Гц, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,92 – 5,75 (m, 1H), 4,54 (d, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 1,90 – 1,83 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); 2H не наблюдались (NH и OH)
27	MS m/z 454,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (хлороформ- <i>d</i> ) δ: 8,60 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 3,6, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 13,2, 2,4 Гц, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 2,4, 1,3 Гц, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,90 – 5,73 (m, 1H), 4,54 (d, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 1,89 – 1,84 (m, 1H), 1,50 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 3H); 2H не наблюдались (NH и OH)

**Пример 2**  
**Получение соединения 14**



**Стадия 1.** Перемешанный раствор бензил (7S)-7-(3-бромпирроло[2,3-с]пиридазин-7-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (265 мг, 0,6 ммоль) в сухом ТГФ (6,0 мл) охлаждали до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , затем раствор  $n\text{BuLi}$  (1,6 моль/л в гексане, 0,41 мл, 0,66 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, затем медленно добавляли трибутилинхлорид (0,20 мл, 0,71 ммоль), и смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Охлаждающую баню удаляли, раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, добавляли толуол (3,0 мл), и смесь фильтровали для удаления осадка, который промывали толуолом. Фильтрат объединяли и использовали на стадии 2 без дополнительной очистки.

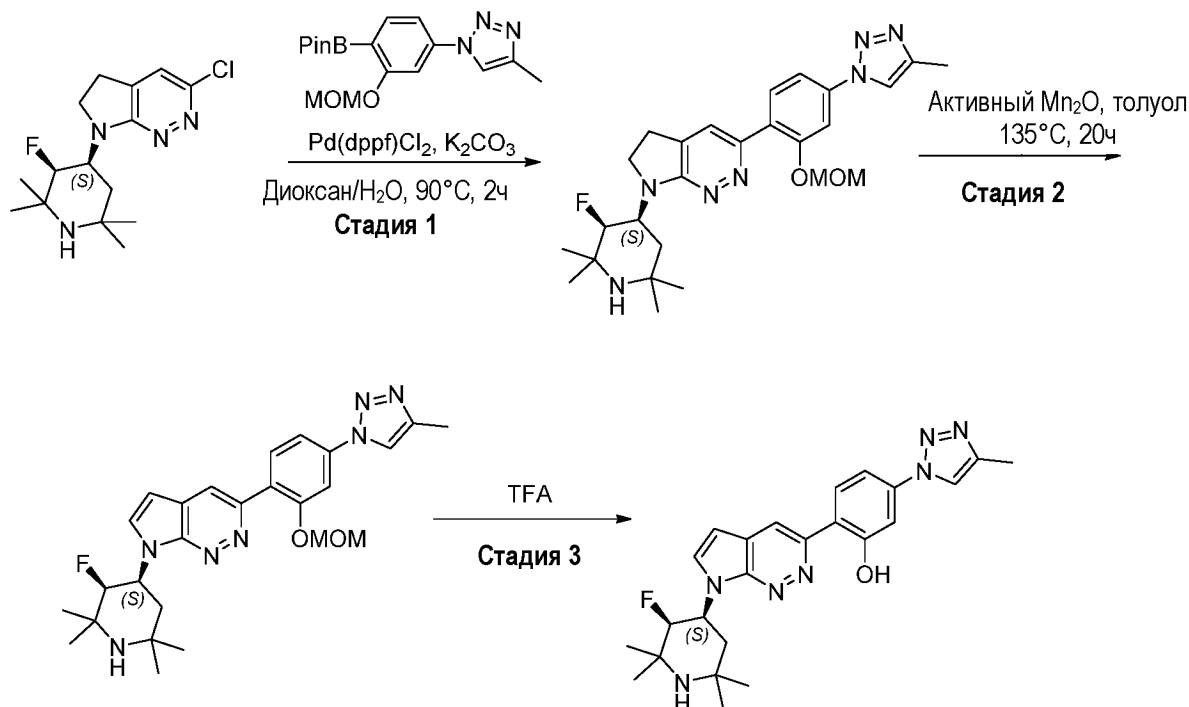
**Стадия 2.** К вышеуказанному раствору бензил(R)-7-(3-(трибутилстанил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-7-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата добавляли 2-йодо-3-(метоксиметокси)-5-(триазол-1-ил)пиридин (100 мг, 0,3 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  ДХМ комплекс (25 мг, 0,03 ммоль),  $\text{CuI}$  (11 мг, 0,058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 16ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры,

концентрировали, и остаток очищали обратнофазной хроматографией, проводя элюирование градиентом ACN/H<sub>2</sub>O/TFA (0-100% ACN(0,1%TFA)) с получением смеси бензил (R)-7-(3-(3-(метоксиметокси)-5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-7-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата и бензил(R)-7-(3-(3-гидрокси-5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-7-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (170 мг), которые использовали на следующей стадии без дополнительной очистки

**Стадия 3.** Смесь бензил (R)-7-(3-(3-(метоксиметокси)-5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-7-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата из Стадии 2 и бензил (R)-7-(3-(3-гидрокси-5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-7-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата обрабатывали ТФУ (2,0 мл, 26 ммоль) при 60 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и очищали обратнофазной хроматографией, проводя элюирование градиентом ACN/H<sub>2</sub>O/TFA (0-100% ACN(0,1%TFA)) с получением 2-[7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(триазол-1-ил)пиридин-3-ол;2,2,2-трифторуксусной кислоты (14 мг, 9% выход) в форме коричневой пены. MS *m/z* 389,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ: 9,10 (s, 1H), 8,76-8,87 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,00-8,16 (m, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,88 (br d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 5,32 (br t, *J* = 11,9 Гц, 1H), 3,69 (br d, *J* = 12,5 Гц, 1H), 3,40-3,58 (m, 1H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,09 (br t, *J* = 12,7 Гц, 1H), 2,60-2,75 (m, 1H), 2,47-2,60 (m, 1H), 1,91 (br d, *J* = 14,0 Гц, 1H), 1,11-1,23 (m, 2H), 0,93-1,11 (m, 1H); 2H не наблюдались (NH и OH).

### Пример 3

#### Получение соединения 15



**Стадия 1.** В сухой флакон с завинчивающейся крышкой добавляли: 3-хлор-7-  
5 ((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-  
с]пиридазин (50 мг, 0,16 ммоль), 1-(3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
диоксаборолан-2-ил)фенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол (56 мг, 0,16 ммоль), [1,1'-  
бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (12 мг, 0,016 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (66 мг,  
0,48 ммоль). Смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, затем добавляли диоксан (2 мл)  
10 и воду (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Реакционную смесь  
охлаждали до комнатной температуры, разделяли между EtOAc и водой. Органические слои  
сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали, и очищали колоночной хроматографией на  
силикагеле, проводя элюирование градиентом (0-10%)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  с получением 7-  
15 ((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3-(2-(метоксиметокси)-4-(4-метил-1H-  
1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-с]пиридазина (58 мг, 73% выход).  
MS  $m/z$  496,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2.** В запечатанную пробирку добавляли 7-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-  
тетраметилпиперидин-4-ил)-3-(2-(метоксиметокси)-4-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-  
ил)фенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-с]пиридазин (58 мг, 0,12 ммоль), активный  $\text{MnO}_2$

(204 мг, 2,34 ммоль) и безводный толуол (1,0 мл). Данную смесь перемешивали при 90 °С в течение 7 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Твердые материалы удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного 7-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3-(2-(метоксиметокси)-4-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазина (57 мг, 99% выход) в форме коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z 494,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:** Раствор 7-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3-(2-(метоксиметокси)-4-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазина (57 мг, 0,12 ммоль) в ТФУ (1 мл) нагревали при 70 °С в течение 5 минут. Смесь концентрировали, и остаток очищали обратнофазной хроматографией, проводя элюирование градиентом АСN/Н<sub>2</sub>O/муравьиная кислота (0-100% АСN) с получением 2-(7-((3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)-5-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенола (25 мг, 48% выход) в форме коричневого твердого вещества. MS m/z 450,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-*d*<sub>4</sub>) δ: 8,80 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,63 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,00 Гц, 2H), 7,04 (d, *J* = 3,50 Гц, 1H), 5,81 - 6,07 (m, 1H), 5,03 - 5,24 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31 - 2,40 (m, 1H), 1,73 - 1,86 (m, 6H), 1,57 - 1,72 (m, 6H); 2H не наблюдались (NH и OH).

Используя методику, описанную выше для Примера 3, можно получить дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, путем замены соответствующего исходного материала, подходящих реагентов и условий реакции с получением соединений, таких как соединения, выбранные из:

Соед	Данные
<b>10</b>	MS m/z 450,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,58 - 8,63 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,54 Гц, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,44 - 7,54 (m, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 5,64 - 5,80 (m, 1 H), 3,74 (t, <i>J</i> = 13,73 Гц, 2 H), 3,23 (q, <i>J</i> = 7,32 Гц, 1 H), 2,74 (s, 3 H), 2,34 (dd, <i>J</i> = 13,73, 3,05 Гц, 1 H), 1,80 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H)
<b>16</b>	MS m/z 402,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,65 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,41-3,56 (m, 1H), 3,06 (t, <i>J</i> = 12,9 Гц, 1H), 2,58-2,73 (m, 1H), 2,50 (br d, <i>J</i> = 13,9 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,09-1,22 (m, 2H), 0,90-1,07 (m, 2H); 2H не наблюдались (NH и OH)

Соед	Данные
17	MS m/z 450,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,71 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,26 Гц, 1H), 8,09 (br d, <i>J</i> = 1,25 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 3,50 Гц, 1H), 5,85-6,13 (m, 1H), 5,01-5,18 (m, 1H), 3,29-3,33 (m, 3H), 2,71-2,88 (m, 1H), 2,25-2,37 (m, 1H), 1,70-1,86 (m, 6H), 1,60-1,69 (m, 6H); 2H не наблюдались (NH и OH)
18	MS m/z 402,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,67 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,38 Гц, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 3,50 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,12-7,23 (m, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 3,50 Гц, 1H), 5,30 (m, 1H), 3,64-3,76 (m, 1H), 3,42-3,58 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,81-1,94 (m, 1H), 1,11-1,27 (m, 3H), 0,96-1,05 (m, 1H); 2H не наблюдались (NH и OH)
19	MS m/z 470,2 [M+H] <sup>+</sup>

### БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Следующие биологические примеры *in vitro* демонстрируют полезность соединений согласно настоящему описанию для лечения болезни Хантингтона.

5 Чтобы описать более подробно и помочь в понимании настоящего описания, предложены следующие неограничивающие биологические примеры для более полной иллюстрации объема описания, и их не следует толковать как конкретным образом ограничивающие его объем. Такие вариации настоящего описания, которые могут быть теперь известны или разработаны позже, которые будут находиться в пределах компетенции  
10 специалиста в данной области техники, считаются подпадающими под объем настоящего описания и заявленными ниже.

Соединения формулы (I) тестировали с использованием анализа Meso Scale Discovery (MSD), представленного в международной заявке № PCT/US2016/066042, поданной 11 декабря 2016 г. и претендующей на приоритет предварительной заявки США 62/265652,  
15 поданной 10 декабря 2015 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Анализ эндогенного белка хантингтина, использованный в Примере 1, был разработан с применением платформы электрохемилюминесцентного анализа MSD на основе ELISA.



## Пример 1

### Анализ эндогенного белка хантингтина

96-луночные или 384-луночные планшеты Meso Scale Discovery (MSD) покрывали в течение ночи при 4°C моноклональным антителом MW1 (расширенный полиглутамин) или MAB2166 (для захвата) в концентрации 1 мкг/мл в PBS (30 мкл на лунку). Затем планшеты трижды промывали 300 мкл промывочного буфера (0,05% Tween-20 в PBS) и блокировали (100 мкл блокирующего буфера; 5% BSA в PBS) в течение 4-5 часов при комнатной температуре при вращательном встряхивании, а затем трижды промывали промывочным буфером.

Образцы (25 мкл) переносили на планшет MSD, покрытый антителами, и инкубировали в течение ночи при 4°C. После удаления лизатов планшет трижды промывали промывочным буфером и добавляли 25 мкл вторичного антитела #5656S (Cell signaling; моноклональное кроличье) (разбавленного до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере) в каждую лунку и инкубировали при встряхивании в течение 1 часа при комнатной температуре. После инкубации со вторичным антителом лунки промывали промывочным буфером, после чего 25 мкл вторичного детектирующего антитела козы против кроличьего SULFO TAG (необходимый аспект системы MSD) (разбавленного до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере) добавляли в каждую лунку и инкубировали при встряхивании в течение 1 часа при комнатной температуре. После трехкратной промывки промывочным буфером в каждую пустую лунку добавляли по 150 мкл буфера для считывания T с поверхностно-активным веществом (MSD), и планшет визуализировали на планшет-ридере SI 6000 (MSD) в соответствии с инструкциями производителей, предоставленными для 96- или 384-луночных планшетов. Полученные значения IC<sub>50</sub> (мкМ) для протестированных соединений представлены в Таблице 1.

Как показано в Таблице 1, тестируемые соединения, описанные здесь, имели следующие значения IC<sub>50</sub>, значение IC<sub>50</sub> от > 3 мкМ до ≤ 9 мкМ обозначено одной звездочкой (\*), значение IC<sub>50</sub> от > 1 мкМ до ≤ 3 мкМ обозначено двумя звездочками (\*\*), значение IC<sub>50</sub> от > 0,5 мкМ до ≤ 1 мкМ обозначено тремя звездочками (\*\*\*), значение IC<sub>50</sub> от > 0,1 мкМ до ≤ 0,5 мкМ обозначается четырьмя звездочками (\*\*\*\*), а значение IC<sub>50</sub> ≤ 0,1 мкМ обозначено пятью звездочками (\*\*\*\*\*).

**Таблица 1**

<b>Соед</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>
<b>1</b>	<b>*****</b>
<b>2</b>	<b>*****</b>
<b>3</b>	<b>*****</b>
<b>4</b>	<b>*****</b>
<b>5</b>	<b>*****</b>
<b>6</b>	<b>***</b>
<b>7</b>	<b>*****</b>
<b>8</b>	<b>*****</b>
<b>9</b>	<b>****</b>
<b>10</b>	<b>*****</b>
<b>11</b>	<b>*****</b>
<b>12</b>	<b>*****</b>
<b>13</b>	<b>*****</b>
<b>14</b>	<b>*****</b>
<b>15</b>	<b>*****</b>
<b>16</b>	<b>*****</b>
<b>17</b>	<b>****</b>
<b>18</b>	<b>***</b>
<b>19</b>	<b>*****</b>
<b>20</b>	<b>*****</b>
<b>21</b>	<b>*****</b>
<b>22</b>	<b>*****</b>
<b>23</b>	<b>*****</b>
<b>24</b>	<b>*****</b>
<b>25</b>	<b>****</b>
<b>26</b>	<b>*****</b>
<b>27</b>	<b>*****</b>

**Пример 2**

Результаты для соединений сравнения: Улучшение эффективности

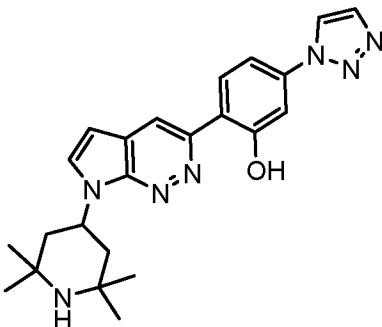
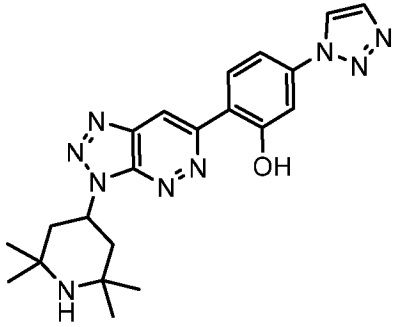
О соединениях сравнения сообщалось в международной публикации № WO2020/005873 как о соединениях, активность которых была обнаружена в анализе эндогенного белка хантингтина. Соединения сравнения лишены различных структурных особенностей по сравнению с соединениями по изобретению, охватываемыми Формулой (I).

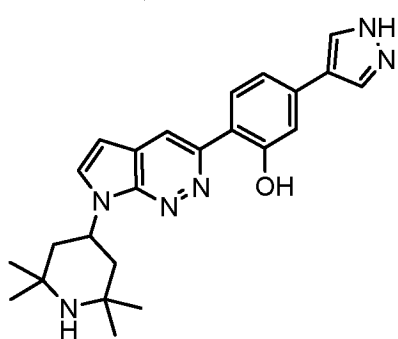
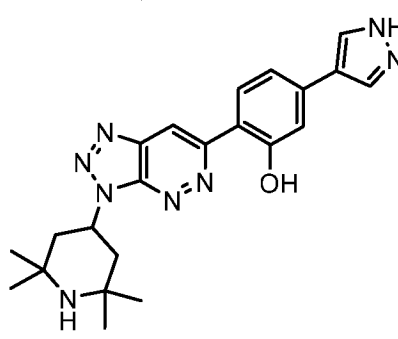
5 Соединения сравнения тестировали в соответствии с анализом, описанным в Примере 1, и результаты показаны в Таблице 2. Было замечено, что структурные модификации приводили к разным изменениям активности.

Значительное 223-кратное улучшение эффективности наблюдалось у Соед. 1 по изобретению, обладающего 7Н-пирроло[2,3-с]пиридазиновым ядром, по сравнению с Соед. 10 72 в WO2020/005873, обладающим 3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазиновым ядром. Напротив, аналогичные эффективности наблюдались для Соед. 26 в WO2020/005873, обладающего 7Н-пирроло[2,3-с]пиридазиновым ядром, и Соед. 7 в WO2020/005873, обладающего 3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-с]пиридазиновым ядром.

Сравнение Соед. 7 и Соед. 72 в WO2020/005873 показывает, что значительная потеря 15 эффективности наблюдается при замене 1Н-пиразольного фрагмента на 1Н-1,2,3-триазольный фрагмент. Напротив, более чем 8-кратное улучшение эффективности наблюдалось между Соед. 1 по изобретению и Соед. 26 в WO2020/005873 с той же структурной модификацией.

Таблица 2

Соединение	IC <sub>50</sub>	Соединение сравнения	IC <sub>50</sub>
Соединение согласно изобретению Соед. 1 	0,8 нМ	Соединение сравнения Соед. 72, WO2020/005873 	179 нМ

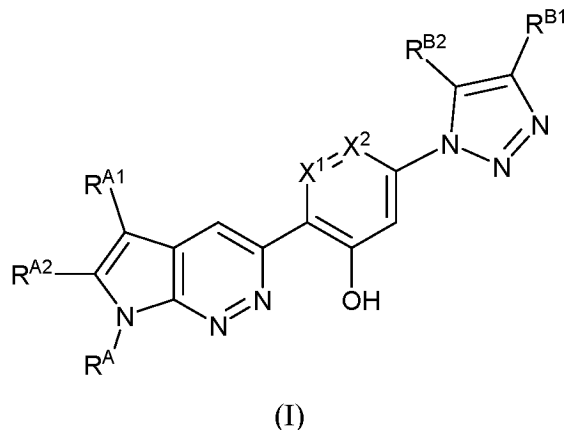
Соединение	IC <sub>50</sub>	Соединение	IC <sub>50</sub>
Соединение сравнения Соед. 26, WO2020/005873 	7,1 нМ	Соединение сравнения Соед. 7, WO2020/005873 	6,4 нМ

Независимо от того, был ли цитируемый в настоящей заявке документ специально и отдельно указан как включенный в качестве ссылки, все документы, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки в настоящую заявку для любых и всех 5 целей в той же степени, как если бы каждая отдельная ссылка была полностью изложена в настоящем документе.

После полного описания предмета формулы изобретения специалистам в данной области техники будет понятно, что то же самое может быть выполнено в широком диапазоне эквивалентов, не влияя на объем предмета изобретения или конкретные аспекты, 10 описанные в настоящем документе. Подразумевается, что прилагаемая формула изобретения должна интерпретироваться как включающая все такие эквиваленты.

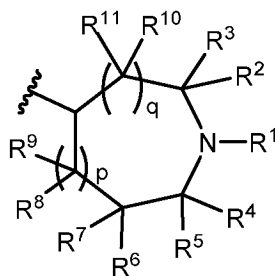
Формула изобретения

1. Соединение Формулы (I):



или его форма, где:

$R^A$  представляет собой



причем  $p$  и  $q$ , каждый независимо представляет собой 0 или 1;

$X^1$  выбран из группы, состоящей из  $CH$ ,  $C$ -галогена и  $N$ ;

$X^2$  выбран из группы, состоящей из  $CH$  и  $C$ -галогена;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и  $C_{1-4}$ алкила;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  каждый выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ алкила, галоген- $C_{1-4}$ алкила, амина,  $C_{1-4}$ алкил-амина,  $(C_{1-4}алкил)_2$ -амина,  $C_{1-4}$ алкокси, и галоген- $C_{1-4}$ алкокси; или

$R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 3-6-членное кольцо, включающее 0 или 1 гетероатом в кольце, выбранный из  $N$ ,  $O$  и  $S$ ; или

$R^2$  и  $R^4$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5-10-

членную кольцевую систему; или

$R^2$  и  $R^7$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5-10-членную кольцевую систему; или

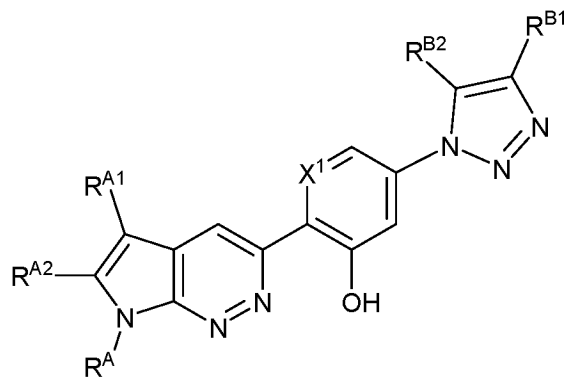
$R^4$  и  $R^5$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют насыщенное 3-6-членное кольцо, включающее 0 или 1 гетероатом в кольце, выбранный из N, O и S; и

$R^{A1}$  и  $R^{A2}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксигруппы, циано,  $C_{1-4}$ -алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ -алкила, галоген- $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -алкокси, галоген- $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкокси- $C_{1-4}$ -алкила, амина,  $C_{1-4}$ -алкиламина,  $(C_{1-4}$ -алкил)<sub>2</sub>амино, амина- $C_{1-4}$ -алкила и гидроксигруппы- $C_{1-4}$ -алкила;

$R^{B1}$  и  $R^{B2}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксигруппы, циано,  $C_{1-4}$ -алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ -алкила, галоген- $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{1-4}$ -алкокси, дейтеро- $C_{1-4}$ -алкокси и галоген- $C_{1-4}$ -алкокси;

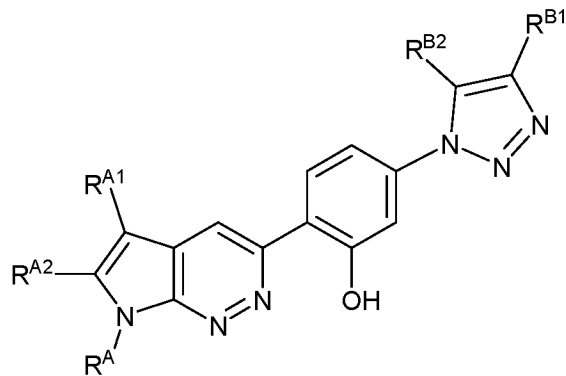
где форма соединения выбрана из группы, состоящей из его солевой формы, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

2. Соединение по п. 1 или его форма, отличающееся тем, что соединение имеет структуру Формулы (Ia):



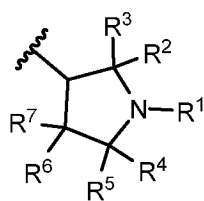
(Ia).

3. Соединение по п. 1 или его форма, отличающееся тем, что соединение имеет структуру Формулы (Ib):

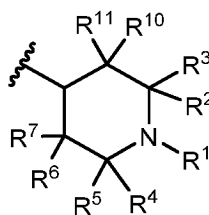


(Ib).

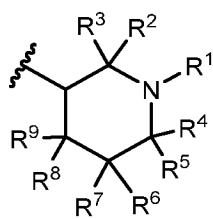
4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его форма, отличающееся тем, что  $R^A$  выбран из группы, состоящей из:



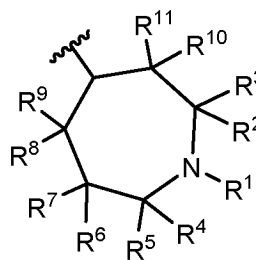
$R^A-1$



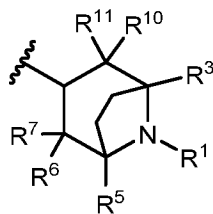
$R^A-2$



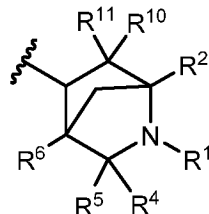
$R^A-3$



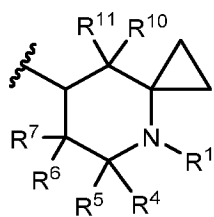
$R^A-4$



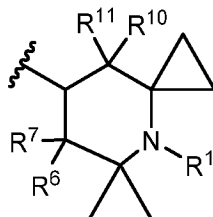
$R^A-5$



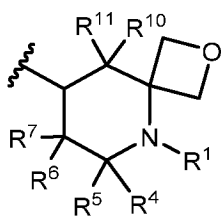
$R^A-6$



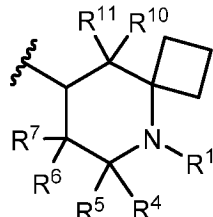
RA-7



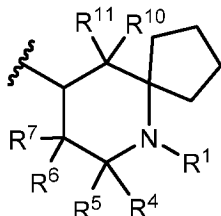
RA-8



RA-9

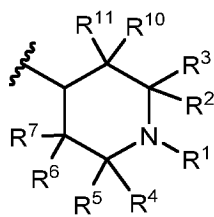


RA-10 и

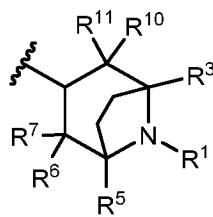


RA-11.

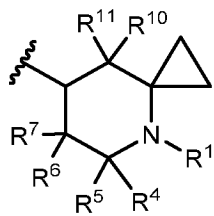
5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его форма, отличающееся тем, что R<sup>A</sup> выбран из группы, состоящей из:



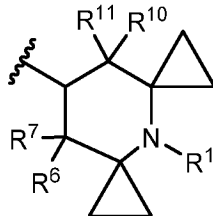
RA-2



RA-5

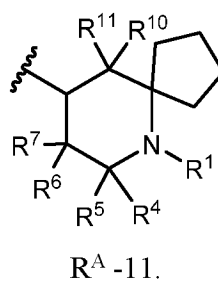
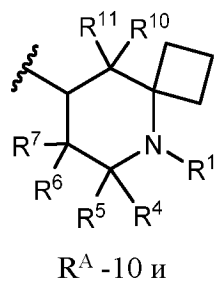


RA-7

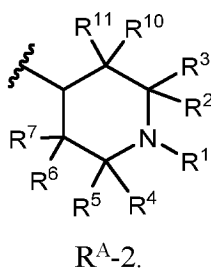


RA-8

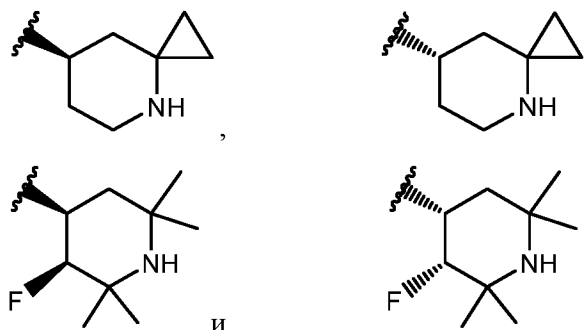




6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его форма, отличающееся тем, что  $R^A$  представляет собой:



7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его форма, отличающееся тем, что  $R^A$  выбран из группы, состоящей из:



8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что форма соединения представляет собой соль.
9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что форма соединения представляет собой соль, выбранную из группы, состоящей из гидрохлоридной соли,

дигидрохлоридной соли, формиатной соли, диформиатной соли и трифторацетатной соли.

10. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

- 2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-{7-[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-{7-[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-{7-[(3R,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-[7-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-{7-[(4RS)-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-{7-[(4RS)-1,2,2-триметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} фенол;
- 2-[7-(4-метил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-[7-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-6-метил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-{7-[(7R)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-{7-[(4S,5R)-5-фтор-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-{7-[(4R,5S)-5-фтор-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;
- 2-{7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;

2-{7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ол;  
 2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 2-{7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 2-{7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 5-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} фенол;  
 2-{7-[(1S,2S,3R,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 2-{7-[(1R,2R,3S,5S)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 2-{7-[(1S,2R,3R,5R)-2-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 2-{7-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 2-{7-[(4S,5R)-5-фтор-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 2-{7-[(8R,9R)-9-фтор-5-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 2-{7-[(8S,9S)-9-фтор-5-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 2-[7-(4-азадиспиро[2.1.2<sup>5</sup>.3<sup>3</sup>]декан-9-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 2-{7-[(8S,9R)-8-фтор-6-азаспиро[4.5]декан-9-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 2-{7-[(8R,9S)-8-фтор-6-азаспиро[4.5]декан-9-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;  
 4-фтор-2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фено; и  
 3-фтор-2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенол;

где форма соединения выбрана из группы, состоящей из его солевой формы, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

11. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

- 2-[7-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид;
- 2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид;
- 2-{7-[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид;
- 2-{7-[(3R,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид;
- 2-{7-[(3S,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид;
- 2-[7-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид;
- 2-{7-[(4RS)-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола гидрохлорид;
- 5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-{7-[(4RS)-1,2,2-триметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил} фенола гидрохлорид;
- 2-[7-(4-метил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола гидрохлорид;
- 2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола дигидрохлорид;
- 2-[7-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола диформиат;
- 2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-6-метил-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола диформиат;
- 2-{7-[(4S,5R)-5-фтор-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола гидрохлорид;
- 2-{7-[(4R,5S)-5-фтор-2,2-диметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола гидрохлорид;
- 2-{7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола трифторацетат;
- 2-{7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ола трифторацетат;
- 2-{7-[(3S,4S)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола формиат;
- 2-{7-[(7S)-4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]-7Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил}-5-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенола формиат;

2- $\{7-[(3S,4S)-3\text{-фтор-}2,2,6,6\text{-тетраметилпиперидин-}4\text{-ил}]-7\text{Н-пирроло}[2,3\text{-с]пиридазин-}3\text{-ил}\}-5-(5\text{-метил-}1\text{Н-}1,2,3\text{-триазол-}1\text{-ил})\text{фенола формиат}$ ;  
2- $\{7-[(7S)-4\text{-азаспиро}[2.5]\text{октан-}7\text{-ил}]-7\text{Н-пирроло}[2,3\text{-с]пиридазин-}3\text{-ил}\}-5-(5\text{-метил-}1\text{Н-}1,2,3\text{-триазол-}1\text{-ил})\text{фенола формиат}$ ; и  
5-(4-хлор-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2- $\{7-[(3S,4S)-3\text{-фтор-}2,2,6,6\text{-тетраметилпиперидин-}4\text{-ил}]-7\text{Н-пирроло}[2,3\text{-с]пиридазин-}3\text{-ил}\}\text{фенола формиат}$ ;

где форма соединения выбрана из группы, состоящей из его рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

12. Способ лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11.
13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что эффективное количество соединения находится в диапазоне от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 500 мг/кг/день.
14. Применение соединения по любому из пп. 1-11 для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соединения.
15. Применение по п. 14, отличающееся тем, что эффективное количество соединения находится в диапазоне от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 500 мг/кг/день.
16. Применение соединения по любому из пп. 1-11 для получения лекарственного средства для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества лекарственного средства.
17. Применение по п. 16, отличающееся тем, что эффективное количество соединения в лекарственном средстве находится в диапазоне от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 500 мг/кг/день.
18. Применение соединения по любому из пп. 1-11 в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в фармацевтической композиции для лечения или облегчения БХ у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение эффективного количества фармацевтической композиции субъекту.

19. Применение по п. 18, отличающееся тем, что эффективное количество соединения в фармацевтической композиции находится в диапазоне от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 500 мг/кг/день.
20. Фармацевтическая композиция для применения для лечения или облегчения состояния БХ, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-9 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
21. Фармацевтическая композиция для применения для лечения или облегчения состояния БХ, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 10 или 11 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.