

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202490280** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.04.02**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.07.20**

(51) Int.Cl. *C07D 237/32* (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)  
*A61K 31/502* (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)  
*A61K 31/5025* (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)  
*A61K 31/504* (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01) *C07D 491/044* (2006.01)  
*A61P 37/02* (2006.01) *C07D 491/052* (2006.01)  
*C07D 237/26* (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)  
*C07D 237/34* (2006.01) *C07D 495/04* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)

(54) **АННЕЛИРОВАННОЕ СОЕДИНЕНИЕ ПИРИДАЗИНА**

(31) **2021-120560**

(32) **2021.07.21**

(33) **JP**

(86) **PCT/JP2022/028138**

(87) **WO 2023/003002 2023.01.26**

(71) Заявитель:  
**НИКО ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Инагаки Юсуке, Васио Такуя,  
Коизуми Юка, Тоя Хироки, Ямасита  
Юми, Куриваки Икуми, Маеда  
Дзунко, Койке Таканори, Камикубо  
Такаси, Ямаки Сусуму, Курамото  
Казуюки, Саба Кенго, Томияма  
Хириси, Иваи Йосинори, Накамура  
Акихико (JP)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

(57) Задачей настоящего изобретения является предоставление фармацевтической композиции, в частности соединения, подходящего для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний. Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования с целью найти соединение, обладающее ингибирующим действием на активацию инфламмосомы NLRP3, и обнаружили, что аннелированное соединение пиридазина обладает ингибирующим действием на активацию инфламмосомы NLRP3, тем самым завершив настоящее изобретение. Ожидается, что аннелированное соединение пиридазина по настоящему изобретению будет служить профилактическим и/или терапевтическим агентом при воспалительных заболеваниях и/или нейродегенеративных заболеваниях.

**A1**

**202490280**

**202490280**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580411EA/032

### АННЕЛИРОВАННОЕ СОЕДИНЕНИЕ ПИРИДАЗИНА

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к аннелированному соединению пиридазина, обладающему ингибирующим действием на активацию инфламмосомы NLRP3, которое, как ожидается, будет полезно в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции, например, фармацевтической композиции для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний, или его соли.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Инфламмосома представляет собой совокупность внутриклеточных белков, индуцированных эндогенными и экзогенными сигнальными молекулами, и механизм, ответственный за усиление воспалительных ответов посредством активации, вызванной расщеплением воспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 посредством активации каспазы-1, а также индукции гибели клеток. Известно множество типов молекул, распознающих сигнальные молекулы, к которым относятся NLRP1, NLRP3, NLRC4 и AIM2, и NLRP3 активируется за счет распознавания клеточного стресса, вызванного, например, внеклеточной молекулой ATP, токсином патогена, кристаллом мочевой кислоты или холестерином, и аномальной агрегации белков.

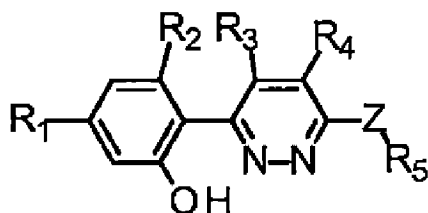
[0003] В качестве причины заболевания, вызванного мутациями усиления функции NLRP3, известен криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) (Nature Genetics, Vol. 29, No. 3, pp. 301-305, 2001). Более того, сообщается, что инфламмосомы NLRP3 активируются или сверхэкспрессируются при широком спектре заболеваний, таких как подагра (Arthritis Research and Therapy, Vol. 12, No. 2, pp. 206, 2010), неалкогольный стеатогепатит (Journal of Molecular Medicine, Vol. 92, No. 10, pp. 1069-1082, 2014), воспалительные заболевания кишечника (Gut, Vol. 59, No. 9, pp. 1192-1100, 2010), болезнь Альцгеймера (Nature, Vol. 493, No. 7434, pp. 674-678, 2013), болезнь Паркинсона (PLoS ONE, Vol. 8, No. 1, Article No. e55375, 2013), боковой амиотрофический склероз (Inflammation, Vol. 41, No. 1, pp. 93-103, 2018) и множественная системная атрофия (Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, Vol. 77, No. 11, pp. 1055-1065, 2018).

[0004] Также известно, что фибриллы  $\alpha$ -синуклеина активируют NLRP3, способствуя продуцированию IL-1 $\beta$  микроглией; и что введение ингибитора NLRP3 улучшает функции на мышинной модели с  $\alpha$ -синуклеинопатией, индуцированной фибриллами  $\alpha$ -синуклеина (Science Translational Medicine, Vol. 10, Article No. eaah4066, 2018).

[0005] PTL 1 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает ингибирующим действием на воспалительный путь NLRP3 (R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> представляют собой H, циано, C<sub>1-4</sub>алкил или галоген C<sub>1-4</sub>алкил. Другие символы в

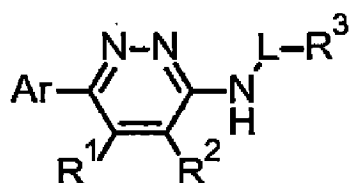
формуле см. в публикации).

[0006] [Химическая формула 1]



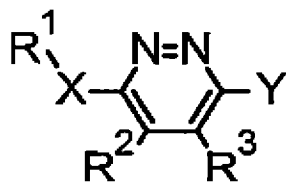
[0007] PTL 2, опубликованный после даты приоритета настоящей заявки, описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает ингибирующим действием на активацию инфламмосомы NLRP 3 (символы в формуле см. в публикации).

[0008] [Химическая формула 2]



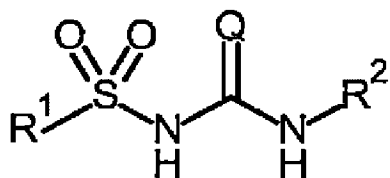
[0009] PTL 3, опубликованный после даты приоритета настоящей заявки, описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает ингибирующим действием на NLRP 3 (символы в формуле см. в публикации).

[0010] [Химическая формула 3]



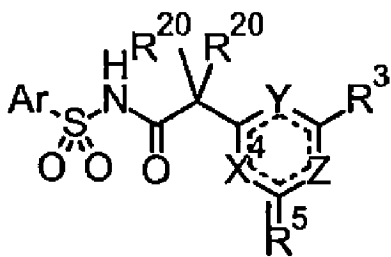
[0011] PTL 4 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает ингибирующим действием на NLRP3 (символы в формуле см. в публикации).

[0012] [Химическая формула 4]



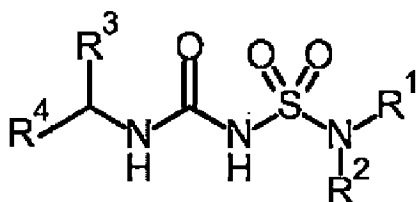
[0013] PTL 5 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает эффектом модуляции NLRP1/3 (символы в формуле см. в публикации).

[0014] [Химическая формула 5]



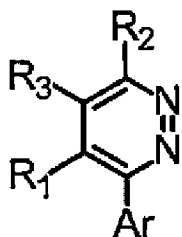
[0015] PTL 6 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает ингибирующим действием на инфламмасому NLRP3 (символы в формуле см. в публикации).

[0016] [Химическая формула 6]



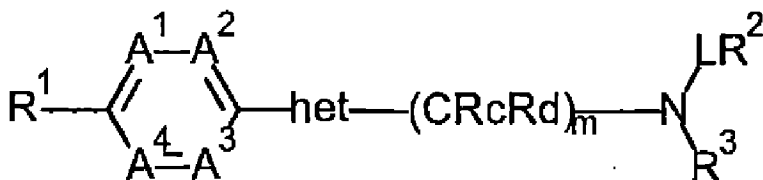
[0017] PTL 7 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает ингибирующим действием на рецепторы C5a (символы в формуле см. в публикации).

[0018] [Химическая формула 7]



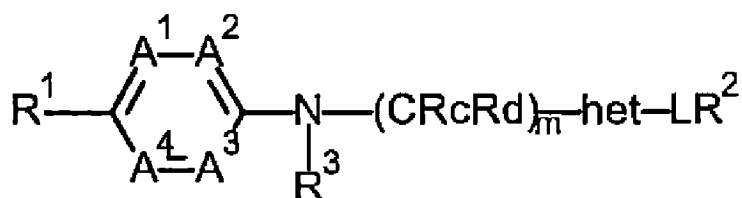
[0019] PTL 8 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает ингибирующим действием на сигнальный путь Hedgehog (символы в формуле см. в публикации).

[0020] [Химическая формула 8]



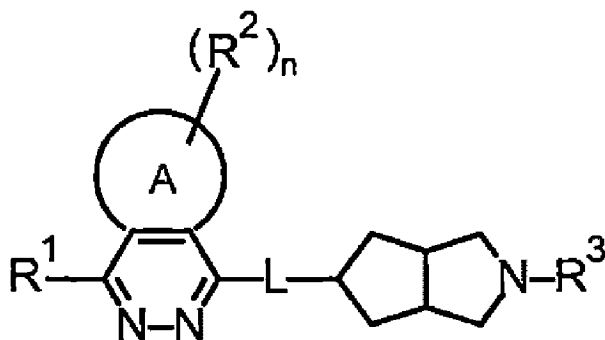
[0021] PTL 9 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает ингибирующим действием на сигнальный путь Hedgehog (символы в формуле см. в публикации).

[0022] [Химическая формула 9]



[0023] PTL 10 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, оказывает антагонистическое действие на мускариновые рецепторы М4 (символы в формуле см. в публикации).

[0024] [Химическая формула 10]



#### СПИСОК ЦИТИРОВАНИЯ

##### ПАТЕНТНАЯ ЛИТЕРАТУРА

[0025] PTL 1: Международная публикация № WO 2020/234715

PTL 2: Международная публикация № WO 2021/193897

PTL 3: Патент США № 11319319

PTL 4: Международная публикация № WO 2019/008025

PTL 5: Международная публикация № WO 2017/184604

PTL 6: Международная публикация № WO 2018/015445

PTL 7: Международная публикация № WO 2006/004589

PTL 8: Международная публикация № WO 2014/191737

PTL 9: Международная публикация № WO 2015/001348

PTL 10: Международная публикация № WO 2021/067696

##### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### ТЕХНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

[0026] Предоставлено соединение, обладающее ингибирующим действием на активацию инфламмосомы NLRP 3, которое, как ожидается, будет полезно в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции, в частности, фармацевтической композиции для профилактики и/или лечения, например, воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний.

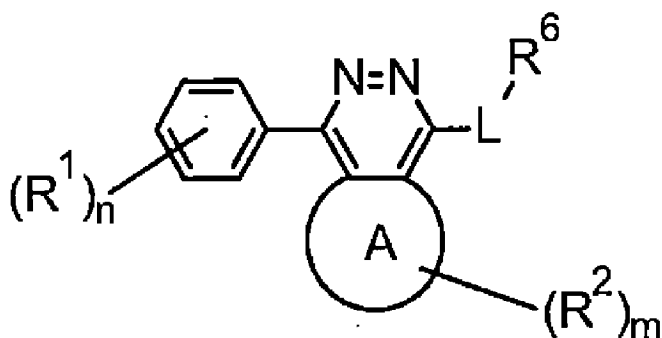
##### РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

[0027] В результате интенсивных исследований соединения, обладающего ингибирующим действием на активацию инфламмосомы NLRP3, авторы настоящего изобретения обнаружили, что аннелированное соединение пиридазина обладает

ингибирующим действием на активацию инфламмосомы NLRP3, и, как ожидается, будет полезно в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для профилактики и/или лечения, например, воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний, таким образом завершая настоящее изобретение.

[0028] Другими словами, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли и фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его соль и один или более эксципиентов.

[0029] [Химическая формула 11]



(I)

где

кольцо A представляет собой  $C_{5-8}$  циклоалкенил, 5-11-членный частично ненасыщенный гетероциклил, арил или гетероарил;

$R^1$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой OH,  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, галоген, циано,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галогено  $C_{1-6}$  алкил или  $-O-C_{3-8}$  циклоалкил;

$R^2$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкилен-арил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, галоген,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галогено  $C_{1-6}$  алкил, оксо,  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил или  $-S(O)_2-C_{1-6}$  алкил;

L представляет собой  $-NR^3-$ ,  $-O-$  или  $-CR^4R^5-$ ;

$R^3$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^4$  и  $R^5$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^7$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен-( $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^8$ ),  $-C_{1-6}$  алкилен-(4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^9$ ),  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^{10}$  или 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^{11}$ ;

$R^7$  представляет собой  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , галоген или циано;

$R^8$  и  $R^{10}$  представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-$

$OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $NR^{13}R^{14}$ , галоген или циано;

$R^9$  и  $R^{11}$  представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероциклил,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $NR^{13}R^{14}$ , галоген, циано, оксо,  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил или  $-S(O)_2-C_{1-6}$  алкил;

$R^{12}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^{13}$  и  $R^{14}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил;

n представляет собой целое число от 1 до 4 и означает количество заместителей  $R^1$ ;

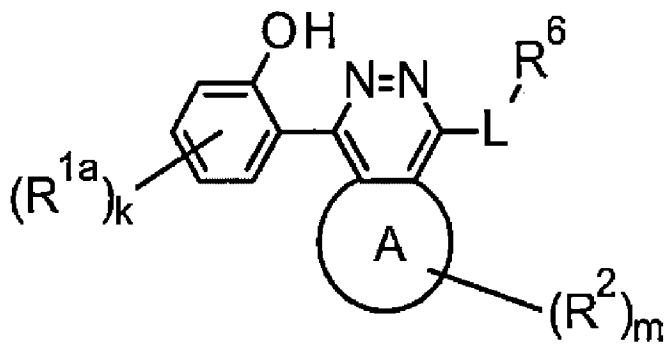
и

m представляет собой целое число от 0-3 и означает количество заместителей  $R^2$ ,

при условии, что если кольцо A представляет собой арил или гетероарил, формула

(I) представляет собой формулу (Ia):

[0030] [Химическая формула 12]



(Ia)

$R^{1a}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, галоген, циано,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галогено  $C_{1-6}$  алкил или  $-O-C_{3-8}$  циклоалкил; и

k представляет собой целое число от 0-3 и означает количество заместителей  $R^{1a}$ .

[0031] Обратите внимание, что когда символ в химической формуле в настоящем описании используется в другой химической формуле, тот же символ имеет то же значение, если не указано иное.

[0032] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его соль, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, в частности, фармацевтической композиции для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний. Следует отметить, что фармацевтическая композиция включает профилактический и/или терапевтический агент против воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний, который содержит соединение формулы (I) или его соль.

[0033] Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, которое является ингибитором активации инфламмосомы NLRP 3;

соединению формулы (I) или его соли для применения в качестве ингибитора активации инфламмосомы NLRP3; ингибитору активации инфламмосомы NLRP3, содержащему соединение формулы (I) или его соль; фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его соль, которое является ингибитором активации инфламмосомы NLRP3, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; применению соединения формулы (I) или его соли для производства лекарственного средства или фармацевтической композиции для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний; применению соединения формулы (I) или его соли для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний; соединению формулы (I) или его соли для применения в профилактике и/или лечении воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний; и способу профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний, включающему введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его соли. Следует отметить, что «субъект» представляет собой человека или животное, не являющееся человеком, нуждающегося в профилактике и/или лечении, и в одном аспекте, представляет собой человека, нуждающегося в профилактике и/или лечении.

#### ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0034] Соединение (I) или его соль обладает ингибирующим действием на активацию инфламмосомы NLRP 3, и может быть использовано в качестве профилактического и/или терапевтического агента, например, при воспалительных заболеваниях и/или нейродегенеративных заболеваниях.

#### ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0035] Настоящее изобретение будет подробно описано ниже.

[0036] В настоящем описании следующие термины, если не указано иное, имеют следующие значения. Следующие определения предназначены для разъяснения, но не ограничения определяемых терминов. Если термин, используемый в настоящем документе, не имеет конкретного определения, такой термин используется в смысле, общепринятом специалистами в данной области техники.

[0037] В настоящем документе, термин «C<sub>1-6</sub> алкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода (далее сокращенно C<sub>1-6</sub>), такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, 1,3-диметилбутил и 1-этил-2-метилпропил. В одном аспекте, C<sub>1-6</sub> алкил представляет собой линейную или разветвленную C<sub>1-4</sub> алкильную группу; в другом аспекте, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил; в еще одном аспекте, метил, этил, н-пропил, н-бутил или изобутил; и в дополнительном аспекте, н-пропил, н-бутил или изобутил. В еще одном аспекте C<sub>1-6</sub> алкил представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил; в одном аспекте, метил или этил; в другом аспекте, этил; и в дополнительном



аспекте, метил.

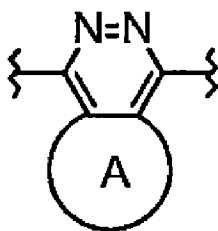
[0038] Термин «C<sub>1-6</sub> алкилен» относится к линейной или разветвленной C<sub>1-6</sub> двухвалентной насыщенной углеводородной группе, такой как метилен, этилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, метилметилен, 1-метилэтилен, 2-метилэтилен, 1,1-диметилэтилен, 2,2-диметилэтилен, 2-метилтриметилен, этилэтилен, 1,2-диметилэтилен и 1,1,2,2-тетраметилэтилен. В одном аспекте, C<sub>1-6</sub> алкилен представляет собой C<sub>1-4</sub> алкилен; в другом аспекте, метилен или этилен; в дополнительном аспекте, этилен; и в еще одном аспекте, метилен.

[0039] Термин «C<sub>3-8</sub> циклоалкил» относится к C<sub>3-8</sub> насыщенной углеводородной кольцевой группе, которая может иметь поперечную связь или образовывать спирокольцо, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[1,1,1]пентил, бицикло[3,1,0]гексил, бицикло[2,2,1]гептил, бицикло[3,1,1]гептил, бицикло[3,3,0]октил, бицикло[2,2,2]октил, спиро[2,2]пентил, спиро[3,3]гептил и спиро[2,5]октил. В одном аспекте, C<sub>3-8</sub> циклоалкил представляет собой C<sub>3-6</sub> насыщенную углеводородную кольцевую группу; в одном аспекте, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или бицикло[1,1,1]пентил; в дополнительном аспекте, циклопропил; в другом аспекте, циклобутил, циклопентил, циклогексил или бицикло[1,1,1]пентил; в одном аспекте, циклобутил, циклопентил или циклогексил; в дополнительном аспекте, циклобутил или циклогексил; в дополнительном аспекте, циклобутил; в другом аспекте, циклопентил; в еще одном аспекте, циклогексил.

[0040] Термин «C<sub>5-8</sub> циклоалкенил» относится к C<sub>5-8</sub> углеводородной кольцевой группе, имеющей одну двойную связь в молекуле, которая может иметь поперечную связь, такую как циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, бицикло[2,2,1]гептенил и бицикло[2,2,2]октенил. В одном аспекте, C<sub>5-8</sub> циклоалкенил представляет собой циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил или бицикло[2,2,2]октенил; в дополнительном аспекте, циклопентенил, циклогексенил или циклогептенил; в дополнительном аспекте, циклопентенил; в другом аспекте, циклогексенил; и в еще одном аспекте, циклогептенил.

[0041] Если кольцо А представляет собой C<sub>5-8</sub> циклоалкенил, следующая формула представляет собой подструктуру формулы (I) и формулы (Ia):

[0042] [Химическая формула 13-1]

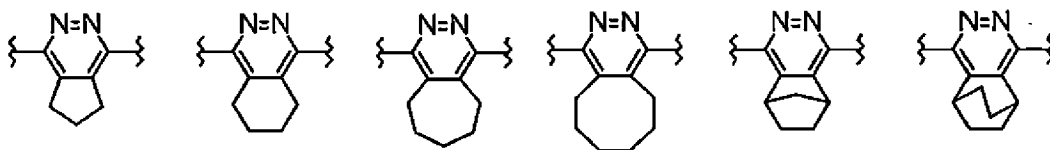


(Каждая волнистая линия представляет собой связывающий фрагмент к фенильной группе и L в формуле (I). То же самое применяется далее.)

в которой C<sub>5-8</sub> циклоалкенил конденсирован с пиридазиновым кольцом в его

участке двойной связи с образованием, например, но не ограничиваясь ими, следующих подструктур.

[0043] [Химическая формула 13-2]



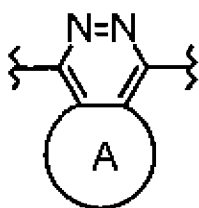
[0044] Термин «4-7-членный насыщенный гетероцикл» означает 4-7-членную насыщенную углеводородную кольцевую группу, содержащую один или несколько гетероатомов, в частности, атомы кислорода, атомы азота или атомы серы в качестве составляющих кольцо атомов, и их примеры включают, но не ограничены ими, оксетанил, азетидинил, тиетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, пиперидинил, тетрагидротиопиранил, оксепанил, азепанил, тиепанил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, дитиоланил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, диоксанил, пиперазинил, дитианил, морфолинил, тиоморфолинил, оксатиаланил, диоксепанил, диазепанил, дитиепанил, оксазепанил, тиазепанил и оксатиепанил. В одном аспекте, 4-7-членный насыщенный гетероцикл представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил или тетрагидротиопиранил; в одном аспекте, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил или пиперидинил; в дополнительном аспекте, пирролидинил, тетрагидропиранил или пиперидинил; в дополнительном аспекте, тетрагидропиранил или пиперидинил; в дополнительном аспекте, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил; в одном аспекте, тетрагидрофуранил; или в дополнительном аспекте, тетрагидропиранил. В другом аспекте, 4-7-членный насыщенный гетероцикл представляет собой пирролидинил или пиперидинил; в еще одном аспекте, пирролидинил; или в еще одном аспекте, пиперидинил. В следующем аспекте, 4-7-членный насыщенный гетероцикл представляет собой оксетанил.

[0045] Термин «5-11-членный частично ненасыщенный гетероцикл» относится к 5-11-членной углеводородной кольцевой группе, содержащей один или несколько гетероатомов, в частности, атомы кислорода, атомы азота или атомы серы в качестве составляющих кольцо атомов, с одной двойной связью в молекуле, которые могут иметь поперечную связь или образовывать спирокольцо. Их примеры включают, но не ограничены ими, дигидрофуранил, дигидропирролил, дигидротиофенил, дигидропиранил, тетрагидропиридил, дигидротиопиранил, тетрагидрооксепинил, тетрагидроазепинил, тетрагидротиепинил, тетрагидрооксоцинил, гексагидроазоцинил, тетрагидротиоцинил, диоксолил, дигидроимидазолил, дигидропиразолил, дитиолил, дигидрооксазолил, дигидроизоксазолил, дигидротиазолил, дигидроизотиазолил, дигидродиоксинил, тетрагидропиразинил, дигидродитиинил, дигидрооксазинил, дигидротиазинил, дигидрооксатиинил, дигидродиоксепинил, тетрагидродиазепинил, дигидродитиепинил,

тетрагидрооксазепинил, тетрагидротиазепинил, дигидрооксатиепинил, 2-оксаспиро[3,5]ноненил, 2-оксаспиро[4,5]деценил и 3-оксаспиро[5,5]ундеценил. В одном аспекте, 5-11-членный частично ненасыщенный гетероциклил представляет собой дигидрофуранил, дигидропирролил, дигидротиофенил, дигидропиранил, тетрагидропиридил, дигидротиопиранил, тетрагидрооксепинил или 2-оксаспиро[3,5]ноненил. В одном аспекте, 5-11-членный частично ненасыщенный гетероциклил представляет собой 5-8-членный частично ненасыщенный гетероциклил; в одном аспекте, дигидрофуранил, дигидропирролил, дигидротиофенил, дигидропиранил, тетрагидропиридил, дигидротиопиранил, тетрагидрооксепинил, тетрагидроазепинил, тетрагидротиепинил, тетрагидрооксоцинил, гексагидроазоцинил, тетрагидротиоцинил, диоксолил, дигидроимидазолил, дигидропиразолил, дитиолил, дигидрооксазолил, дигидроизоксазолил, дигидротиазолил, дигидроизотиазолил, дигидродиоксинил, тетрагидропиразинил, дигидродитиинил, дигидрооксазинил, дигидротиазинил, дигидрооксатиинил, дигидродиоксепинил, тетрагидродиазепинил, дигидродитиепинил, тетрагидрооксазепинил, тетрагидротиазепинил или дигидрооксатиепинил; в одном аспекте, дигидропирролил, дигидропиранил, тетрагидропиридил или тетрагидрооксепинил; и в дополнительном аспекте, дигидропиранил, тетрагидропиридил или тетрагидрооксепинил. В другом аспекте, 5-11-членный частично ненасыщенный гетероциклил представляет собой дигидрофуранил, дигидротиофенил, дигидропиранил, тетрагидропиридил или тетрагидрооксепинил; в другом аспекте, дигидрофуранил, дигидропиранил, тетрагидрооксепинил или 2-оксаспиро[3,5]ноненил; в другом аспекте, дигидропиранил; в еще одном аспекте, тетрагидропиридил; и в еще одном аспекте, тетрагидрооксепинил.

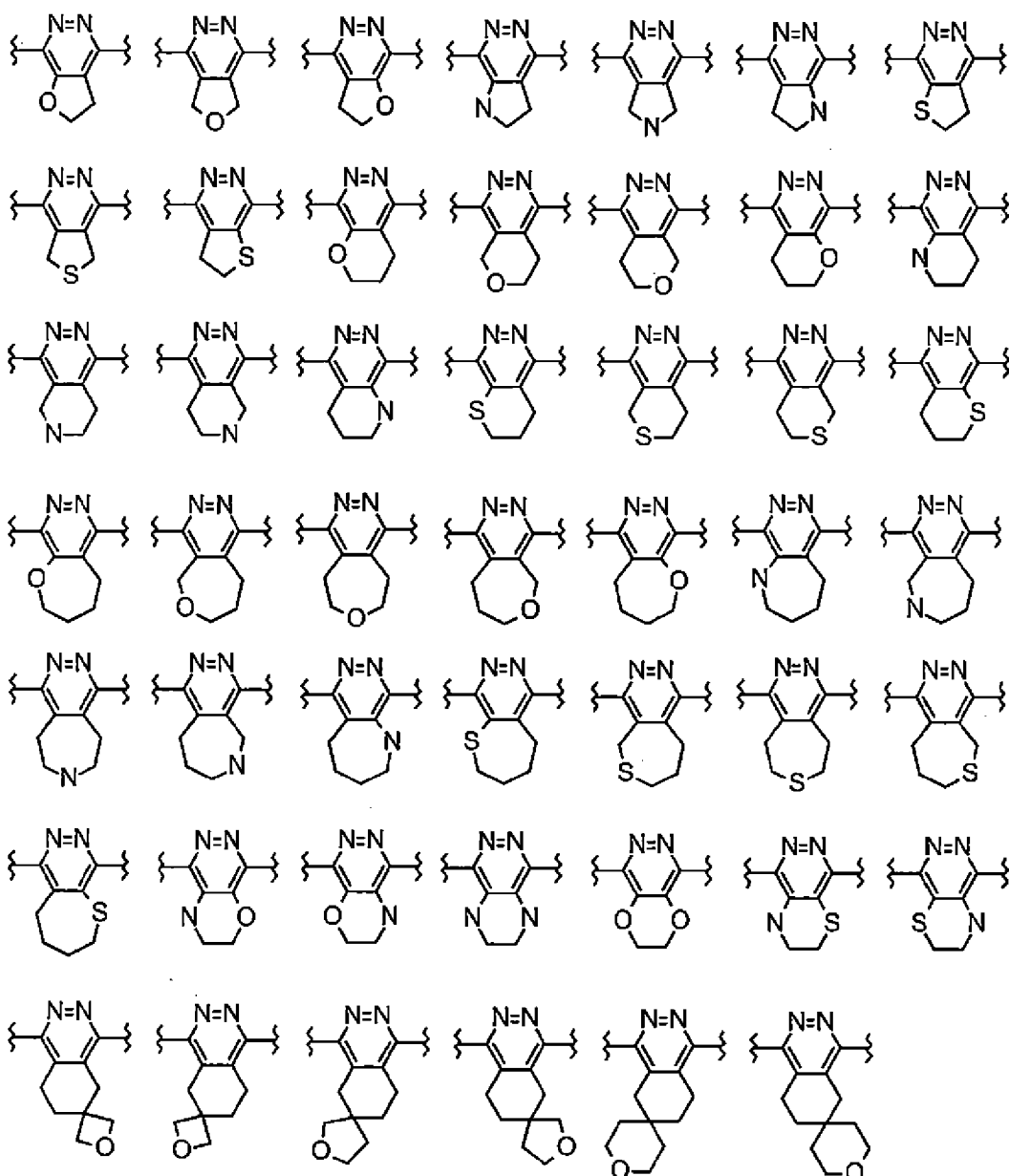
[0046] Если кольцо А представляет собой 5-11-членный частично ненасыщенный гетероциклил, следующая формула представляет собой подструктуру формулы (I) и формулы (Ia):

[0047] [Химическая формула 14-1]



в которой 5-11-членный частично ненасыщенный гетероциклил конденсирован с пиридазиновым кольцом в его участке двойной связи с образованием, например, но не ограничиваясь ими, следующих подструктур.

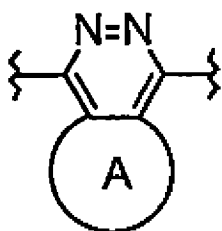
[0048] [Химическая формула 14-2]



[0049] Термин «арил» относится к  $C_{6-14}$  моно- или трициклической ароматической углеводородной группе, которая включает би-трициклическую ароматическую углеводородную группу, конденсированную с  $C_{5-8}$  циклоалкеном в ее участке двойной связи, например фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инденил и флуоренил. В одном аспекте, арил представляет собой фенил.

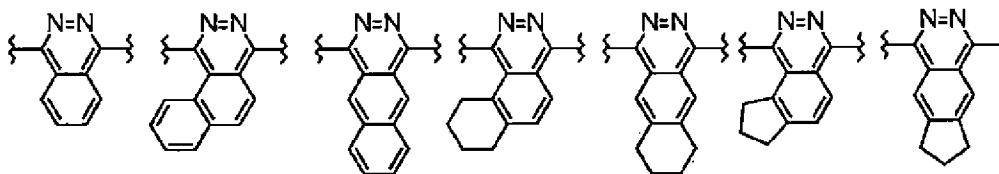
[0050] Если кольцо А представляет собой арил, следующая формула представляет собой субструктуру формулы (I) и формулы (Ia):

[0051] [Химическая формула 15-1]



в которой арил имеет бензольное кольцо, конденсированное с пиридазиновым кольцом, с образованием, например, но не ограничиваясь ими, следующих субструктур.

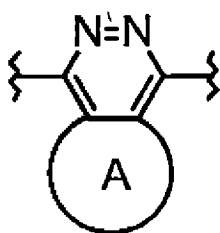
[0052] [Химическая формула 15-2]



[0053] Термин «гетероарил» относится к 5- или 6-членной ароматической углеводородной группе, содержащей 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, такой как пирролил, фурил, тиенил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, изотиазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и тетразинил. В одном аспекте, гетероарил представляет собой тиенил или пиридил; в дополнительном аспекте, пиридил; или в другом аспекте, тиенил.

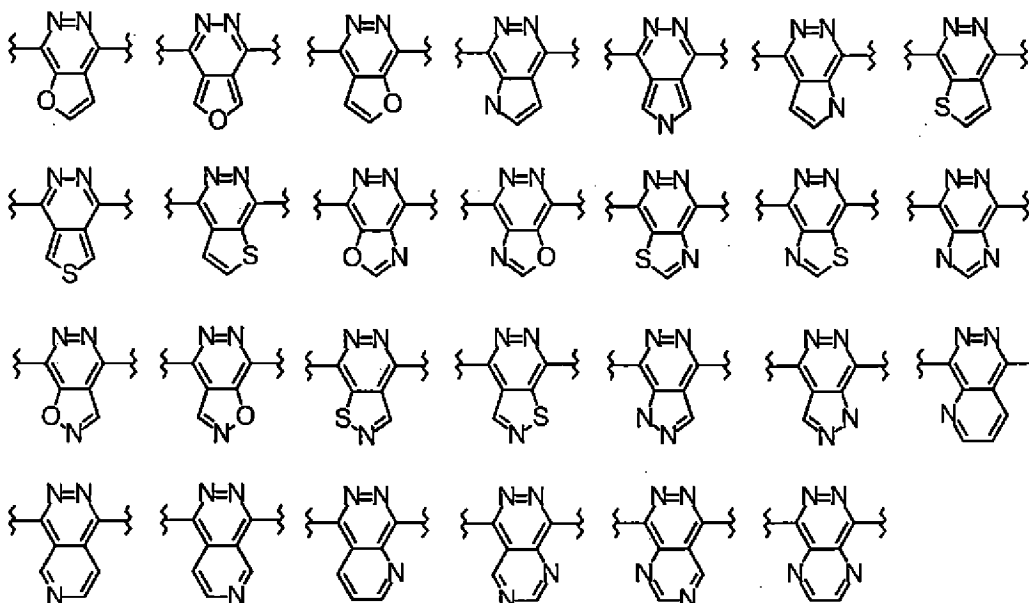
[0054] Если кольцо А представляет собой гетероарил, следующая формула представляет собой подструктуру формулы (I) и формулы (Ia):

[0055] [Химическая формула 16-1]



в которой гетероарил конденсирован с пиридазиновым кольцом с образованием, например, но не ограничиваясь ими, следующих субструктур.

[0056] [Химическая формула 16-2]



[0057] Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I. Его аспектом является F или Cl; другим аспектом является F; и еще одним аспектом является Cl.

[0058] Термин «галогено C<sub>1-6</sub> алкил» относится к линейной или разветвленной C<sub>1-6</sub> алкильной группе, замещенной одним или несколькими галогенами. Их примеры включают трифторметил, трифторэтил, трифторпропил, 2-фтор-2-метилпропил, дифторметил, дифторэтил, фторметил и хлорметил. В одном аспекте, галогено C<sub>1-6</sub> алкил представляет собой дифторэтил, трифторметил или дифторметил; в другом аспекте, трифторметил или дифторметил; и в еще одном аспекте, трифторметил; и в дополнительном аспекте, дифторметил.

[0059] Используемый в настоящем документе термин «необязательно замещенный» означает незамещенный или «замещенный одним или несколькими заместителями». Замещение может происходить в любом положении, где в представляющей интерес группе обычно присутствует водород.

[0060] Даже если комбинация конкретно не описана, один или несколько аспектов могут быть объединены с другим аспектом.

[0061] В настоящем документе, термин «воспалительное заболевание и/или нейродегенеративное заболевание» относится в одном аспекте, к воспалительному заболеванию и нейродегенеративному заболеванию; в дополнительном аспекте, воспалительному заболеванию; и в одном аспекте, нейродегенеративному заболеванию.

[0062] В настоящем документе, термин «воспалительное заболевание» относится к, но не ограничено ими, к аутовоспалительному заболеванию, включая криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), подагру и псевдоподагру; и заболеванию, включающему неалкогольный стеатогепатит (NASH). В одном аспекте, воспалительное заболевание представляет собой аутовоспалительное заболевание; в другом аспекте, CAPS; и в еще одном аспекте, подагру. Обратите внимание, что термин «криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS)» относится к заболеванию, выбранному из группы, состоящей из семейной холодовой крапивницы (FCAS), синдрома Макла-Уэллса (MWS) и мультисистемных воспалительных заболеваний неонатального возраста/хронического детского неврологического кожного и суставного синдрома (синдрома NOMID/CINCA).

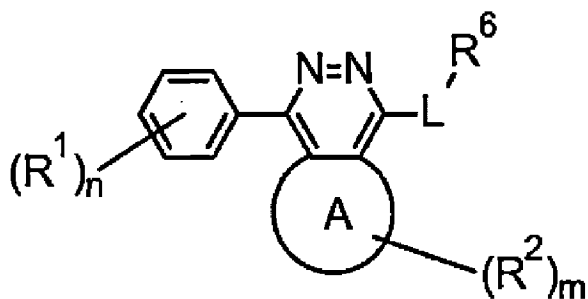
[0063] В настоящем документе, термин «нейродегенеративное заболевание» относится к группе заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими,  $\alpha$ -синуклеинопатию, включая болезнь Паркинсона, множественную системную атрофию и деменцию с тельцами Леви; болезнь Альцгеймера; боковой амиотрофический склероз; и рассеянный склероз. В одном аспекте, нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз; или в дополнительном аспекте, рассеянный склероз. В другом аспекте, нейродегенеративное заболевание представляет собой  $\alpha$ -синуклеинопатию; в еще одном аспекте, болезнь Паркинсона; в еще одном аспекте, множественную системную атрофию; и в еще одном аспекте, деменцию с тельцами Леви.

[0064] В настоящем документе, термин «лечение» включает как «лечение в терапевтических целях», так и «лечение в профилактических целях». Термин «лечение в терапевтических целях» означает, например, облегчение симптомов, изменение течения заболевания и продление жизни, и термин «лечение в профилактических целях» означает снижение вероятности развития заболевания у субъекта, подверженного риску развития заболевания. «Субъект, подверженный риску развития заболевания» означает индивидуума с известными факторами риска, у которого вероятность развития заболевания выше, чем у популяции в целом.

[0065] Аспекты соединения формулы (I) или его соли в настоящем изобретении показаны ниже.

(1-1) Соединение формулы (I) или его соль ( $n$  и  $m$  представляют собой количество заместителей  $R^1$  и  $R^2$ , соответственно. То же самое применяется дальше.).

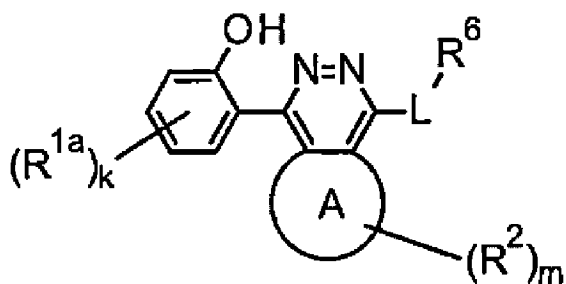
[0066] [Химическая формула 17]



(I)

[0067] Когда кольцо А представляет собой арил или гетероарил, однако, формула (I) представляет собой формулу (Ia) ( $k$  означает количество заместителей  $R^{1a}$ . То же самое применяется дальше.).

[0068] [Химическая формула 18]

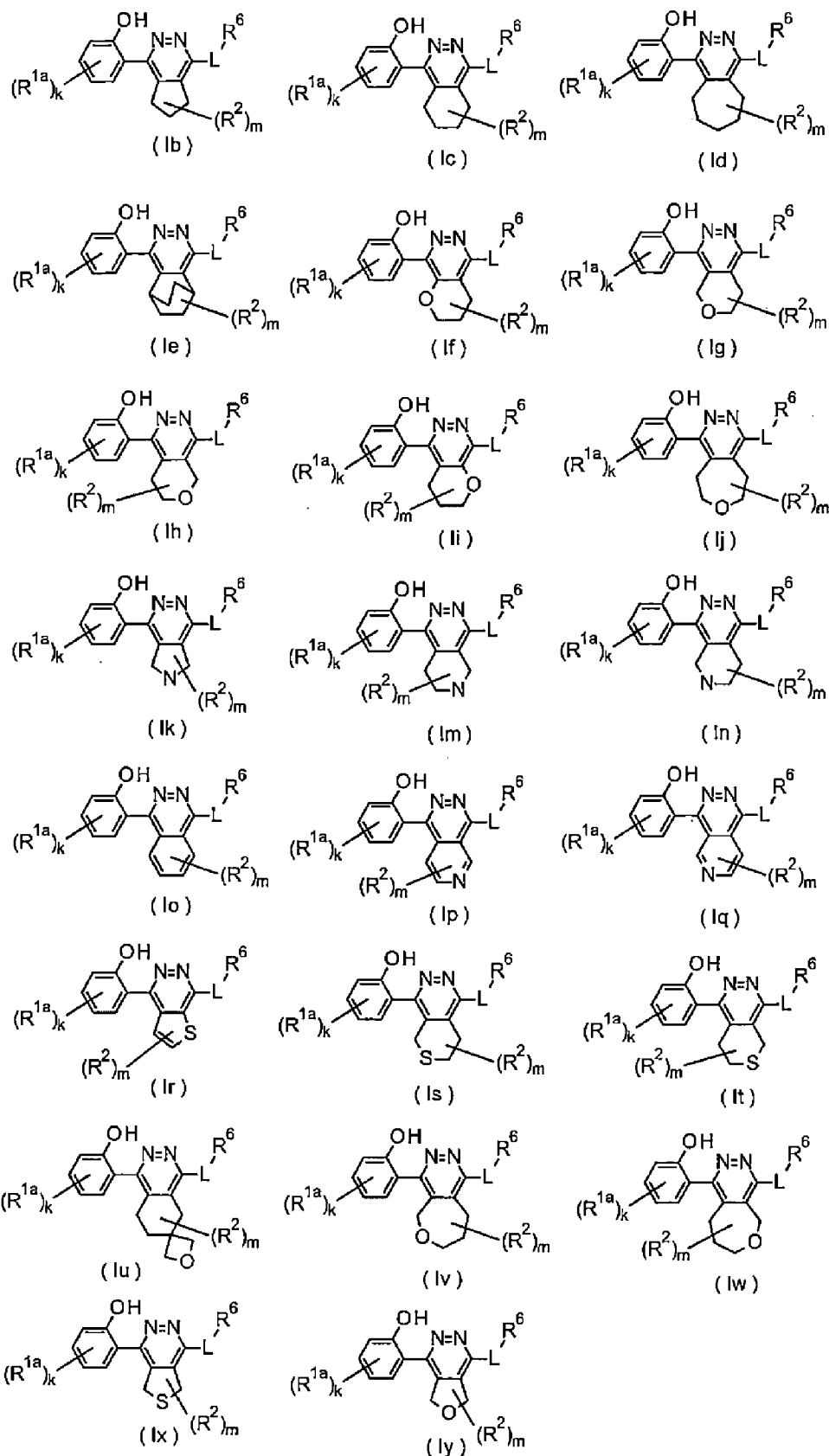


(Ia)

(1-2) Соединение формулы (Ia) или его соль.

(1-3) Соединение формулы (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir), (Is), (It), (Iu), (Iv), (Iw), (Ix) или (Iy) или его соль.

[0069] [Химическая формула 19]



(1-4) Соединение формулы (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Is), (It), (Iu), (Iv) или (Iw), (Ix) или (Iy) или его соль.

(1-5) Соединение формулы (Ib), (Ic), (Id), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Is), (It), (Iv), (Iw), (Ix) или (Iy) или его соль.



- (1-6) Соединение формулы (Ic), (Ih), (Ij), (Im), (Ix) или (Iy) или его соль.
- (1-7) Соединение формулы (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq) или (Ir) или его соль.
- (1-8) Соединение формулы (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im) или (In) или его соль.
- (1-9) Соединение формулы (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) или его соль.
- (1-10) Соединение формулы (Ib) или его соль.
- (1-11) Соединение формулы (Ic) или его соль.
- (1-12) Соединение формулы (Id) или его соль.
- (1-13) Соединение формулы (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im) или (In) или его соль.
- (1-14) Соединение формулы (If), (Ig), (Ih), (Ii) или (Ij) или его соль.
- (1-15) Соединение формулы (Ig), (Ih) или (Ij) или его соль.
- (1-16) Соединение формулы (Ig) или его соль.
- (1-17) Соединение формулы (Ih) или его соль.
- (1-18) Соединение формулы (Ij) или его соль.
- (1-19) Соединение формулы (Ik), (Im) или (In) или его соль.
- (1-20) Соединение формулы (Ik) или его соль.
- (1-21) Соединение формулы (Im) или его соль.
- (1-22) Соединение формулы (In) или его соль.
- (1-23) Соединение формулы (Io), (Ip), (Iq) или (Ir) или его соль.
- (1-24) Соединение формулы (Io) или его соль.
- (1-25) Соединение формулы (Ip) или его соль.
- (1-26) Соединение формулы (Iq) или его соль.
- (1-27) Соединение формулы (Ir) или его соль.
- (1-28) Соединение формулы (Ic), (Ig), (Ih), (Ij) или (Im) или его соль.
- (1-29) Соединение формулы (Ic), (Ih), (Ij) или (Im) или его соль.
- (1-30) Соединение формулы (Ic) или формула (Ih) или его соль.
- (1-31) Соединение формулы (Ix) или его соль.
- (1-32) Соединение формулы (Iy) или его соль.
- (1-33) Соединение формулы (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Is), (It), (Iu), (Iv) или (Iw), (Ix) или (Iy) или его соль.
- (1-34) Соединение формулы (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Iu), (Iv), (Iw) или (Iy) или его соль.
- (1-35) Соединение формулы (Ih), (Ij), (Im), (Ix) или (Iy) или его соль.
- (1-36) Соединение формулы (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Iv), (Iw) или (Iy) или его соль.

[0070] (2-1) Соединение или его соль, где кольцо А представляет собой C<sub>5-8</sub> циклоалкенил, 5-11-членный частично ненасыщенный гетероциклический арил или гетероарил, при условии, что если кольцо А представляет собой арил или гетероарил, формула (I) представляет собой формулу (Ia), где R<sup>1a</sup>, которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил, галогено C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил,

галоген, циано, -O-C<sub>1-6</sub> алкил, -O-галогено C<sub>1-6</sub> алкил или -O-C<sub>3-8</sub> циклоалкил; и k представляет собой целое число от 0 до 3.

(2-2) Соединение или его соль, где кольцо A представляет собой C<sub>5-8</sub> циклоалкенил, 5-8-членный частично ненасыщенный гетероциклил, арил или гетероарил, при условии, что если кольцо A представляет собой арил или гетероарил, формула (I) представляет собой формулу (Ia), где R<sup>1a</sup>, которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил, галогено C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил, галоген, циано, -O-C<sub>1-6</sub> алкил, -O-галогено C<sub>1-6</sub> алкил или -O-C<sub>3-8</sub> циклоалкил; и k представляет собой целое число от 0 до 3.

(2-3) Соединение или его соль, где кольцо A представляет собой C<sub>5-8</sub> циклоалкенил или 5-8-членный частично ненасыщенный гетероциклил.

(2-4) Соединение или его соль, где кольцо A представляет собой C<sub>5-8</sub> циклоалкенил.

(2-5) Соединение или его соль, где кольцо A представляет собой 5-8-членный частично ненасыщенный гетероциклил.

(2-6) Соединение или его соль, где кольцо A представляет собой C<sub>5-8</sub> циклоалкенил, 5-11-членный частично ненасыщенный гетероциклил, арил или гетероарил, при условии, что если кольцо A представляет собой арил или гетероарил, формула (I) представляет собой формулу (Ia), где R<sup>1a</sup>, которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил, галогено C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил, галоген, -O-C<sub>1-6</sub> алкил или -O-галогено C<sub>1-6</sub> алкил; и k представляет собой целое число от 0 до 2.

(2-7) Соединение или его соль, в котором кольцо A представляет собой C<sub>5-8</sub> циклоалкенил или 5-11-членный частично ненасыщенный гетероциклил.

(2-8) Соединение или его соль, где кольцо A представляет собой арил или гетероарил, при условии, что формула (I) представляет собой формулу (Ia), где R<sup>1a</sup>, которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил, галогено C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил, галоген, циано, -O-C<sub>1-6</sub> алкил, -O-галогено C<sub>1-6</sub> алкил или -O-C<sub>3-8</sub> циклоалкил; и k представляет собой целое число от 0 до 3.

(2-9) Соединение или его соль, где кольцо A представляет собой арил, при условии, что формула (I) представляет собой формулу (Ia), где R<sup>1a</sup>, которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил, галогено C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил, галоген, циано, -O-C<sub>1-6</sub> алкил, -O-галогено C<sub>1-6</sub> алкил или -O-C<sub>3-8</sub> циклоалкил; и k представляет собой целое число от 0 до 3.

(2-10) Соединение или его соль, где кольцо A представляет собой гетероарил, при условии, что формула (I) представляет собой формулу (Ia), где R<sup>1a</sup>, которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил, галогено C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил, галоген, циано, -O-C<sub>1-6</sub> алкил, -O-галогено C<sub>1-6</sub> алкил или -O-C<sub>3-8</sub> циклоалкил; и k представляет собой целое число от 0 до 3.

(2-11) Соединение или его соль, где кольцо A представляет собой 5-11-членный частично ненасыщенный гетероциклил.

[0071] (3-1) Соединение или его соль, где R<sup>1</sup>, которые являются одинаковыми или



(5-7) Соединение или его соль, где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

(5-8) Соединение или его соль, где  $R^2$  представляет собой  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил.

(5-9) Соединение или его соль, где  $R^2$  представляет собой  $-S(O)_2-C_{1-6}$  алкил.

(5-10) Соединение или его соль, где  $R^2$  представляет собой оксо.

[0074] (6-1) Соединение или его соль, где L представляет собой  $-NR^3-$ ,  $-O-$  или  $-CR^4R^5-$ .

(6-2) Соединение или его соль, где L представляет собой  $-NR^3-$  или  $-O-$ .

(6-3) Соединение или его соль, где L представляет собой  $-NR^3-$ .

(6-4) Соединение или его соль, где L представляет собой  $-O-$ .

(6-5) Соединение или его соль, где L представляет собой  $-CR^4R^5-$ .

[0075] (7-1) Соединение или его соль, где  $R^3$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

(7-2) Соединение или его соль, где  $R^3$  представляет собой H.

(7-3) Соединение или его соль, где  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

[0076] (8-1) Соединение или его соль, где  $R^4$  и  $R^5$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

(8-2) Соединение или его соль, где  $R^4$  и  $R^5$  каждый представляет собой H.

(8-3) Соединение или его соль, где  $R^4$  и  $R^5$  каждый представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

[0077] (9-1) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^7$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен-( $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^8$ ),  $-C_{1-6}$  алкилен-(4-7-членный насыщенный гетероцикл), необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^9$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^{10}$  или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^{11}$ .

(9-2) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен-( $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^8$ ),  $-C_{1-6}$  алкилен-(4-7-членный насыщенный гетероцикл), необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^9$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^{10}$  или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^{11}$ .

(9-3) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним  $R^7$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен-( $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним  $R^8$ ),  $-C_{1-6}$  алкилен-(4-7-членный насыщенный гетероцикл),  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{10}$  или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{11}$ .

(9-4) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^{10}$  или 4-7-

членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^{11}$ .

(9-5) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^7$ .

(9-6) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный 1-3 одинаковыми или разными  $R^7$ .

(9-7) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^7$ .

(9-8) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним  $R^7$ .

(9-9) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен- $(C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^8$ ).

(9-10) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен- $(C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя одинаковыми или разными  $R^8$ ).

(9-11) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен- $(C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^8$ ).

(9-12) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен- $(C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним  $R^8$ ).

(9-13) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил.

(9-14) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен- $(4-7$ -членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^9$ ).

(9-15) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен- $(4-7$ -членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним - тремя одинаковыми или разными  $R^9$ ).

(9-16) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен- $(4-7$ -членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^9$ ).

(9-17) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен- $(4-7$ -членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним  $R^9$ ).

(9-18) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен- $(4-7$ -членный насыщенный гетероцикл).

(9-19) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^{10}$ .

(9-20) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя одинаковыми или разными  $R^{10}$ .

(9-21) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{10}$ .

(9-22) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил,

необязательно замещенный одним  $R^{10}$ .

(9-23) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил.

(9-24) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^{11}$ .

(9-25) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный одним - тремя одинаковыми или разными  $R^{11}$ .

(9-26) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{11}$ .

(9-27) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный одним  $R^{11}$ .

(9-28) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой 4-7-членный насыщенный гетероциклил.

(9-29) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним  $R^7$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{10}$ , или 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{11}$ .

(9-30) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{10}$ , или 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{11}$ .

(9-31) Соединение или его соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним  $R^{10}$ , или 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный одним  $R^{11}$ .

[0078] (10-1) Соединение или его соль, где  $R^7$  представляет собой  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , галоген или циано.

(10-2) Соединение или его соль, где  $R^7$  представляет собой  $-OR^{12}$  или  $-NR^{13}R^{14}$ .

(10-3) Соединение или его соль, где  $R^7$  представляет собой  $-OR^{12}$ .

(10-4) Соединение или его соль, где  $R^7$  представляет собой  $-NR^{13}R^{14}$ .

(10-5) Соединение или его соль, где  $R^7$  представляет собой галоген.

(10-6) Соединение или его соль, где  $R^7$  представляет собой циано.

[0079] (11-1) Соединение или его соль, где  $R^8$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $NR^{13}R^{14}$ , галоген или циано.

(11-2) Соединение или его соль, где  $R^8$  представляет собой  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$  или  $-C_{1-6}$  алкилен- $NR^{13}R^{14}$ .

(11-3) Соединение или его соль, где  $R^8$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ , галоген или циано.

(11-4) Соединение или его соль, где  $R^8$  представляет собой  $-OR^{12}$  или  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ .

(11-5) Соединение или его соль, где  $R^8$  представляет собой  $-OR^{12}$ .

(11-6) Соединение или его соль, где  $R^8$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ .

[0080] (12-1) Соединение или его соль, где  $R^9$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероцикл,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $NR^{13}R^{14}$ , галоген, циано, оксо,  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил или  $-S(O)_2-C_{1-6}$  алкил.

(12-2) Соединение или его соль, где  $R^9$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероцикл,  $-OR^{12}$ , оксо или  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил.

[0081] (13-1) Соединение или его соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $NR^{13}R^{14}$ , галоген или циано.

(13-2) Соединение или его соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ , галоген или циано.

(13-3) Соединение или его соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или  $-OR^{12}$ .

(13-4) Соединение или его соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

(13-5) Соединение или его соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-OR^{12}$ .

(13-6) Соединение или его соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-NR^{13}R^{14}$ .

(13-7) Соединение или его соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ .

(13-8) Соединение или его соль, где  $R^{10}$  представляет собой галоген.

(13-9) Соединение или его соль, где  $R^{10}$  представляет собой циано.

(13-10) Соединение или его соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$  или циано.

(13-11) Соединение или его соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-OR^{12}$  или циано.

(13-12) Соединение или его соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$  или циано.

[0082] (14-1) Соединение или его соль, где  $R^{11}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероцикл,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $NR^{13}R^{14}$ , галоген, циано, оксо,  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил или  $-S(O)_2-C_{1-6}$  алкил.

(14-2) Соединение или его соль, где  $R^{11}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероцикл,  $-OR^{12}$ , оксо или  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил.

(14-3) Соединение или его соль, где  $R^{11}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

(14-4) Соединение или его соль, где  $R^{11}$  представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил.

(14-5) Соединение или его соль, где  $R^{11}$  представляет собой 4-7-членный насыщенный гетероцикл.

(14-6) Соединение или его соль, где  $R^{11}$  представляет собой  $-OR^{12}$ .

(14-7) Соединение или его соль, где  $R^{11}$  представляет собой оксо.

(14-8) Соединение или его соль, где  $R^{11}$  представляет собой  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил.

(14-9) Соединение или его соль, где  $R^{11}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероцикл,  $-OR^{12}$ , оксо или  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил.

(14-10) Соединение или его соль, где  $R^{11}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или  $-OR^{12}$ .

(14-11) Соединение или его соль, где  $R^{11}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-OR^{12}$  или  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил.

[0083] (15-1) Соединение или его соль, где  $R^{12}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

(15-2) Соединение или его соль, где  $R^{12}$  представляет собой H.

(15-3) Соединение или его соль, где  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

[0084] (16-1) Соединение или его соль, где  $R^{13}$  и  $R^{14}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил.

(16-2) Соединение или его соль, где  $R^{13}$  и  $R^{14}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

(16-3) Соединение или его соль, где  $R^{13}$  и  $R^{14}$  каждый представляет собой H.

(16-4) Соединение или его соль, где  $R^{13}$  и  $R^{14}$  каждый представляет собой H; или  $R^{13}$  представляет собой  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил, и  $R^{14}$  представляет собой H.

(16-5) Соединение или его соль, где  $R^{13}$  представляет собой  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил, и  $R^{14}$  представляет собой H.

[0085] (17-1) Соединение или его соль, где n представляет собой целое число от 1 до 4.

(17-2) Соединение или его соль, где n представляет собой целое число от 1 до 3.

(17-3) Соединение или его соль, где n равно 1 или 2.

(17-4) Соединение или его соль, где n равно 2.

(17-5) Соединение или его соль, где n равно 1.

[0086] (18-1) Соединение или его соль, где m представляет собой целое число от 0 до 3.

(18-2) Соединение или его соль, где m представляет собой целое число от 0 до 2.

(18-3) Соединение или его соль, где m равно 0 или 1.

(18-4) Соединение или его соль, где m равно 1.

(18-5) Соединение или его соль, где m равно 0.

[0087] (19-1) Соединение или его соль, где k представляет собой целое число от 0 до 3.

(19-2) Соединение или его соль, где k представляет собой целое число от 0 до 2.

(19-3) Соединение или его соль, где k равно 0 или 1.

(19-4) Соединение или его соль, где k равно 1.

(19-5) Соединение или его соль, где k равно 0.



(19-6) Соединение или его соль, где  $k$  равно 1 или 2.

[0088] (20) Соединение или его соль, которое является комбинацией двух или нескольких групп аспектов, описанных в (1-1) - (19-6) выше, которые не противоречат друг другу. Его примеры включают, но не ограничены ими, следующие комбинации.

(20-1) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-1), (2-2), (3-1), (4-1), (5-2), (6-1), (7-1), (8-1), (9-1), (10-1), (11-1), (12-1), (13-1), (14-1), (15-1), (16-1), (17-1), (18-1) и (19-1) выше.

(20-2) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-2), (2-2), (4-1), (5-2), (6-1), (7-1), (8-1), (9-1), (10-1), (11-1), (12-1), (13-1), (14-1), (15-1), (16-1), (18-1) и (19-1) выше.

(20-3) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-2), (2-3), (4-1), (5-2), (6-1), (7-1), (8-1), (9-1), (10-1), (11-1), (12-1), (13-1), (14-1), (15-1), (16-1), (18-1) и (19-1).

(20-4) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-2), (2-6), (4-2), (5-5), (6-1), (7-2), (8-2), (9-3), (10-2), (11-3), (12-2), (13-2), (14-9), (15-2), (16-4), (18-2) и (19-2) выше.

(20-5) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-2), (2-7), (4-2), (5-5), (6-3), (7-2), (9-29), (10-2), (13-2), (14-9), (15-2), (16-4), (18-2) и (19-2) выше.

(20-6) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-2), (2-3), (4-3), (5-7), (6-3), (7-2), (9-30), (13-3), (14-10), (15-2), (18-3) и (19-6) выше.

(20-7) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-2), (2-11), (4-2), (5-5), (6-3), (7-2), (9-29), (10-2), (13-2), (14-9), (15-2), (16-4), (18-2) и (19-2) выше.

(20-8) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-34), (4-2), (5-5), (6-3), (7-2), (9-29), (10-2), (13-2), (14-10), (15-2), (16-4), (18-5) и (19-2) выше.

(20-9) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-17), (4-2), (6-3), (7-2), (9-29), (10-2), (13-11), (14-10), (15-2), (16-5), (18-5) и (19-2) выше.

(20-10) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-6), (4-3), (5-7), (6-3), (7-2), (9-31), (13-5), (14-3), (15-2), (18-3) и (19-4) выше.

(20-11) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-35), (4-3), (5-7), (6-3), (7-2), (9-31), (13-5), (14-3), (15-2), (18-3) и (19-4) выше.

(20-12) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-7), (4-2), (5-4), (6-1), (7-2), (8-2), (9-3), (10-2), (11-4), (13-2), (14-2), (15-2), (16-4), (18-3) и (19-2) выше.

(20-13) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-28), (4-3), (5-7), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-3) и (19-4) выше.

(20-14) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-11), (4-4), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) и (19-4) выше.

(20-15) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-17), (4-4), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) и (19-4) выше.

(20-16) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-17), (4-6), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) и (19-4) выше.

(20-17) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-11), (4-6), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) и (19-4) выше.

(20-18) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-21), (4-4), (5-7), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-4) и (19-4) выше.

(20-19) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-18), (4-4), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) и (19-4) выше.

(20-20) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-17), (4-5), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) и (19-4) выше.

(20-21) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-16), (4-4), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) и (19-4) выше.

(20-22) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-16), (4-6), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) и (19-4) выше.

(20-23) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-16), (4-5), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) и (19-4) выше.

(20-24) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-31), (4-4), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) и (19-4) выше.

(20-25) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-32), (4-4), (6-3), (7-2), (9-22), (13-5), (15-2), (18-5) и (19-4) выше.

(20-26) Соединение или его соль, которое является комбинацией (1-17), (4-6), (6-3), (7-2), (9-27), (14-3), (18-5) и (19-4) выше.

[0089] Примеры конкретных соединений, включенных в настоящее изобретение, включают соединения или их соли, выбранные из группы, состоящей из:

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола;

2-(4-{{(1R,2S)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола; и

5-(дифторметил)-2-(4-{{(1R,3S)-3-гидроксициклогексил}амино})-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола.

[0090] Аспекты конкретных соединений, включенных в настоящее изобретение, включают соединения и их соли, выбранные из группы, состоящей из:

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола;

2-(4-{{(1R,2S)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)фенола; и

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола.

[0091] Аспекты конкретных соединений, включенных в настоящее изобретение, включают соединения и их соли, выбранные из группы, состоящей из:

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола;

2-(4-{{(1R,2S)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола; и

5-(дифторметил)-2-(4-{{(1R,3S)-3-гидроксициклогексил}амино})-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола.

[0092] Аспекты конкретных соединений, включенных в настоящее изобретение, включают соединения и их соли, выбранные из группы, состоящей из:

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола;

2-(4-{{(1R,2S)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола; и

5-(дифторметил)-2-(4-{{(1R,3S)-3-гидроксициклогексил}амино})-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола.

[0093] Аспекты конкретных соединений, включенных в настоящее изобретение, включают соединения и их соли, выбранные из группы, состоящей из:

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола;

2-(4-{{(1R,2S)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола; и

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}амино})-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола.

[0094] Примеры конкретных соединений, включенных в настоящее изобретение, включают следующие соединения:

моногидрохлорид 2-(4-{{[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}}-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

моногидрохлорид 2-(4-{{[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

моногидрохлорид 2-(4-{{[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола; и

дигидрохлорид 5-(дифторметокси)-2-(4-{{[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]амино}}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола.

[0095] Примеры конкретных соединений, включенных в настоящее изобретение, включают, в одном аспекте, следующие соединения:

моногидрохлорид 2-(4-{{[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

моногидрохлорид 2-(4-{{[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола; и

дигидрохлорид 5-(дифторметокси)-2-(4-{{[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]амино}}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола.

[0096] Соединение формулы (I) может иметь таутомер или геометрический изомер в зависимости от типа заместителя. Хотя соединение формулы (I) или его соль могут быть описаны в настоящем документе только в одной форме изомера, настоящее изобретение также включает изомеры, отличные от этого, а также отдельные изомеры или их смеси.

[0097] Кроме того, соединение формулы (I) или его соль в некоторых случаях может иметь асимметричный центр или осевую хиральность, на основе которой могут существовать энантиомеры (оптические изомеры). Соединение формулы (I) или его соль включает любой выделенный индивидуальный энантиомер, такой как (R) форма и (S) форма, и их смесь (включая рацемическую смесь или не рацемическую смесь). В одном аспекте, энантиомер является «стереохимически чистым». Термин «стереохимически чистый» относится к такой степени чистоты, при которой специалисты в данной области техники могут распознать энантиомер как по существу стереохимически чистый. В другом аспекте, энантиомер представляет собой, например, соединение, имеющее стереохимическую чистоту 90% эи (энантиомерный избыток) или более, 95% эи или более, 98% эи или более или 99% эи или более.

[0098] Настоящее изобретение дополнительно включает фармацевтически приемлемое пролекарство соединения, представленного формулой (I). Фармацевтически приемлемое пролекарство представляет собой соединение, имеющее группу, которую можно превратить, например, в аминогруппу, гидроксигруппу и карбоксильную группу посредством сольволиза или в физиологических условиях. Примеры группы для образования пролекарства включают группы, описанные в *Prog. Med.*, 5, 2157-2161 (1985) или в "*Iyakuhin no Kaihatsu (Pharmaceutical Research and Development)*" (Hirokawa

Publishing Company, 1990), vol. 7, *Bunshi SekkЭИ* (Molecular Design), 163-198.

[0099] Кроме того, соль соединения формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I), которая может образовывать кислотно-аддитивную соль или соль с основанием, в некоторых случаях, в зависимости от тип заместителя. Их конкретные примеры включают кислотно-аддитивную соль с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота, или с органической кислотой, такой как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуоилвинная кислота, лимонная кислота, метансульфоная кислота, этансульфоная кислота, бензолсульфоная кислота, п-толуолсульфоная кислота, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота; соль с неорганическим основанием, таким как натрий, калий, магний, кальций и алюминий, или с органическим основанием, таким как метиламин, этиламин, этаноламин, лизин и орнитин; соль с различными аминокислотами и производными аминокислот, такими как ацетиллейцин; и соль аммония.

[0100] Настоящее изобретение дополнительно включает вещества, имеющие различные гидраты, сольваты и кристаллический полиморфизм соединения формулы (I) и его соли.

[0101] Настоящее изобретение также включает все фармацевтически приемлемые соединения формулы (I) или их соли, которые мечены одним или более радиоактивными или нерадиоактивными изотопами. Примеры подходящих изотопов, используемых для изотопной метки соединения настоящего изобретения, включают такие изотопы, как водород (например,  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ ), углерод (например,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ ), азот (например,  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ ), кислород (например,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ ), фтор (например,  $^{18}\text{F}$ ), хлор (например,  $^{36}\text{Cl}$ ), йод (например,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ ), фосфор (например,  $^{32}\text{P}$ ) и сера (например,  $^{35}\text{S}$ ). Меченое изотопом соединение по изобретению и заявке можно использовать для исследования и подобных по распределению лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Например, для этой цели можно использовать радиоактивные изотопы, такие как тритий ( $^3\text{H}$ ) и углерод 14 ( $^{14}\text{C}$ ), с точки зрения простоты мечения и удобства обнаружения. Замещение более тяжелым изотопом, например, замещение водорода на дейтерий ( $^2\text{H}$ ), в некоторых случаях, имеет терапевтические преимущества за счет улучшения метаболической стабильности (например, увеличения периода полужизни *in vivo*, уменьшения необходимой дозы или уменьшения при взаимодействии лекарственных средств). Замещение позитронно-эмиссионными изотопами (например,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ ) можно использовать в тесте позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для проверки степени занятости рецептора субстратом. Меченое изотопом соединение настоящего изобретения обычно можно получить обычным способом, известным специалисту в данной области техники, или тем же способом получения, что и в Примерах или Примерах получения, с

использованием подходящих реагентов, которые мечены изотопами вместо немеченых реагентов. Например, 2-[4-(4-аминобутоксифталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол (соединение Примера получения 64) подвергают известной [ $^{11}\text{C}$ ] реакции ацетилирования (International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes, Vol. 39, No. 4, pp. 287-290, 1988) для получения соединения Примера 81, в котором атом углерода карбонильной группы замещен на  $^{11}\text{C}$ .

[0102] (Способ получения)

Соединение формулы (I) и его соль можно получить, применяя различные известные методы синтеза, используя его основную структуру или характеристики, основанные на типах заместителей. В зависимости от типа функциональной группы, в методике производства, в некоторых случаях, эффективно заблаговременно, на стадии от сырья до промежуточного продукта, замещать функциональную группу подходящими защитными группами (группой, которая может быть легко превращена в функциональные группы). Примеры такой защитной группы включают защитную группу, описанную в "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (4th edition, 2006) by Wuts (P. G. M. Wuts) and Greene (T. W. Greene), и защитная группа может быть соответствующим образом выбрана и использована в соответствии с этими условиями реакции. В таком способе, желаемое соединение можно получить путем введения защитной группы для проведения реакции, а затем, при необходимости, удаления защитной группы.

[0103] Подобно защитной группе, пролекарство соединения формулы (I) также может быть получено путем введения специальной группы на стадии от сырья к промежуточному продукту или дальнейшего проведения реакции с использованием полученного соединения формулы (I). Реакция может быть проведена с применением способа, известного специалисту в данной области техники, такого как общая эстерификация, амидирование и дегидратация.

[0104] Далее будет описан типовой способ получения соединения формулы (I). Каждый способ получения также может применяться со ссылкой на справочные документы, прилагаемые к описанию. Обратите внимание, что способ получения по настоящему изобретению не ограничивается примерами, описанными ниже.

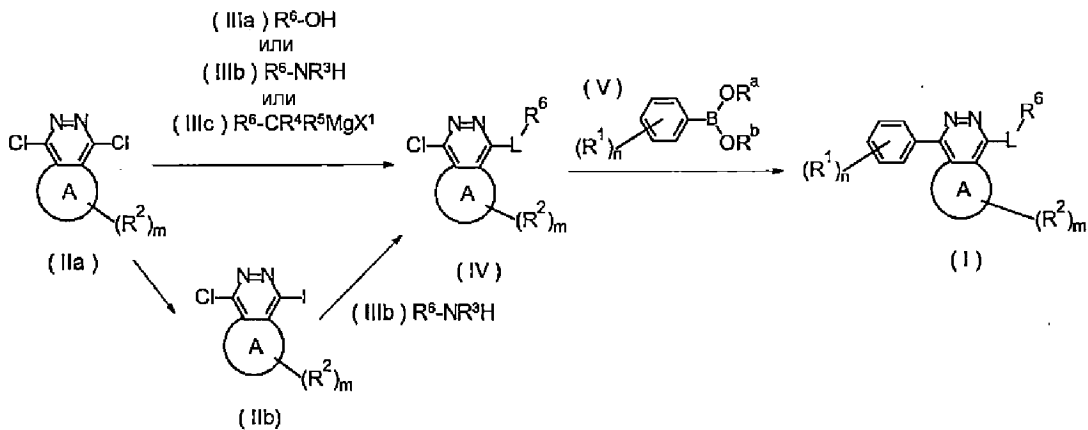
[0105] В настоящем описании иногда используют следующие сокращения.

[0106] CN: циано, COMU: гексафторфосфат ( $\{[(1\text{-циано-2-оксоэтилиден)амино]окси}\}$ -4-морфолинометилен)диметиламмония, ДМФ: N, N-диметилформамид, ДМСО: диметилсульфоксид, ДИПЭА: N, N-диизопропилэтиламин, EDC·HCl: гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида, ГАТУ: гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния, ГОБт: 1-гидроксibenзотриазол, NMP: 1-метилпирролидин-2-он, Me: метил, Оксон (R): пероксимоносульфат калия, Pd-118: [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II), PdCl<sub>2</sub>(dppf): дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: продукт присоединения

дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и дихлорметана,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ : (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он/палладий (3:2),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ : тетраакис(трифенилфосфин)палладий,  $\text{RuPhos Pd G3}$ : метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II),  $\text{SPhos Pd G3}$ : метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II), TBS: трет-бутил(диметил)силил, ТГФ: тетрагидрофуран, Tf: трифторметансульфонил, ТФК: трифторуксусная кислота, XPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил и ОДС: октадецилсилил.

[0107] (Способ получения 1)

[Химическая формула 20]



( $X^1$  представляет собой галоген; и  $R^a$  и  $R^b$  каждый представляет собой H или  $R^a$  и  $R^b$  вместе с остатком бороновой кислоты, к которому  $R^a$  и  $R^b$  присоединены, образуют 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. То же самое применяется дальше.)

[0108] (Стадия 1)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (IIa) с соединениями формул (IIIa) - (IIIc) с получением соединения формулы (IV). Следующие стадии 1-5 могут быть выбраны в зависимости от типа L в качестве линкера.

[0109] (Стадия 1-1)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (IIa) с соединением формулы (IIIa) с получением соединения формулы (IV), в котором L представляет собой -O-. В этой реакции, соединение формулы (IIa) и соединение формулы (IIIa) используют в эквивалентных количествах, или любое из них в избыточном количестве. Их смесь перемешивают в присутствии основания в реакционно-инертном растворителе при охлаждении до нагревания, предпочтительно, при температуре от 0 до 190°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь растворителя включают, но не ограничены ими, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан и хлороформ, пиридин, ацетонитрил, NMP, ДМФ, ДМСО и их смеси. Примеры основания включают, но не ограничены ими, гидрид натрия, трет-бутоксид калия, гидроксид натрия и гидроксид калия. В некоторых случаях, выгодно проводить реакцию в присутствии



катализатора межфазного переноса, такого как хлорид бензилтриметиламмония, бромид тетрабутиламмония и 18-краун-6-эфир, чтобы обеспечить гладкое протекание реакции. Эту реакцию можно также проводить при микроволновом облучении.

[0110] (Стадия 1-2)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (IIa) с соединением формулы (IIIb) с получением соединения формулы (IV), в котором L представляет собой  $-NR^3$ -. В этой реакции, соединение формулы (IIa) и соединение формулы (IIIb) используют в эквивалентных количествах, или любое из них в избыточном количестве. Их смесь перемешивают в реакционно-инертном растворителе или без растворителя при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от 0 до 220°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь растворителя включают, но не ограничены ими, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, спирты, такие как метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол и циклопентанол, воду, пиридин, ацетонитрил, NMP, ДМФ, ДМСО и их смеси. В некоторых случаях выгодно проводить реакцию в присутствии органического основания, такого как триэтиламин и N, N-диизопропилэтиламин, или неорганического основания, такого как гидрид натрия, карбонат калия, карбонат натрия и карбонат цезия, чтобы обеспечить гладкое протекание реакции. Эту реакцию можно также проводить при микроволновом облучении.

[0111] (Стадия 1-3)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (IIa) с соединением формулы (IIIb) с получением соединения формулы (IV), в котором L представляет собой  $-NR^3$ -. В этой реакции, соединение формулы (IIa) и соединение формулы (IIIb) используют в эквивалентных количествах, или любое из них в избыточном количестве. Их смесь перемешивают в присутствии катализатора, лиганда и основания в реакционно-инертном растворителе при охлаждении до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от комнатной до 150°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь растворителя включают, но не ограничены ими, ацетат палладия и  $Pd_2(dba)_3$ . Примеры лиганда включают, но не ограничены ими, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, три-трет-бутилфосфин и XPhos. Примеры основания включают, но не ограничены ими, трикалийфосфат, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, трет-бутоксид натрия и трет-бутоксид калия. Примеры растворителя включают, но не ограничены ими, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол, воду, пиридин, ацетонитрил, NMP, ДМФ, ДМСО и их смеси. Эту реакцию можно также проводить при микроволновом облучении.

[Ссылка]

Journal of the American Chemical Society, 127, pp 4685-4696 (2005)

[0112] (Стадия 1-4)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (IIa) с

соединением формулы (IIIb) с получением соединения формулы (IV), в котором L представляет собой  $-NR^3-$ . Эта стадия состоит из первой фазы превращения соединения формулы (IIa) в соединение формулы (IIb) и второй фазы превращения соединения формулы (IIb) в соединение формулы (IV).

[0113] (Первая фаза)

В этой реакции, соединение формулы (IIa) перемешивают в присутствии йодида металла в иодоводородной кислоте при охлаждении до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от комнатной до  $100^{\circ}C$ , обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь йодида металла включают, но не ограничены ими, йодид натрия и йодид калия.

[0114] (Вторая фаза)

В этой реакции, соединение формулы (IIb) и соединение формулы (IIIb) используют в эквивалентных количествах, или любое из них в избыточном количестве. Их смесь перемешивают в присутствии катализатора и основания, в инертном к реакции растворителе, при охлаждении до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от комнатной до  $190^{\circ}C$ , обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь катализатора включают, но не ограничены ими, йодид меди(I), оксид меди(I), бромид меди(I), хлорид меди(I) и 2-тиофенкарбоксилат меди(I). В некоторых случаях, выгодно проводить реакцию в присутствии лиганда, такого как пролин и этилендиамин, чтобы обеспечить гладкое протекание реакции. Примеры основания включают, но не ограничены ими, трикалийфосфат, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, триэтиламин и N, N-диизопропилэтиламин. Примеры растворителя включают, но не ограничены ими, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, спирты, такие как этанол, 2-пропанол, 1-бутанол и этиленгликоль, воду, пиридин, ацетонитрил, NMP, ДМФ, ДМСО и их смеси. Эту реакцию можно также проводить при микроволновом облучении.

[0115] (Стадия 1-5)

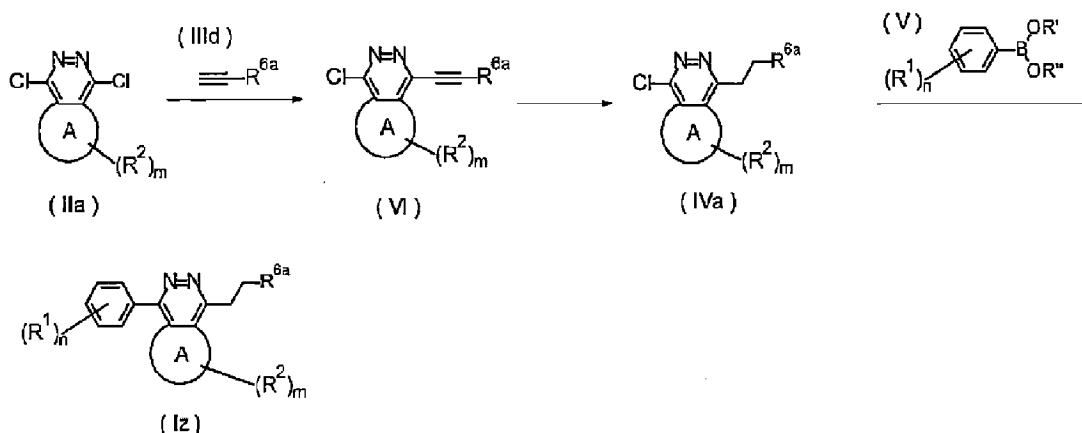
Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (IIa) с соединением формулы (IIIc) с получением соединения формулы (IV), в котором L представляет собой  $-CR^4R^5-$ . В этой реакции, соединение формулы (IIa) и соединение формулы (IIIc) используют в эквивалентных количествах, или любое из них в избыточном количестве. Их смесь перемешивают в присутствии катализатора, в реакционно-инертном растворителе, при охлаждении до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от комнатной до  $150^{\circ}C$ , обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь катализатора включают, но не ограничены ими, йодид меди(I) и ацетилацетонат железа (III). Примеры растворителя включают, но не ограничены ими, простой эфир, такой как диэтиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, воду, пиридин, ацетонитрил, NMP, ДМФ, ДМСО и их смеси. Эту реакцию можно также проводить при микроволновом облучении.

## [0116] (Стадия 2)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (IV) с соединением формулы (V) с получением соединения формулы (I). В этой реакции, соединение формулы (IV) и соединение формулы (V) используют в эквивалентных количествах, или любое из них в избыточном количестве. Их смесь перемешивают в присутствии катализатора или основания, в реакционно-инертном растворителе, при охлаждении до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно от 0 до 150°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь катализатора включают, но не ограничены ими, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, RuPhos Pd G3, SPhos Pd G3 и Pd-118. Примеры основания включают, но не ограничены ими, трикалийфосфат, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, ацетат калия, гидроксид натрия и трет-бутоксид натрия. Примеры растворителя включают, но не ограничены ими, простой эфир, такой как диэтиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, ароматический углеводород, такой как бензол, толуол и ксилол, воду, пиридин, ацетонитрил, NMP, ДМФ, ДМСО и их смеси. Эту реакцию можно также проводить при микроволновом облучении.

## [0117] (Способ получения 2)

[Химическая формула 21]



(R<sup>6a</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub> алкил, замещенный одним-четырьмя одинаковыми или разными R<sup>7</sup>, -C<sub>1-5</sub> алкилен-(C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный одним-четырьмя одинаковыми или разными R<sup>8</sup>) или -C<sub>1-5</sub> алкилен-(4-7-членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним-четырьмя одинаковыми или разными R<sup>9</sup>). То же самое применяется далее.)

[0118] Этот способ получения представляет собой способ получения соединения (Iz) формулы (I), в которой L представляет собой -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-; R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> каждый представляют собой H; R<sup>6</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-(C<sub>1-5</sub> алкил, замещенный одним-четырьмя одинаковыми или разными R<sup>7</sup>), -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub> алкилен-(C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный одним-четырьмя одинаковыми или разными R<sup>8</sup>) или -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub> алкилен-(4-7-членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним-четырьмя одинаковыми или разными R<sup>9</sup>).

## [0119] (Стадия 1)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (IIa) с соединением формулы (III d) с получением соединения формулы (VI). В этой реакции, соединение формулы (IIa) и соединение формулы (III d) используют в эквивалентных количествах, или любое из них в избыточном количестве. Их смесь перемешивают в присутствии катализатора и основания, предпочтительно в присутствии соли меди, в инертном к реакции растворителе, при охлаждении до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно, при комнатной температуре до 150°C, обычно в течение 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь катализатора включают, но не ограничены ими, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. Примеры основания включают, но не ограничены ими, трикалийфосфат, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, трет-бутоксид натрия, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, диизопропиламин и пирролидин. Примеры соли меди включают йодид меди(I). Примеры растворителя включают, но не ограничены ими, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, воду, пиридин, ацетонитрил, NMP, ДМФ, ДМСО и их смеси. Эту реакцию можно также проводить при микроволновом облучении. Необходимо отметить, что эту реакцию можно проводить после того, как соединение формулы (IIa) было превращено в соединение формулы (IIb) посредством реакции первой фазы на стадии 1-4, описанной в Способе получения 1.

[Ссылка]

Chemical Reviews, 107, pp 874-922 (2007)

## [0120] (Стадия 2)

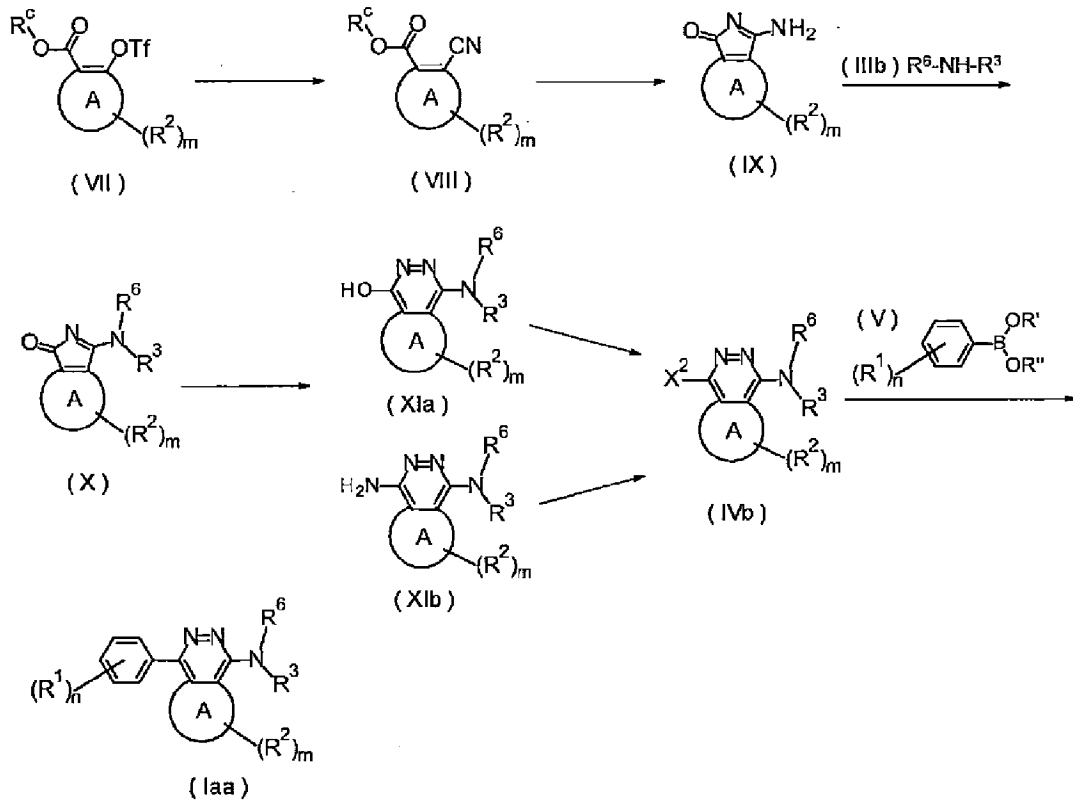
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения формулы (IVa) реакцией восстановления соединения формулы (VI). В этой реакции, соединение формулы (VI) перемешивают в присутствии катализатора в атмосфере водорода, в реакционно-инертном растворителе, при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от комнатной до 50°C, обычно в течение 0,1 часа до 5 дней. Примеры катализатора включают, но не ограничены ими, палладий на угле, гидроксид палладия и оксид платины. Примеры растворителя включают, но не ограничены ими, спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол, воду, этилацетат, уксусную кислоту и их смеси.

## [0121] (Стадия 3)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (IVa) с соединением формулы (V) с получением соединения формулы (Iz) таким же образом, как на стадии 2 Способа получения 1.

## [0122] (Способ получения 3)

[Химическая формула 22]



(R<sup>c</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; и X<sup>2</sup> представляет собой галоген или -OTf. То же самое применяется далее.)

[0123] Этот способ получения представляет собой способ получения соединения (Iaa) формулы (I), в котором L представляет собой -NR<sup>3</sup>.

[0124] (Стадия 1)

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения формулы (VIII) реакцией цианирования соединения формулы (VII). В этой реакции, соединение формулы (VII) и цианид металла используют в эквивалентных количествах, или любое из них в избыточном количестве. Их смесь перемешивают в присутствии катализатора, в реакционно-инертном растворителе, при охлаждении до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от комнатной до 150°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь цианида металла включают, но не ограничены ими, цианид цинка, цианид меди, цианид натрия и цианид калия. Примеры катализатора включают, но не ограничены ими, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. Примеры растворителя включают, но не ограничены ими, простой эфир, такой как диэтиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, ароматический углеводород, такой как бензол, толуол и ксилол, воду, пиридин, ацетонитрил, NMP, ДМФ, ДМСО и их смеси. Эту реакцию можно также проводить при микроволновом облучении.

[0125] (Стадия 2)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (VIII) с аммиаком с получением соединения формулы (IX). В этой реакции, соединение

формулы (VIII) и аммиак перемешивают в реакционно-инертном растворителе при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от 0°C до 100°C, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь растворителя включают, но не ограничены ими, спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол. Эту реакцию можно также проводить при микроволновом облучении.

[0126] (Стадия 3)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (IX) с соединением формулы (IIIb) с получением соединения формулы (X). В этой реакции, соединение формулы (IX) и соединение формулы (IIIb) используют в эквивалентных количествах, или любое из них в избыточном количестве. Их смесь перемешивают в реакционно-инертном растворителе при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от комнатной до 150°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь растворителя включают, но не ограничены ими, простой эфир, такой как диэтиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, спирт, такой как метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол и циклопентанол, воду, пиридин, ацетонитрил, NMP, ДМФ, ДМСО и их смеси. В некоторых случаях выгодно проводить реакцию в присутствии органического основания, такого как триэтиламин и N, N-диизопропилэтиламин, или неорганического основания, такого как карбонат калия, карбонат натрия и карбонат цезия, чтобы обеспечить гладкое протекание реакции. Эту реакцию можно также проводить при микроволновом облучении.

[0127] (Стадия 4)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (X) с моногидратом гидразина с получением соединения формулы (XIa) и/или соединения формулы (XIb). В этой реакции, соединение формулы (X) и моногидрат гидразина используют в эквивалентных количествах, или любое из них в избыточном количестве. Их смесь перемешивают в реакционно-инертном растворителе при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от 0°C до 100°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь растворителя включают, но не ограничены ими, спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол, и ацетонитрил. Эту реакцию можно также проводить при микроволновом облучении.

[0128] (Стадия 5)

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения формулы (IVb) из соединения формулы (XIa) или формулы (XIb). Следующие стадии 1-3 могут быть выбраны в зависимости от типа исходного материала и X<sup>2</sup>.

[0129] (Стадия 5-1)

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения формулы (IVb), в котором X<sup>2</sup> представляет собой -Otf, из соединения формулы (XIa). В этой реакции, соединение формулы (XIa) и трифторметансульфонирующий агент перемешивают в присутствии основания, в реакционно-инертном растворителе, при охлаждении или

нагревании с обратным холодильником, предпочтительно, от 0°C до комнатной температуры, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры трифторметансульфонилирующего агента, используемого здесь, включают, но не ограничены ими, ангидрид трифторметансульфоикислоты и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметансульфонил)метансульфонамид. Примеры основания включают, но не ограничены ими, гидрид натрия, трет-бутоксид калия, гидроксид натрия и гидроксид калия. Примеры растворителя включают, но не ограничены ими, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан и хлороформ, воду, пиридин, ацетонитрил, NMP, ДМФ, ДМСО и их смеси.

[0130] (Стадия 5-2)

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения формулы (IVb), в котором X<sup>2</sup> представляет собой галоген, из соединения формулы (XIa). В этой реакции, соединение формулы (XIa) и галогенирующий агент перемешивают в реакционно-инертном растворителе при охлаждении до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от 0°C до 150°C, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры галогенирующего агента, используемого здесь, включают, но не ограничены ими, оксихлорид фосфора, оксидбромид фосфора и тионилхлорид. Примеры растворителя включают, но не ограничены ими, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан и хлороформ, NMP, ДМФ и их смеси.

[0131] (Стадия 5-3)

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения формулы (IVb), в котором X<sup>2</sup> представляет собой галоген, из соединения формулы (XIb). В этой реакции, соединение формулы (XIb) и диазотирующий агент перемешивают в присутствии галогенида меди, в реакционно-инертном растворителе, при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно, от 0°C до комнатной температуры, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры диазотирующего агента, используемого здесь, включают, но не ограничены ими, нитрит натрия и трет-бутилнитрит. Примеры галогенида меди включают, но не ограничены ими, хлорид меди(I), бромид меди(I) и йодид меди(I). Примеры растворителя включают, но не ограничены ими, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан и хлороформ, ацетонитрил, NMP, ДМФ и их смеси. В некоторых случаях, выгодно проводить реакцию в присутствии галогеноводорода, такого как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота и иодистоводородная кислота, чтобы обеспечить гладкое протекание реакции.

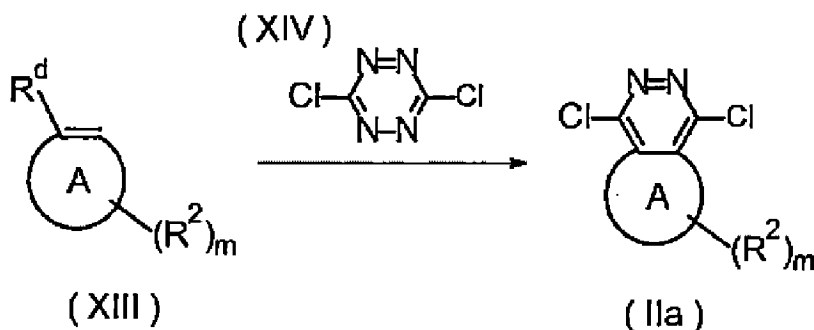
[0132] (Стадия 6)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (IVb) с соединением формулы (V) с получением соединения формулы (Iaa). В этой реакции, соединение формулы (IVb) и соединение формулы (V) используют в эквивалентных количествах, или любое из них в избыточном количестве. Их смесь перемешивают в

присутствии катализатора или основания, в реакционно-инертном растворителе, при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от комнатной до 150°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь катализатора включают, но не ограничены ими, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> и RuPhos Pd G3. Примеры основания включают, но не ограничены ими, трикалийфосфат, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и трет-бутоксид натрия. Примеры растворителя включают, но не ограничены ими, простой эфир, такой как диэтиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, ароматический углеводород, такой как бензол, толуол и ксилол, воду, пиридин, ацетонитрил, NMP, ДМФ, ДМСО и их смеси. Эту реакцию можно также проводить при микроволновом облучении.

[0133] (Синтез сырья 1)

[Химическая формула 23]



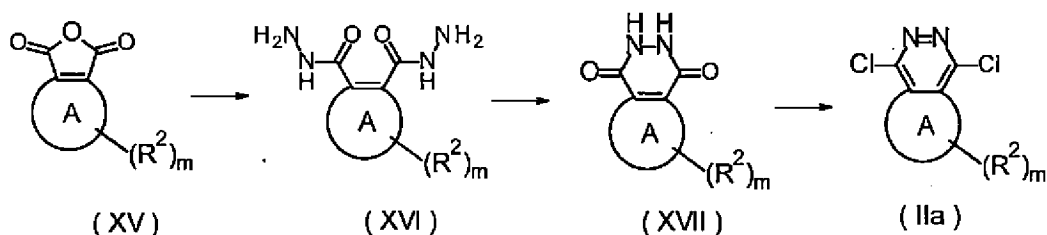
(R<sup>d</sup> представляет собой три(C<sub>1-6</sub> алкил)силилокси группу или пирролидин-1-ильную группу. То же самое применяется далее.)

[0134] Этот способ получения представляет собой способ взаимодействия соединения формулы (XIII) с соединением формулы (XIV) с получением соединения формулы (IIa), в котором кольцо А представляет собой C<sub>5-8</sub> циклоалкенил или 5-11-членный частично ненасыщенный гетероцикл. В реакции в этом способе получения, соединение формулы (XIII) и соединение формулы (XIV) используют в эквивалентных количествах, или любое из них в избыточном количестве. Их смесь перемешивают в реакционно-инертном растворителе при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от комнатной до 150°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры растворителя, используемого в этой реакции, включают, но не ограничены ими, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан и хлороформ, и их смеси.

[0135] (Синтез сырья 2)

[Химическая формула 24]





[0136] Этот способ получения представляет собой способ получения соединения формулы (IIa) из соединения формулы (XV).

[0137] (Стадия 1)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (XV) с моногидратом гидразина с получением соединения формулы (XVI). В этой реакции, смесь моногидрата гидразина в избыточном количестве и соединения формулы (XV) перемешивают без растворителя или в реакционно-инертном растворителе при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от комнатной до 200°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры растворителя, используемого в этой реакции, включают, но не ограничены ими, спирты, такие как этанол, 2-пропанол, 1-бутанол и этиленгликоль, ацетонитрил, ДМФ, NMP, ДМСО и их смеси.

[0138] (Стадия 2)

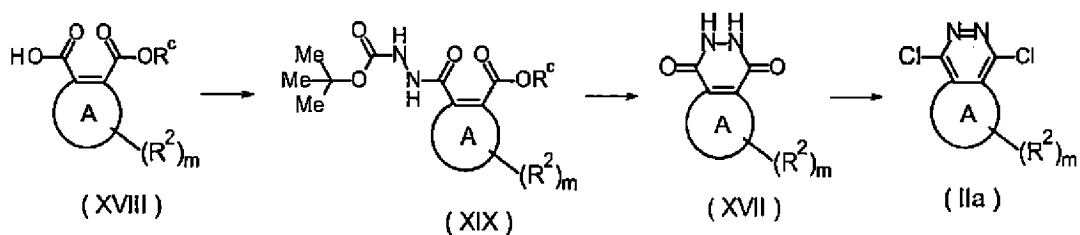
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения формулы (XVII) из соединения формулы (XVI). В этой реакции, соединение формулы (XVI) перемешивают в присутствии кислоты, в реакционно-инертном растворителе, при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от комнатной до 150°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемой здесь кислоты включают, но не ограничены ими, хлористоводородную кислоту, серную кислоту и уксусную кислоту. Примеры растворителя, используемого в этой реакции, включают, но не ограничены ими, спирты, такие как этанол, 2-пропанол, 1-бутанол и этиленгликоль, воду, ацетонитрил, ДМФ, NMP, ДМСО и их смеси.

[0139] (Стадия 3)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (XVII) с хлорирующим агентом с получением соединения формулы (IIa). В этой реакции, смесь хлорирующего агента в избыточном количестве и соединения формулы (XVII) перемешивают при охлаждении и нагревании с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от комнатной до 200°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь хлорирующего агента включают, но не ограничены ими, оксихлорид фосфора и тионилхлорид. В некоторых случаях, полезно добавлять небольшое количество ДМФ, чтобы обеспечить гладкое протекание реакции.

[0140] (Синтез сырья 3)

[Химическая формула 25]



[0141] Этот способ получения представляет собой способ получения соединения формулы (IIa) из соединения формулы (XVIII).

[0142] (Стадия 1)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (XVIII) с трет-бутилкарбазатом с получением соединения формулы (XIX). В этой реакции, соединение формулы (XVIII) и трет-бутилкарбазат используют в эквивалентных количествах, или любое из них в избыточном количестве. Их смесь перемешивают в присутствии конденсирующего агента и основания в реакционно-инертном растворителе при охлаждении до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от комнатной до 150°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого здесь конденсирующего агента включают, но не ограничены ими, ГАТУ, EDC·HCl и COMU. Примеры используемого здесь основания включают, но не ограничены ими, триэтиламин и ДИПЭА. Примеры растворителя, используемого в этой реакции, включают, но не ограничены ими, простые эфиры, такие как ТГФ, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан и хлороформ, ацетонитрил, NMP, ДМФ, ДМСО и их смесь. В некоторых случаях, выгодно проводить реакцию в присутствии HOBT, чтобы обеспечить гладкое протекание реакции.

[0143] (Стадия 2)

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения формулы (XVII) из соединения формулы (XIX). В этой реакции, соединение формулы (XIX) перемешивают в присутствии кислоты, в реакционно-инертном растворителе, при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от комнатной до 150°C, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемой здесь кислоты включают, но не ограничены ими, хлористоводородную кислоту и серную кислоту. Примеры растворителя, используемого в этой реакции, включают, но не ограничены ими, воду, этилацетат и 1,4-диоксан.

[0144] (Стадия 3)

Эта стадия представляет собой стадию взаимодействия соединения формулы (XVII) с хлорирующим агентом для получения соединения формулы (IIa) таким же образом, как на стадии 3 Синтеза сырья 2.

[0145] (Другой способ получения)

Соединение формулы (I), полученное вышеуказанным способом получения, используют в качестве исходного материала и далее подвергают реакции химической модификации, обычно используемой специалистами в данной области техники, такой как

алкилирование, бензилирование, эстерификация, амидирование, ацилирование, сульфонилирование или реакция окисления, реакция защиты и реакция снятия защиты, с получением другого соединения формулы (I).

[0146] Соединение формулы (I) выделяют и очищают в виде свободного соединения, его соли, гидрата, сольвата или вещества, обладающего кристаллическим полиморфизмом. Соль соединения формулы (I) также можно получить, подвергая соединение реакции образования соли обычным способом. Выделение и очистку осуществляют путем применения обычных химических операций, таких как экстракция, фракционная кристаллизация и различные фракционирующие хроматографии. Различные изомеры можно получить, выбрав подходящее исходное соединение, или можно разделить, используя разницу в физико-химических свойствах между изомерами. Например, оптический изомер может быть получен обычным способом оптического разделения рацемической формы (например, фракционной кристаллизацией, дающей диастереомерную соль, с оптически активным основанием или кислотой, хроматографией с использованием хиральной колонки или подобном), или может также производиться из подходящего оптически активного исходного соединения.

[0147] Фармакологическая активность соединения формулы (I) может быть подтверждена следующими тестами. Отметим, что фармакологическая активность может быть подтверждена и известными усовершенствованными тестами.

[0148] Экспериментальный пример 1: Тест на ингибирование продуцирования TNP-1 IL-1 $\beta$

PMA (форболмиристатацетат, SIGMA, P1585) добавляют к клеткам TNP-1 в количестве 50 нг/мл для культивирования клеток в течение 2 дней при 37°C. Культуральную среду заменяют бессывороточной средой RPMI-1640, и туда добавляют соединение с известной концентрацией для культивирования клеток при 37°C в течение 15 минут. LPS (липополисахарид, SIMGA, L2880) и ATP (аденозинтрифосфат, SIGMA, A2383) добавляют так, чтобы конечные концентрации становились 50 нг/мл и 5 мМ, соответственно, с последующим культивированием при 37°C в течение 2 часов. Супернатанты собирают для измерения концентрации IL-1 $\beta$  с помощью ELISA (DuoSet ELISA human IL-1 $\beta$ , R&D Systems, DY201). Концентрации IL-1 $\beta$  строят в зависимости от логарифмических концентраций тестируемых соединений, и значение IC<sub>50</sub> рассчитывают с помощью нелинейного регрессионного анализа сигмовидной модели Emax.

[0149] Результаты показаны в Таблице 1. Подтверждено, что соединения примера ингибируют активацию инфламмосомы NLRP 3 и продуцирование IL-1 $\beta$ .

[0150] [Таблица 1-1]

Таблица 1

Пр	IC <sub>50</sub> (Нм)	Пр	IC <sub>50</sub> (Нм)	Пр	IC <sub>50</sub> (Нм)	Пр	IC <sub>50</sub> (Нм)
1	10	25	4,6	52(2)	27	75	54
2(1)	3,4	26	15	53	15	76	23

2(2)	14	27	4,1	54	21	77	33
3(1)	2,2	28	14	55	36	78	54
3(2)	7,0	29	18	56(1)	7,0	79	4800
4(1)	2,5	30	22	56(2)	36	80	5200
4(2)	15	31	44	57(1)	19	81	33
5	4,7	32	76	57(2)	94	82	28
6	9000	33	100	58	88	83	4,8
7	8500	34	3,9	59	40	84	18
8	210	35	16	60	1600	85	58
9	1300	36	32	61	96	86	11
10	24	37	18	62(1)	6,1	87	6,5
11	16	38	54	62(2)	27	88	1,8
12	58	39	19	63	9,4	89	31
13	15	40	50	64	6,3	90	12
14	7,6	41	40	65	48	91	560
15	2,8	42	37	66(1)	990	92	47
16(1)	1,9	43	8,7	66(2)	180	93	200
16(2)	20	44	6,8	67	13	94	5,1
17	20	45	14	68	11	95	61
18	34	46	11	69	6,5	96	45
19	81	47	16	70	2,1	97	3,4
20	22	48	36	71	150	98	95
21	81	49	22	72(1)	27	99	16
22	69	50	8,2	72(2)	14		
23	17	51	13	73	7,6		
24	74	52(1)	4,1	74	1400		

[0151] [Таблица 1-2]

Таблица 1 (продолжение)

Пр	IC <sub>50</sub> (Нм)	Пр	IC <sub>50</sub> (Нм)	Пр	IC <sub>50</sub> (Нм)	Пр	IC <sub>50</sub> (Нм)
100	4,9	108(2)	3,0	118	4,8	128	3,3
101(1)	2,0	109	1,5	119	6,0	129	86
101(2)	8,6	110	1,4	120	1,0	130	22
102	5,1	111	2,9	121	8,5	131(1)	3,0
103	4,4	112	1,3	122	8,4	131(2)	79
104	3,5	113	1,2	123	47	132	95

105	8,9	114	15	124	0,62	133	1,3
106	4,8	115	11	125	1,5	134	4,6
107	3,6	116	4,4	126	7,1	135	2,9
108(1)	27	117	130	127	5,6	136	2,2

[0152] Экспериментальный пример 2. Тест на ингибирование продуцирования TNF $\alpha$

PMA (форболмиристатацетат, SIGMA, P1585) добавляют к клеткам THP-1 в количестве 50 нг/мл для культивирования клеток в течение 2 дней при 37°C. Культуральную среду заменяют бессывороточной средой RPMI-1640, и туда добавляют соединение с известной концентрацией для культивирования клеток при 37°C в течение 15 минут. LPS (липополисахарид SIGMA, L2880) добавляют так, чтобы каждая конечная концентрация составляла 50 нг/мл, с последующим культивированием при 37°C в течение 2 часов. Супернатанты собирают для измерения концентрации TNF- $\alpha$  с помощью ELISA (DuoSet ELISA human TNF- $\alpha$ , R&D Systems, DY210). Концентрации TNF- $\alpha$  строят в зависимости от логарифмических концентраций тестируемых соединений, и значение IC<sub>50</sub> рассчитывают с помощью нелинейного регрессионного анализа сигмовидной модели Emax.

[0153] Подтверждено, что примеры 1, 2(1), 3(1), 4(1), 5, 70, 73, 83, 88, 99, 111, 124 и 125 представляют собой соединения формулы (I), где каждое имеет значение IC<sub>50</sub> 10 мкМ или более в этом тесте.

[0154] Экспериментальный пример 3: Тест на продуцирование IL-1 $\beta$  в центральной нервной системе крысы

Под анестезией изофлураном, самцам крыс Wistar в возрасте от 10 до 14 недель вводят 12,5 мкг/5 мкл LPS (SIGMA, L2880) в мостомозжечковую цистерну с последующим пероральным введением тестируемого соединения через 2 часа. Еще через час, в мостомозжечковую цистерну вводят 50 мкг/5 мкл триэтиламмониевой соли VzATP(2'(3')-O-(4-бензоилбензоил)аденозин-5'-трифосфата, SIGMA, B6396) и собирают спинномозговую жидкость через 30 минут. Спинномозговую жидкость подвергают вестерн-блоттингу с использованием анти-IL-1 $\beta$  антитела (Millipore, AB1832P) для количественного определения IL-1 $\beta$  p17 и рассчитывают долю ингибирования по сравнению с группой, леченной растворителем.

[0155] Доля ингибирования IL-1 $\beta$  p17 для примеров 1, 2(1), 3(1) и 124, которые представляют собой соединения формулы (I), по отношению к группе, леченной растворителем, показана в следующей таблице. В таблице, «Доза» относится к дозировке тестируемых соединений; Пр1, Пр2(1), Пр3(1) и Пр124 относятся к Примеру 1, Примеру 2(1), Примеру 3(1); и Примеру 124; и «НМ» означает не измеренный случай. Подтверждено, что эти соединения оказывают ингибирующее действие на продуцирование IL-1 $\beta$ .

[0156] [Таблица 2]

Доза	Пр1	Пр2(1)	Пр3(1)	Пр124
0,1 мг/кг	НМ	НМ	НМ	55%
0,3 мг/кг	-12%	81%	75%	49%
1 мг/кг	74%	75%	82%	96%
3 мг/кг	84%	88%	72%	НМ

[0157] Экспериментальный пример 4: Оценка двигательной функции в модели  $\alpha$ -синуклеинового фибрилла-индуцированного нейровоспаления у мышей.

Самцам мышей C57BL/6J вводят 8 мкг  $\alpha$ -синуклеинового фибринозного белка мыши (StressMarq Biosciences Inc., SPR-324) в левое полосатое тело. Через 14-15 недель, тестируемое соединение, суспендированное в 0,5% растворе метилцеллюлозы, вводят перорально один раз в день. Группе отрицательного контроля вводят 0,5% раствор метилцеллюлозы. Через 4 недели от начала введения, двигательную функцию оценивают с помощью теста с подвешенной проволокой. Мышам дают возможность зацепиться горизонтально натянутую проволоку. Когда мыши падают, им снова разрешают зацепиться за проволоку. Эту операцию продолжают в течение 3 минут для регистрации количества падений. В этом тесте подтверждено, что конкретное соединение формулы (I) или его соль оказывают улучшающее действие на двигательные нарушения.

[0158] Экспериментальный пример 5: Тест на продуцирование IL-1 $\beta$  мышами *ex vivo*

Самцам мышей C57BL/6J перорально вводят соединение, суспендированное в 0,5% метилцеллюлозе, в произвольной дозе один или несколько раз, и кровь собирают в произвольное время. LPS добавляют в кровь так, чтобы конечная концентрация составляла 50 нг/мл, с последующим культивированием при 37°C в течение 3 часов. Затем туда добавляют АТФ так, чтобы конечная концентрация стала 5 мМ, с последующим культивированием при 37°C в течение 30 минут. После удаления клеток крови центрифугированием, концентрацию IL-1 $\beta$  измеряют с помощью ELISA (DuoSet ELISA mouse IL-1b, R&D Systems, DY401).

[0159] Экспериментальный пример 6: Тест на фототоксичность *in vitro*

Оценку тестов на фототоксичность *in vitro* проводят на основе ICH S10: Guidelines for Evaluation of Photosafety of Drugs (Notification No. 0521-1) с использованием способа, описанного в OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 432: In vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test, 2019). В этом тесте подтверждено, что соединения Примеров 1, 2(1), 3(1) и 124 не обладают фототоксическим действием.

[0160] Экспериментальный пример 7: Тест на фармакологическую безопасность

Для теста на фармакологическую безопасность проводят оценку ингибирующего эффекта на канала, связанный с геном Ether-a-go-go Related Gene человека (далее называемым hERG). Эффект ингибирования канала hERG оценивают с использованием модифицированного способа, описанного в Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 12, 1, 78-95 (2009). В этом тесте показано, что соединения Примеров 1, 2(1), 3(1)

и 124 имеют значение  $IC_{50}$  10 мкМ или более.

[0161] Исходя из приведенных выше результатов, ожидается, что соединение формулы (I) или его соль будет полезно в качестве высоко безопасного фармацевтического препарата для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний.

[0162] Соединение формулы (I) или его соль, представленное в Таблице 1, демонстрирует ингибирование продуцирования  $\text{IL-1}\beta$  согласно Экспериментальному примеру 1, и соединения Примера 1, Примера 2(1), Примера 3(1) и Примера 124 также демонстрируют ингибирующее действие на продуцирование  $\text{IL-1}\beta$  в центральной нервной системе в Экспериментальном примере 3. Кроме того, конкретное соединение формулы (I) или его соль демонстрирует улучшение двигательной функции на мышинной модели  $\alpha$ -синуклеинопатии, индуцированной  $\alpha$ -синуклеиновыми фибриллами, описанной в Экспериментальном примере 4. На основании приведенных выше результатов, весьма ожидаемо, что соединение формулы (I) или его соль можно использовать для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний, в частности  $\alpha$ -синуклеинопатий, включая болезнь Паркинсона, множественную системную атрофию и деменцию с тельцами Леви.

[0163] Кроме того, результаты Экспериментальных примеров 6 и 7 показывают, что соединения Примера 1, Примера 2(1), Примера 3(1) и Примера 124 не оказывают фототоксическое действие и обладают слабым ингибирующим действием на канал hERG. Судя по приведенным выше результатам, можно с высокой долей вероятности предположить, что соединения Примера 1, Примера 2(1), Примера 3(1) и Примера 124 являются высоко безопасными фармацевтическими препаратами.

[0164] Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений формулы (I) или их соли в качестве активных ингредиентов, может быть получена с использованием эксципиента, обычно используемого в данной области техники, т.е. фармацевтического эксципиента и фармацевтического носителя, с помощью обычно используемого способа.

[0165] Введение может представлять собой либо пероральное введение в виде таблеток, пилюль, капсул, гранул, порошков, растворов и подобных, либо парентеральное введение с помощью инъекций, таких как внутрисуставные, внутривенные и внутримышечные, суппозитории, глазные капли, глазные мази, трансдермальные жидкости, мази, трансдермальные пластыри, трансмукозальные растворы, трансмукозальные пластыри и ингаляционные препараты.

[0166] В качестве твердой композиции для перорального введения используют таблетки, порошки, гранулы и подобные. В такой твердой композиции, один или несколько активных ингредиентов смешаны по меньшей мере с одним инертным эксципиентом. Композиция может содержать инертную добавку, такую как смазывающий агент, разрыхлитель, стабилизатор и солубилизирующий агент согласно обычному способу. При необходимости, таблетки, порошки, гранулы или пилюли могут быть

покрыты сахарной оболочкой или пленкой желудочного или кишечного вещества.

[0167] Жидкая композиция для перорального введения включает фармацевтически приемлемую эмульсию, раствор, суспензию, сироп и эликсирный агент и содержит обычно используемый инертный разбавитель, такой как очищенная вода или этанол. Жидкая композиция может содержать, помимо инертного разбавителя, солюбилизующий агент, смачивающий агент, адъювант, такой как суспендирующий агент, подсластитель, вкусовую добавку, ароматизатор или консервант.

[0168] Инъекция для парентерального введения содержит стерильный водный или не водный раствор, суспензию или эмульсию. Примеры водного растворителя включают дистиллированную воду для инъекций или физиологический раствор. Примеры не водного растворителя включают спирты, такие как этанол. Такая композиция может дополнительно включать изотоник, консервант, смачивающий агент, эмульгатор, диспергатор, стабилизатор или солюбилизующий агент. Эти композиции стерилизуют, например, путем фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии, введения микробицида или облучения. Кроме того, их используют для получения стерильной твердой композиции, и их можно использовать путем растворения или суспендирования в стерильной воде или стерильном растворителе для инъекций перед использованием.

[0169] Лекарственное средство для местного применения включает мазь, пластырь, крем, желе, припарку, спрей, лосьон, глазные капли и глазную мазь. Лекарственное средство для местного применения содержит обычно используемую мазевую основу, лосьонную основу, водную или не водную жидкость, суспензию и эмульсию.

[0170] Трансмукозальный агент, такой как ингаляционный или трансназальный агент, используют в твердой, жидкой или полутвердой форме, и он может быть получен в соответствии с широко известным способом. В дополнение к известному эксципиенту, например, регулятору рН, можно соответствующим образом добавить консервант, поверхностно-активное вещество, смазывающий агент, стабилизатор или загуститель. Введение можно осуществлять с использованием устройства для соответствующей ингаляции или инсуффляции. Например, с использованием известного устройства, такого как дозирующее и вводящее устройство для ингаляции или распылитель, соединение можно вводить отдельно или в виде порошка или составленной смеси, или в виде раствора или суспензии в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Ингалятор сухого порошка или подобный можно использовать для однократного или многократного введения, и можно использовать сухой порошок или капсулы, содержащие порошок. Альтернативно, может быть использован подходящий эжектор, например, форма аэрозольного спрея под давлением с использованием подходящих газов, таких как хлорфторалкан или диоксид углерода.

[0171] В случае обычного перорального введения, подходящая дозировка в день составляет примерно от 0,00 до 100 мг/кг на массу тела, предпочтительно, от 0,1 до 30 мг/кг, и еще более предпочтительно, от 0,1 до 10 мг/кг, которая дается один или два - четыре раза в день. В случае внутривенного введения, подходящая дозировка в день



составляет примерно от 0,0001 до 10 мг/кг на массу тела, которую дают от одного до нескольких раз в день. Кроме того, трансмукозальный агент вводят в дозе примерно от 0,001 до 100 мг/кг на массу тела от одного до нескольких раз в день. Дозировка подбирается соответствующим образом в индивидуальном случае с учетом, например, симптомов, возраста и пола.

[0172] В зависимости от пути введения, дозированной формы, места введения, типов эксципиентов и добавок, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит одно или более соединений формулы (I) или их солей, имеющих активные ингредиенты в диапазоне от 0,01 до 100% массовых, и в одном аспекте, в диапазоне от 0,01 до 50% массовых.

[0173] Соединение формулы (I) может быть использовано в комбинации с разными терапевтическими или профилактическими агентами для заболеваний, при которых считается, что соединение формулы (I) демонстрируют эффективность. Комбинированное применение может представлять собой одновременное введение или последовательное введение отдельно, или введение через желаемый интервал. Препарат для одновременного введения может представлять собой составленный агент или может быть составлен отдельно.

#### ПРИМЕРЫ

[0174] Далее, способы получения соединения формулы (I) будут описаны более подробно со ссылкой на Примеры. Необходимо отметить, что настоящее изобретение не ограничено соединениями, описанными в Примерах ниже. Кроме того, в Примерах получения будет описан способ получения исходных соединений. Способ получения соединения формулы (I) не ограничен только способами получения конкретных Примеров, описанных ниже, и соединение формулы (I) также может быть получено с использованием комбинации способов получения или способа, очевидного для специалиста в данной области техники.

[0175] Необходимо отметить, что температуры начала разложения на кривых ДСК, полученных путем измерения при следующих условиях, описаны в Таблицах Измерение ДСК проводят на DSC Q200-0 (производства TA Instruments), в условиях диапазона температур измерения от 25 до 300°C, скорости повышения температуры 10°C/мин, скорости потока азота 50 мл/мин, с алюминиевой чашкой для проб без крышки. Поскольку температуры начала разложения на кривых ДСК могут варьироваться в большей или меньшей степени в зависимости от условий измерения, значения не следует интерпретировать строго.

[0176] Порошковую рентгеновскую дифракцию измеряют с использованием Empyrean (производства PANalytical) в условиях вакуумной трубки Cu, тока трубки 40 мА, напряжения трубки 45 кВ, ширины шага 0,013°, длины волны 1,5418 Å и угла дифракции измерения (2 $\theta$ ) от 2,5° до 40°, или с использованием SmartLab (производства Rigaku) в условиях вакуумной трубки Cu, тока трубки 200 мА, напряжения трубки 45 кВ, ширина шага 0,005°, длины волны 1,5418 Å и угла дифракции измерения (2 $\theta$ ) от 2,5° до

40°. Необходимо отметить, что для порошковых дифрактограмм, шаг кристаллической решетки или общие паттерны важны для сертификации идентичности кристаллов из-за характера данных, и диапазон ошибок угла дифракции ( $2\theta(^{\circ})$ ) в порошковой дифрактограмме обычно составляет  $\pm 0,2^{\circ}$ . Однако угол дифракции и интенсивность дифракции могут варьироваться в большей или меньшей степени в зависимости от ориентации роста кристаллов, размера частиц и условий измерения, и поэтому значения не следует интерпретировать строго.

[0177] Следующие сокращения иногда используют в Примерах, Примерах получения и Таблицах, как описано ниже:

PEx: Пример получения №, Ex: Пример №, PSyn: Пример получения №, в котором соединение получают тем же способом, Syn: Пример 3, в котором соединение получают тем же способом, Str: химическая структурная формула, DAT: физико-химические данные, ЭИ+: m/z значение в масс-спектрометрии (способ ионизации электрораспылением ЭИ, [M]<sup>+</sup> если не указано иное), ИЭР+: m/z значение в масс-спектрометрии (способ ионизации ИЭР, [M+H]<sup>+</sup> если не указано иное), БАА: m/z значение в масс-спектрометрии (способ ионизации БАА, [M+H]<sup>+</sup> если не указано иное), ХИ: m/z значение в масс-спектрометрии (способ ионизации ХИ, [M+H]<sup>+</sup> если не указано иное), <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  значение (ч/млн) сигналов в <sup>1</sup>H-ЯМР в CDCl<sub>3</sub>, <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  значение (ч/млн) сигнала в <sup>1</sup>H-ЯМР в CDCl<sub>3</sub>, <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  значение (ч/млн) сигнала в <sup>1</sup>H-ЯМР в DMSO-d<sub>6</sub>, <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  значение (ч/млн) сигнала в <sup>1</sup>H-ЯМР в DMSO-d<sub>6</sub>, J: константа сочетания, с: синглет, д: дублет, т: триплет, кв: квартет, дд: дублет дублетов, ш: уширенный (например, ушс), м: мультиплет, ДСК<sup>1</sup>: температура (температура начала разложения), при которой эндотермический пик (точка разложения) наблюдается при измерении ДСК, ДСК<sup>2</sup>: температура (температура начала разложения), при которой эндотермический пик (точка разложения аморфного вещества) наблюдается при измерении ДСК, и  $2\theta$ : угол дифракции пиков при порошковой рентгеновской дифракции.

[0178] В Таблицах, описанных ниже, прочерк (-) в столбцах PSyn и Syn означает, что способ получения описан в скобках в Примерах получения или Примерах.

[0179] Для целей удобства, концентрация моль/л указана как М. Например, 1 М водный раствор гидроксида натрия означает 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия.

[0180] Пример получения 1

Смесь 1,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидрофталазина (10,92 г), моногидрохлорида (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола (16,3 г), ДИПЭА (28 мл) и циклопентанола (55 мл) перемешивают при 160°C в течение 2 дней. После того, как реакционной смеси дадут охладиться до комнатной температуры, туда добавляют воду/насыщенный водный раствор хлорида натрия (1/1) и хлороформ/метанол (9/1) и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют хлороформом/метанолом (9/1), объединяют с органическим слоем и сушат над безводным сульфатом магния. Затем, раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на

силикагеле (хлороформ/этилацетат) с получением (1R,2R)-2-[(4-хлор-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола (8,24 г) в виде твердого вещества.

[0181] Пример получения 2

К смеси 1,4-дихлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазина (1 г) и циклопентанола (5 мл) добавляют моногидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола (1,48 г) и ДИПЭА (1,7 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают при 160°C в течение 44 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют хлороформ и воду и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Органический слой отделяют и сушат над безводным сульфатом натрия и раствор затем концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением смеси (1R,2R)-2-[(1-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола и (1R,2R)-2-[(4-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола (386 мг) в виде твердого вещества.

[0182] Пример получения 3

Смесь 6-бензил-1,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазина (1,145 г), моногидрохлорида (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола (890 мг), ДИПЭА (2,7 мл) и NMP (15 мл) перемешивают при 160°C в течение 24 часов. К реакционной смеси добавляют моногидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола (420 мг) и ДИПЭА (1,3 мл), с последующим перемешиванием при 160°C в течение 20 часов. После того, как реакционной смеси дадут охладиться до комнатной температуры, туда добавляют этилацетат и воду, и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом, объединяют с органическим слоем, промывают водой/насыщенным водным раствором хлорида натрия (1/1) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и затем сушат над безводным сульфатом магния. Раствор концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением (1R,2R)-2-[(6-бензил-1-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола (36,1 мг) в виде твердого вещества из низкополярной фракции и (1R,2R)-2-[(6-бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола (504,8 мг) в виде масла из высокополярной фракции.

[0183] Пример получения 4

К смеси 1,4-дихлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазина (1 г) и циклопентанола (5 мл) добавляют моногидрохлорид (1S,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола (1,48 г) и ДИПЭА (1,68 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при 160°C в течение 12 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, ДИПЭА (1 мл) туда добавляют, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют хлороформ/метанол (9/1) и воду/насыщенный водный раствор хлорида натрия (1/1) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Полученный

органический слой отделяют и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем раствор концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением смеси (774 мг) (1S,2R)-2-[(1-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола и (1S,2R)-2-[(4-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола в виде твердого вещества.

[0184] Пример получения 5

К смеси 1,4-дихлор-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-d]пиридазина (502,7 мг) и циклопентанола (3 мл) добавляют моногидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола (394 мг) и ДИПЭА (0,393 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при 160°C под атмосферой аргона в течение 2 дней. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют хлороформ/метанол (9/1) и насыщенный водный раствор хлорида натрия/воду (1/1) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Органический слой отделяют и концентрируют, и полученный остаток затем очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/этилацетат) с получением (1R,2R)-2-[(4-хлор-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола (57,4 мг) в виде масла.

[0185] Пример получения 42

К смеси 2,3-дигидропиридо[3,4-d]пиридазин-1,4-диона (1 г) и метанола (20 мл) добавляют хлористоводородную кислоту (12 М, 0,6 мл) и оксид платины (100 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре под атмосферой водорода в течение ночи. Метанол (20 мл) и ДМФ (20 мл) добавляют к реакционной смеси, затем перемешивают под атмосферой аргона в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтруют через Целит (R) и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К полученному остатку добавляют толуол, и смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирают с этилацетатом. Твердое вещество собирают фильтрацией и промывают этилацетатом с получением моногидрохлорида 2,3,5,6,7,8-гексагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1,4-диона (1,19 г) в виде твердого вещества.

[0186] Пример получения 43

К смеси моногидрохлорида 2,3,5,6,7,8-гексагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1,4-диона (800 мг) и дихлорметан (16 мл) добавляют ДИПЭА (0,250 мл), бензальдегид (0,500 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (1,1 г), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют хлороформом/метанолом (5/1). Затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния, раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением 6-бензил-2,3,5,6,7,8-гексагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1,4-диона (515 мг) в виде твердого вещества.

[0187] Пример получения 44

Смесь 6-бензил-2,3,5,6,7,8-гексагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1,4-диона (100 мг) и фосфорилхлорида (2 мл) перемешивают при 120°C в течение 2 часов. Затем реакционную

смесь концентрируют при пониженном давлении, туда добавляют толуол и смесь концентрируют при пониженном давлении. Хлороформ (3 мл) добавляют к полученному остатку и туда добавляют ДИПЭА (1 мл) при охлаждении льдом. К реакционной смеси добавляют воду, затем экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния, и раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением 6-бензил-1,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазина (87 мг) в виде масла.

[0188] Пример получения 45

К смеси 1,4-дихлорфталазина (720 мг), 4-гидрокси-1 $\lambda^6$ -тиан-1,1-диона (540 мг) и ТГФ (14 мл) под атмосферой азота добавляют гидрид натрия (55%, дисперсия жидкого парафина, 190 мг) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 минут, затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляют воду и этилацетат, и твердое вещество собирают фильтрацией и промывают водой и этилацетатом с получением 4-[(4-хлорфталазин-1-ил)окси]-1 $\lambda^6$ -тиан-1,1-диона (681 мг) в виде твердого вещества.

[0189] Пример получения 47

К смеси (1R,2R)-2-[(4-хлор-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола (100 мг) и 1,4-диоксана (3,2 мл) добавляют 2-[4-(дифторметокси)-2-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (350 мг), RuPhos Pd G3 (45 мг), карбонат калия (147 мг) и воду (0,64 мл), и смесь перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1,5 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют хлороформ и воду, и органический слой отделяют. Раствор концентрируют, и полученный остаток затем очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением (1R,2R)-2-({4-[4-(дифторметокси)-2-(метоксиметокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил}амино)циклогексан-1-ола (106 мг) в виде твердого вещества.

[0190] Пример получения 48

Под атмосферой аргона, смесь (1R,2R)-2-[(6-бензил-1-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола (34 мг), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (38 мг), RuPhos Pd G3 (3 мг), карбоната калия (38 мг), 1,4-диоксана (1 мл) и воды (0,100 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 130°C в течение 60 минут. Воду и хлороформ добавляют к реакционной смеси, и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют хлороформом, затем объединяют с органическим слоем и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением 2-(6-бензил-4-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (15,6 мг) в виде твердого вещества.

[0191] Пример получения 63

К смеси трет-бутил[4-({4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил}окси)бутил]карбамата (1,38 г), дихлорметана (14 мл) и триэтиламина (1,21 мл) добавляют уксусный ангидрид (0,330 мл) и 4-диметиламинопиридин (71 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют этилацетатом. Затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния, раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) и полученное твердое вещество затем промывают гексаном/этилацетатом (4/1) с получением 2-(4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутокси}фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенилацетата (1,24 г) в виде твердого вещества.

[0192] Пример получения 64

К смеси 2-(4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутокси}фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенилацетата (1,24 г) и дихлорметана (13 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1,83 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют 1 М водный раствор гидроксида натрия и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, затем экстрагируют хлороформом. Затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния, раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол/аммиачная вода). Полученный остаток смешивают с хлороформом и метанолом и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор концентрируют при пониженном давлении, и полученное твердое вещество промывают гексаном/этилацетатом (4/1) с получением 2-[4-(4-аминобутокси)фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола (607 мг) в виде твердого вещества.

[0193] Пример получения 65

Смесь 2-[4-(4-аминобутокси)фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола (403 мг), ацетилхлорида (0,075 мл), ДИПЭА (0,495 мл) и дихлорметана (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Ацетилхлорид (0,075 мл) добавляют к реакционной смеси, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. ДИПЭА (0,495 мл) и ацетилхлорид (0,075 мл) добавляют к реакционной смеси, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Ацетилхлорид (0,075 мл) добавляют к реакционной смеси, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 4 дней. К реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем сушат над безводным сульфатом магния и раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением 2-[4-(4-ацетамидобутокси)фталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенилацетата (401 мг) в виде твердого вещества.

[0194] Пример получения 67

К смеси 1-хлор-4-йод-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиридазина (500 мг), (2R)-бут-

3-ин-2-ола (0,150 мл) и ТГФ (8 мл) под атмосферой аргона добавляют  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (126 мг), йодид меди(I) (17 мг) и диизопропиламин (0,755 мл) при охлаждении льдом, и смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 5 часов. Воду и насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляют к реакционной смеси, затем экстрагируют хлороформом. Водный слой экстрагируют хлороформом, объединяют с органическим слоем и сушат над безводным сульфатом магния. Затем раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением (2R)-4-(4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиридазин-1-ил)бут-3-ин-2-ола (267 мг) в виде масла.

[0195] Пример получения 69

К смеси (2R)-4-(4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиридазин-1-ил)бут-3-ин-2-ола (267 мг) и этанола (6 мл) добавляют оксид платины (67 мг) и смесь перемешивают при комнатной температуре под атмосферой водорода в течение 1,5 часов. Целит (R) добавляют к реакционной смеси, затем перемешивают, смесь затем фильтруют через Целит (R) и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением (2R)-4-(4-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиридазин-1-ил)бутан-2-ола (260 мг) в виде масла.

[0196] Пример получения 70

Под атмосферой аргона, смесь 1,4-дихлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиридазина (1,50 г), йодида натрия (3,1 г) и 57% йодистоводородной кислоты (9 мл) перемешивают при микроволновом облучении при  $100^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, туда добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем сушат над безводным сульфатом магния. Раствор концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением 1-хлор-4-йод-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиридазина (1,9 г) в виде твердого вещества.

[0197] Пример получения 72

Под атмосферой аргона, смесь 1,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидрофталазина (100 мг), моногидрохлорида (3-аминобицикло[1,1,1]пентан-1-ил)метанола (95 мг), ацетата палладия (22 мг), (+/-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (90 мг), карбоната цезия (385 мг) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивают при  $100^\circ\text{C}$  в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтруют через Целит (R), и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением {3-[(4-хлор-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)амино]бицикло[1,1,1]пентан-1-ил}метанола (46,2 мг) в виде твердого вещества.

[0198] Пример получения 73

К смеси трет-бутил[(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)окси]ди(метил)силана (1,42 г) и толуола (20 мл) добавляют 3,6-дихлор-1,2,4,5-тетразин (1 г) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 часов и при  $120^\circ\text{C}$  в

течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением 1,4-дихлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазина (1,08 г) в виде твердого вещества.

[0199] Пример получения 74

К смеси (11,67 г) трет-бутилди(метил)[(2,3,6,7-тетрагидрооксепин-4-ил)окси]силана и трет-бутилди(метил)[(2,5,6,7-тетрагидрооксепин-4-ил)окси]силана под атмосферой аргона добавляют толуол (121 мл) и 3,6-дихлор-1,2,4,5-тетразин (6,61 г), смесь перемешивают при 120°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем фильтруют с применением метанола и хлороформа. Раствор концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/этилацетат) с получением 1,4-дихлор-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-d]пиридазина (502,7 мг) в виде твердого вещества.

[0200] Пример получения 76

К смеси 2-амино-5-циклопропилфенола (3,50 г) и этанола (50 мл) добавляют хлористоводородную кислоту (12 M, 15,8 мл) при -15°C, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 10 минут. Амилнитрит (9,6 мл) добавляют к реакционной смеси при -15°C, с последующим перемешиванием при той же температуре в течение 30 минут, и смесь йодида калия (50,6 г) и воды (50 мл) затем добавляют по каплям при -15°C. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 20 часов. Этилацетат добавляют к реакционной смеси, и органический слой отделяют. Органический слой промывают насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. Раствор концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением 5-циклопропил-2-йодфенола (5 г) в виде масла.

[0201] Пример получения 77

К смеси 1-бром-4-(дифторметокси)-2-(метоксиметокси)бензола (920 мг) и 1,4-диоксана (9,2 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (1,24 г), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (238 мг) и ацетат калия (957 мг), и смесь перемешивают при 100°C в течение 3 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют PdCl<sub>2</sub>(dppf) (238 мг) и смесь перемешивают при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (620 мг) и смесь перемешивают при 100°C в течение 3 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют гексан и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтруют через Целит (R) и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-[4-(дифторметокси)-2-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,98 г) в виде масла.

[0202] Пример получения 81



К смеси 4-бром-3-гидроксibenзальдегида (2,86 г) и дихлорметана (30 мл) добавляют ДИПЭА (2,93 мл) и хлорметилметиловый эфир (1,19 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляют воду, и органический слой отделяют и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением 4-бром-3-(метоксиметокси)бензальдегида (1,35 г) в виде масла.

[0203] Пример получения 83

К смеси 4-бром-3-(метоксиметокси)бензальдегида (1,35 г) и дихлорметана (20 мл) добавляют фторид диэтиламиносеры (2,2 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа, затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 часов. Реакционную смесь добавляют к смеси ледяной воды, гидрокарбоната натрия и хлороформа и перемешивают. Органический слой отделяют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением 1-бром-4-(дифторметил)-2-(метоксиметокси)бензола (1,3 г) в виде масла.

[0204] Пример получения 84

К смеси карбоната калия (1,65 г) и ДМФ (7,4 мл) добавляют по каплям смесь 4-бром-3-(метоксиметокси)фенола (1,86 г), ацетата хлорди(фтор)натрия (2,43 г) и ДМФ (11 мл) при 95°C в течение более 1 часа, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 15 минут. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют карбонат калия (1,65 г) и ацетат хлорди(фтор)натрия (2,43 г), и смесь перемешивают при 95°C в течение 1 часа. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют этилацетат и воду, и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом и объединенный органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и затем сушат над безводным сульфатом натрия. Раствор концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением 1-бром-4-(дифторметокси)-2-(метоксиметокси)бензола (920 мг) в виде масла.

[0205] Пример получения 85

Под атмосферой аргона, смесь 1-хлор-4-йод-5,6,7,8-тетрагидрофталазина (500 мг), (1R,2R)-2-амино-1-метилциклогексан-1-ола (270 мг), йодида меди(I) (30 мг), фосфата калия (725 мг), этиленгликоля (0,100 мл) и 1-пропанола (5 мл) перемешивают при 90°C в течение 24 часов. После того, как реакционной смеси дадут охладиться до комнатной температуры, туда добавляют хлороформ и насыщенный водный раствор хлорида аммония и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют хлороформом, объединяют с органическим слоем и сушат над безводным сульфатом магния. Затем, раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением (1R,2R)-2-

[(4-хлор-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)амино]-1-метилциклогексан-1-ола (292 мг) в виде твердого вещества.

[0206] Пример получения 86

Под атмосферой аргона, смесь этил 1-бензил-5-[(трифторметансульфонил)окси]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилата (3,37 г), цианида цинка (1,5 г), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,2 г) и ДМФ (42 мл) перемешивают при 100°C в течение 1,5 часов. После того, как ей дают охладиться до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляют воду и этилацетат и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом, затем объединяют с органическим слоем, промывают водой/насыщенным водным раствором хлорида натрия (1/1) и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением этил 1-бензил-5-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилата (2,04 г) в виде масла.

[0207] Пример получения 87

Под атмосферой аргона, смесь 5-[(трифторметансульфонил)окси]-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-карбоксилатэтила (7,4 г), цианида цинка (4,3 г), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,8 г) и ДМФ (74 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, с последующим добавлением этилацетата и воды, и фильтруют через Целит (R). Два слоя отделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой промывают водой/насыщенным водным раствором хлорида натрия (1/1) и сушат над безводным сульфатом натрия. Раствор концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением этил-5-циано-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-карбоксилата (4 г) в виде масла.

[0208] Пример получения 88

Смесь этил-1-бензил-5-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилата (930 мг) и аммиака (7М раствор в метаноле, 8 мл) перемешивают при охлаждении льдом в течение 6 часов. Реакционную смесь оставляют выстаиваться в холодильнике в течение 18 часов, затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 3-амино-5-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (828 мг) в виде твердого вещества.

[0209] Пример получения 89

При охлаждении льдом, аммиак (7М раствор в метаноле, 44 мл) добавляют к этил-5-циано-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-карбоксилату (4 г) и смесь перемешивают при 0°C в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 3-амино-6,7-дигидропирано[3,4-с]пиррол-1(4Н)-он (3,261 г) в виде твердого вещества.

[0210] Пример получения 90

Смесь 3-амино-5-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (825 мг), моногидрохлорида (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола (530 мг), ДИПЭА (0,7 мл) и ацетонитрила (20 мл) перемешивают при 70°C в течение 19 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением 5-бензил-3-[[1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (1,12 г) в виде твердого вещества.

[0211] Пример получения 91

Смесь 3-амино-6,7-дигидропирано[3,4-с]пиррол-1(4H)-она (3,26 г), моногидрохлорида (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола (3,4 г), ДИПЭА (5,5 мл) и ацетонитрила (70 мл) перемешивают при 70°C в течение 18 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением 3-[[1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-6,7-дигидропирано[3,4-с]пиррол-1(4H)-она (5,63 г) в виде твердого вещества.

[0212] Пример получения 92

Моногидрат гидразина (0,16 мл) добавляют к смеси 5-бензил-3-[[1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она (560 мг) и этанола (10 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. Затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением 6-бензил-4-[[1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ола (201 мг) в виде твердого вещества.

[0213] Пример получения 93

Гидрид натрия (55%, дисперсия в жидком парафине, 12 мг) добавляют к смеси 6-бензил-4-[[1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ола (90 мг) и ТГФ (3 мл) под атмосферой аргона при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 20 минут. К реакционной смеси добавляют 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметансульфонил)метансульфонамид (108 мг) и смесь перемешивают при охлаждении льдом в течение 1 часа. Воду и хлороформ добавляют к реакционной смеси, и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют хлороформом, затем объединяют с органическим слоем и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, затем хлороформ/этилацетат) с получением трифторметансульфоната 6-бензил-4-[[1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ола (40 мг) в виде твердого вещества.

[0214] Пример получения 94

К смеси трет-бутил-(3R)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2 г) и дихлорметана (5 мл) добавляют гидроксид натрия (0,596 г) и хлорид бензилтриэтиламмония (0,922 г), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют 1,4-дихлорфалазин (2,37 г), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Воду и дихлорметан добавляют к реакционной смеси, органический слой отделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенный органический слой промывают водой и затем сушат над безводным сульфатом натрия, и раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-(3R)-3-[(4-хлорфалазин-1-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (0,960 г) в виде твердого вещества.

[0215] Пример получения 96

К смеси трет-бутил-(3R)-3-[(4-хлорфалазин-1-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (960 мг) и дихлорметана (10 мл) добавляют раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 М, 10 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, полученное твердое вещество растирают с диэтиловым эфиром. Твердое вещество собирают фильтрацией с получением моногидрохлорида 1-хлор-4-[[{(3R)-пиперидин-3-ил}окси]фалазина (850 мг) в виде твердого вещества.

[0216] Пример получения 97

Триэтиламин (0,26 мл) добавляют к смеси моногидрохлорида 1-хлор-4-[[{(3R)-пиперидин-3-ил}окси]фалазина (100 мг) и дихлорметана (2 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Туда добавляют ацетилхлорид (0,04 мл) и смесь перемешивают при той же температуре в течение 2 часов. Воду и этилацетат добавляют к реакционной смеси, органический слой отделяют и водный слой затем экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия, и раствор затем концентрируют при пониженном давлении (обозначают как смесь А). Триэтиламин (0,70 мл) добавляют к смеси моногидрохлорида 1-хлор-4-[[{(3R)-пиперидин-3-ил}окси]фалазина (300 мг) и дихлорметана (10 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Туда добавляют ацетилхлорид (0,10 мл) и смесь перемешивают при той же температуре в течение 2 часов. Воду и этилацетат добавляют к реакционной смеси, органический слой отделяют и водный слой затем экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия, и раствор затем концентрируют при пониженном давлении (обозначают как смесь В). Смесь А объединяют со смесью В и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением 1-[(3R)-3-[(4-хлорфалазин-1-ил)окси]пиперидин-1-ил]этан-1-она (280 мг).

[0217] Пример получения 98

К смеси оксепан-4-она (5 г) и диэтилового эфира (50 мл) добавляют триэтиламин (6,3 мл) при охлаждении льдом, затем трифторметансульфонат трет-бутилди(метил)силила (12,3 мл) и смесь перемешивают при той же температуре в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляют триэтиламин (1,4 мл), затем перемешивают при охлаждении льдом в течение 1,5 часов. Гексан и воду добавляют к реакционной смеси и органический слой отделяют. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. Раствор концентрируют с получением смеси (11,7 г) трет-бутилди(метил)[(2,3,6,7-тетрагидрооксепин-4-ил)окси]силана и трет-бутилди(метил)[(2,5,6,7-тетрагидрооксепин-4-ил)окси]силана в виде масла.

[0218] Пример получения 99

Моногидрат гидразина (0,300 мл) добавляют к смеси 3-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-6,7-дигидропирано[3,4-с]пиррол-1(4H)-она (500 мг) и 2-пропанола (20 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов. Затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением (1R,2R)-2-[(1-амино-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола (200 мг) в виде твердого вещества.

[0219] Пример получения 100

Под атмосферой аргона, нитрит натрия (80 мг) добавляют к смеси (1R,2R)-2-[(1-амино-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола (198 мг), хлорида меди(I) (75 мг) и хлористоводородной кислоты (12 M, 2,5 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляют дихлорметан (10 мл), воду и триэтиламин (4,2 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают. Реакционную смесь фильтруют через Целит (R) и промывают дихлорметаном/метанолом (10/1). Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенный органический слой сушат над безводным сульфатом магния, и раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением (1R,2R)-2-[(1-хлор-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола (170 мг) в виде твердого вещества.

[0220] Пример получения 101

Смесь 2-(6-бензил-4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (131,6 мг), 10% палладия на угле (51% влажный, 84,5 мг) и метанола (3 мл) перемешивают под атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 4 часов. Хлороформ добавляют к реакционной смеси, затем фильтруют через Целит (R) и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (89,3 мг) в виде твердого вещества.

## [0221] Пример получения 102

К смеси циклобутанона (0,640 г) и дихлорметана (25 мл) добавляют трет-бутил[(3R)-пиперидин-3-ил]карбамат (1,524 г) и триацетоксиборгидрид натрия (2,416 г) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, затем экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол) с получением трет-бутил[(3R)-1-циклобутилпиперидин-3-ил]карбамата (1,940 г) в виде твердого вещества.

## [0222] Пример получения 103

К смеси трет-бутил[(3R)-1-циклобутилпиперидин-3-ил]карбамата (225 мг) и дихлорметана (1,8 мл) добавляют раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 М, 1,8 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением дигидрохлорида (3R)-1-циклобутилпиперидин-3-амина (250 мг) в виде твердого вещества.

## [0223] Пример получения 104

К смеси (393 мг) (1R,2R)-N<sup>1</sup>-(1-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)циклогексан-1,2-диамина и (1R,2R)-N<sup>1</sup>-(4-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)циклогексан-1,2-диамина добавляют дихлорметан (14 мл), триэтиламин (0,23 мл) и ди-трет-бутилкарбонат (0,34 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов. К реакционной смеси добавляют воду, затем экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением смеси (352 мг) трет-бутил{(1R,2R)-2-[(1-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексил}карбамата и трет-бутил{(1R,2R)-2-[(4-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексил}карбамата в виде твердого вещества.

## [0224] Пример получения 105

К смеси 1,4-дихлор-6-(трифенилметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиридазина (1,569 г) и дихлорметана (18 мл) добавляют раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 М, 6 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 18,5 часов. Реакционную смесь фильтруют, и твердое вещество собирают фильтрацией, промывают диэтиловым эфиром и затем сушат под пониженным давлением с получением моногидрохлорида 1,4-дихлор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиридазина (770 мг).

## [0225] Пример получения 106

К смеси моногидрохлорида 1,4-дихлор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиридазина (765 мг) и дихлорметана (23 мл) добавляют триэтиламин (1,4 мл) и ди-трет-

бутилдикарбонат (1,2 мл) при перемешивании при охлаждении льдом, и смесь перемешивают в течение 17 часов, при этом температура естественным образом поднимается до комнатной температуры. Воду выливают в реакционную смесь, затем экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирают с диэтиловым эфиром. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и сушат под пониженным давлением с получением трет-бутил-1,4-дихлор-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-d]пиридазин-6-карбоксилата (788 мг) в виде твердого вещества. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-1,4-дихлор-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-d]пиридазин-6-карбоксилата (142 мг) в виде твердого вещества.

[0226] Пример получения 114

Смесь 1,4-дихлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазина (700 мг) и трет-бутил-(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (1,4 г) перемешивают при 120°C в течение 24 часов. После того, как ей дают охладиться до комнатной температуры, смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением смеси (481 мг) трет-бутил-(3R)-3-[(1-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-(3R)-3-[(4-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества.

[0227] Пример получения 116

Смесь 1,4-дихлор-5,7-дигидро-тиено[3,4-d]пиридазина (384 мг), (1R,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола (426 мг), ДИПЭА (0,77 мл) и циклопентанола (7,4 мл) перемешивают при 145-155°C под атмосферой аргона в течение 18,5 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют воду и насыщенный водный раствор хлорида натрия, затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением (1R,2R)-2-[(4-хлор-5,7-дигидро-тиено[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола (236 мг) в виде твердого вещества.

[0228] Пример получения 120

Смесь 1,4-дихлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиридазина (500 мг), моногидрохлорида (1S,3R)-3-аминоциклогексан-1-ола (795 мг), ДИПЭА (1,8 мл) и циклопентанола (5 мл) перемешивают при 120-130°C в течение 22 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, затем этилацетат/метанол) с получением (1S,3R)-3-[(4-хлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола (556 мг) в виде твердого

вещества.

[0229] Пример получения 122

Смесь 2,3,5,7-тетрагидротиено[3,4-d]пиридазин-1,4-диона (78 мг) и оксихлорида фосфора (1 мл) перемешивают при 98-100°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем выливают в ледяную воду и тщательно промывают ледяной водой и дихлорметаном. Смесь доводят до pH примерно 8 добавлением по каплям насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия при перемешивании при комнатной температуре, и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением 1,4-дихлор-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиридазина (92 мг) в виде твердого вещества.

[0230] Пример получения 128

Смесь (478 мг) трет-бутил-(3R)-3-[(1-хлор-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-(3R)-3-[(4-хлор-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата и смесь 2-[4-(дифторметокси)-2-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (680 мг), RuPhos Pd G3 (163 мг), карбоната калия (450 мг), 1,4-диоксана (10 мл) и воды (2 мл) перемешивают при 100°C в течение 4 часов. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры и затем туда добавляют воду, затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем сушат над безводным сульфатом магния. Затем раствор концентрируют при пониженном давлении, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-(3R)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(метоксиметокси)фенил]-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг) и трет-бутил-(3R)-3-({4-[4-(дифторметокси)-2-(метоксиметокси)фенил]-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг), каждый в виде твердого вещества.

[0231] Пример получения 134

Под атмосферой аргона, смесь (1S,3R)-3-[(4-хлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола (155 мг), 2-[4-(дифторметил)-2-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (361 мг), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (94 мг), карбоната калия (159 мг), 1,4-диоксана (6 мл) и воды (1,4 мл) перемешивают при 90-110°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду и затем фильтруют через Целит (R) и фильтрат экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, затем этилацетат/метанол) с получением (1S,3R)-3-({4-[4-(дифторметил)-2-(метоксиметокси)фенил]-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиридазин-1-ил}амино)циклогексан-1-ола (128 мг) в виде твердого



вещества.

[0232] Пример получения 144

Той же реакцией, как в Примере получения 74, 1,4-дихлор-5,7,8,9-тетрагидрооксепино[3,4-d]пиридазин получают в виде твердого побочного продукта.

[0233] Пример получения 152

К смеси 4-{{(1R,2S)-2-{{трет-бутилди(метил)силил}окси}циклогексил]амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ола (261 мг), 2,6-лутидина (0,16 мл) и дихлорметана (6 мл) добавляют трифторметансульфоновый ангидрид (0,17 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1,5 часов. Дихлорметан и воду добавляют к реакционной смеси, затем перемешивают и два слоя отделяют. Водный слой экстрагируют дихлорметаном, и объединенный органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Раствор концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением трифторметансульфоната 4-{{(1R,2S)-2-{{трет-бутилди(метил)силил}окси}циклогексил]амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ола (311 мг) в виде твердого вещества.

[0234] Пример получения 154

Затем трифторметансульфоновый ангидрид (14,1 мл) добавляют по каплям к смеси этил-5,5-диметил-4-оксотиолан-3-карбоксилата (16,169 г), ДИПЭА (15,3 мл) и дихлорметана (80 мл) под атмосферой аргона при перемешивании при -30°C, реакционную смесь перемешивают при -45 - -15°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляют воду, и температуру повышают до комнатной температуры. Затем, смесь экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением этил-5,5-диметил-4-[(трифторметансульфонил)окси]-2,5-дигидротиофен-3-карбоксилата (17,559 г) в виде масла.

[0235] Пример получения 159

К смеси моногидрохлорида (1S,2R)-2-аминоциклогексан-1-ола (608 мг), дихлорметана (8 мл) и 2,6-лутидина (1,1 мл) добавляют трифторметансульфонат трет-бутилдиметилсилила (1,2 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 3 часов. К полученной смеси добавляют 2,6-лутидин (0,16 мл) и трифторметансульфонат трет-бутилдиметилсилила (0,3 мл) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при той же температуре в течение 20 часов. К реакционной смеси добавляют дихлорметан и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, затем перемешивают и два слоя отделяют. Водный слой экстрагируют дихлорметаном, и объединенный органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Раствор концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением (1R,2S)-2-{{трет-

бутилди(метил)силил]окси}циклогексан-1-амин (445 мг) в виде масла.

[0236] Пример получения 160

К смеси трет-бутил-(3R)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(метоксиметокси)фенил]-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг) и метанола (3 мл) добавляют хлористоводородную кислоту (12 М, 0,5 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают при 60°C в течение 1 часа. После того, как ей дают охладиться до комнатной температуры, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. К полученному остатку добавляют хлороформ/метанол (9/1) и основной силикагель, и смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (основной диоксид кремния, хлороформ/метанол) с получением 5-(дифторметокси)-2-(4-{{(3R)-пиперидин-3-ил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола (102 мг) в виде твердого вещества.

[0237] Пример получения 162

Смесь (1R,2R)-2-[(1-хлор-5,7,8,9-тетрагидрооксепино[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола и (1R,2R)-2-[(4-хлор-5,7,8,9-тетрагидрооксепино[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола (113 мг) очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка ОДС, 0,1% муравьиная кислота/метанол) с получением (1R,2R)-2-[(1-хлор-5,7,8,9-тетрагидрооксепино[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола (62,4 мг) в виде масла.

[0238] Пример получения 163

К смеси дигидрохлорида 1-хлор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-амин (110 мг) и ДМФ (6 мл) добавляют карбонат калия (197,99 мг) и метилйодид (58,10 мг) при 25°C и смесь перемешивают при той же температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь добавляют в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением 1-хлор-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-амин (110 мг) в виде масла.

[0239] Пример получения 164

К смеси 3-циклопропилфенола (20 г) и хлороформа (200 мл) добавляют N-бромсукцинимид (23,88 г) при 0°C и смесь перемешивают при 15°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением 2-бром-5-циклопропилфенола (7,7 г) в виде масла.

[0240] Пример получения 165

Смесь 2,5-дигидротиофен-3,4-дикарбогидразида (127 мг) и 10% серной кислоты (8 мл) перемешивают при 115-120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем фильтруют. Твердое вещество собирают фильтрацией, промывают водой и сушат с получением 2,3,5,7-тетрагидротиено[3,4-d]пиридазин-1,4-

диона (94 мг) в виде твердого вещества.

[0241] Пример получения 166

Смесь 4,6-дигидро-1Н,3Н-тиено[3,4-с]фуран-1,3-диона (308 мг), моногидрата гидразина (0,96 мл) и 2-пропанола (20 мл) перемешивают при 100°C в течение 14,5 часов при нагревании при температуре кипения с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Твердое вещество собирают фильтрацией, промывают 2-пропанолом и сушат с получением 2,5-дигидротиофен-3,4-дикарбогидразида (246 мг) в виде твердого вещества.

[0242] Пример получения 167

Смесь трет-бутил-2-[4-(этоксикарбонил)-2,2-диметил-2,5-дигидротиофен-3-карбонил]гидразин-1-карбоксилата (6,259 г), раствора гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 М, 9,1 мл) и этилацетата (90 мл) перемешивают при 60-67°C в течение 19 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Твердое вещество собирают фильтрацией, промывают этилацетатом и сушат с получением 5,5-диметил-2,3,5,7-тетрагидротиено[3,4-d]пиридазин-1,4-диона (2,717 г) в виде твердого вещества.

[0243] Пример получения 168

Смесь 4-(этоксикарбонил)-2,2-диметил-2,5-дигидротиофен-3-карбоксилата (5,095 г), трет-бутилкарбазата (3,509 г), ГАТУ (10,095 г), ДИПЭА (7,73 мл) и ДМФ (110 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 часов. К реакционной смеси добавляют воду, затем экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-2-[4-(этоксикарбонил)-2,2-диметил-2,5-дигидротиофен-3-карбонил]гидразин-1-карбоксилата (6,259 г) в виде масла.

[0244] Пример получения 169

Под атмосферой аргона, смесь этил-5,5-диметил-4-[[трифторметансульфонил]окси]-2,5-дигидротиофен-3-карбоксилата (15,556 г), формиата натрия (9,493 г), уксусного ангидрида (8,8 мл), ДИПЭА (16,3 мл), хлорида лития (5,917 г), ацетата палладия (1,045 г) и ДМФ (230 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат доводят до рН примерно 1 добавлением 10% хлористоводородной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол). К полученному очищенному продукту добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, затем перемешивают при комнатной температуре для доведения рН до примерно 8. Затем смесь промывают этилацетатом. К водному слою добавляют 10% хлористоводородную кислоту при перемешивании при комнатной

температуре для доведения рН до примерно 1, затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и затем концентрируют при пониженном давлении с получением 4-(этоксикарбонил)-2,2-диметил-2,5-дигидротиофен-3-карбоксилата (9,659 г) в виде масла.

[0245] Пример 1

Под атмосферой аргона, смесь (1R,2R)-2-[(4-хлор-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола (4,4 г), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (4,5 г), RuPhos Pd G3 (1,3 г), карбоната калия (5,4 г), 1,4-диоксана (40 мл) и воды (8 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляют [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (965 мг) и RuPhos Pd G3 (260 мг), и смесь перемешивают при 100°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляют [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (965 мг) и RuPhos Pd G3 (260 мг) и смесь перемешивают при 100°C в течение 19 часов. После того, как реакционной смеси дадут охладиться до комнатной температуры, туда добавляют воду и хлороформ, и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют хлороформом, и объединенный органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем сушат над безводным сульфатом магния. Затем раствор концентрируют при пониженном давлении, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (основной и нейтральный силикагель, хлороформ/метанол). К полученному очищенному продукту добавляют этилацетат (10 мл) и гексан (50 мл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Твердое вещество собирают фильтрацией с получением 2-(4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола (3,97 г) в виде твердого вещества.

[0246] Пример 2

К смеси (386 мг) (1R,2R)-2-[(1-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола и (1R,2R)-2-[(4-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола добавляют 1,4-диоксан (12 мл), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (562 мг), RuPhos Pd G3 (171 мг), карбонат калия (563 мг) и воду (2,5 мл), и смесь перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1,5 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют хлороформ/метанол (9/1) и воду, и органический слой отделяют. Органический слой концентрируют, и полученный остаток затем очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/этилацетат с применением нейтрального силикагеля, затем хлороформ/метанол с применением основной силикагель). Диэтиловый эфир (3 мл) и гексан (12 мл) каждый добавляют к двум очищенным полученным продуктам и смесь перемешивают в течение 15 минут. Твердое вещество собирают фильтрацией с получением 2-(4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола (108 мг) из низкополярной фракции и 2-(1-[[[(1R,2R)-2-

гидроксициклогексил]амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)-5-(трифторметил)фенола (172 мг) из высокополярной фракции, каждый в виде твердого вещества.

[0247] Пример 3

К смеси (440 мг) (1R,2R)-2-[(1-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола и (1R,2R)-2-[(4-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола добавляют 1,4-диоксан (14 мл), [2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]бороновую кислоту (690 мг), RuPhos Pd G3 (195 мг), карбонат калия (643 мг) и воду (2,9 мл), и смесь перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1,5 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют хлороформ/метанол (9/1) и воду, и органический слой отделяют. Затем органический слой концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат с применением нейтрального силикагеля, затем хлороформ/метанол с применением основного силикагеля). Каждый из диэтилового эфира (2 мл) и гексана (8 мл) добавляют к двум очищенным полученным продуктам, и смесь перемешивают в течение 30 минут. Твердое вещество собирают фильтрацией с получением 2-(4-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола (124 мг) из низкополярной фракции и 2-(1-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)-5-(трифторметокси)фенола (242 мг) из высокополярной фракции, каждый в виде твердого вещества.

[0248] Пример 4

К смеси (380 мг) (1S,2R)-2-[(1-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола и (1S,2R)-2-[(4-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола добавляют 1,4-диоксан (12,2 мл), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (553 мг), RuPhos Pd G3 (168 мг), карбонат калия (555 мг) и воду (2,4 мл) и смесь перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1,5 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют хлороформ/метанол (9/1) и воду, и органический слой отделяют. Органический слой концентрируют, и полученный остаток затем очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/этилацетат с применением нейтрального силикагеля, затем хлороформ/метанол с применением основного силикагеля). Каждый из диэтилового эфира (2 мл) и гексана (6 мл) добавляют к двум очищенным полученным продуктам, и смесь перемешивают в течение 1 часа. Твердое вещество собирают фильтрацией с получением 2-(4-[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (93 мг) из низкополярной фракции и 2-(1-[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)-5-(трифторметил)фенола (103 мг) из высокополярной фракции, каждый в виде твердого

вещества.

[0249] Пример 5

Под атмосферой аргона, RuPhos Pd G3 (17 мг) добавляют к смеси (1R,2R)-2-[(4-хлор-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола (57,4 мг), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (59,8 мг), карбоната калия (80 мг), 1,4-диоксана (2,4 мл) и воды (0,600 мл), и смесь перемешивают при 100°C в течение 3 часов. RuPhos Pd G3 (16 мг) добавляют к реакционной смеси с последующим перемешиванием при 100°C в течение 1 часа. Затем туда добавляют RuPhos Pd G3 (17,7 мг), 1,4-диоксан (0,800 мл) и воду (0,200 мл), и смесь перемешивают при 100°C в течение 6 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют хлороформ/метанол (9/1), насыщенный водный раствор хлорида натрия и воду, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем органический слой отделяют и концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/этилацетат с применением нейтрального силикагеля, затем хлороформ/метанол с применением основного силикагеля) с получением 2-(4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола (9,1 мг) в виде твердого вещества.

[0250] Пример 70

Под атмосферой аргона, смесь (1R,2R)-2-[(1-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола (150 мг), (4-хлор-2-гидроксифенил)бороновой кислоты (120 мг), RuPhos Pd G3 (46 мг), карбоната калия (150 мг), 1,4-диоксана (4 мл) и воды (0,5 мл) перемешивают при 100°C в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляют (4-хлор-2-гидроксифенил)бороновую кислоту (120 мг) и RuPhos Pd G3 (22 мг) с последующим перемешиванием при 100°C в течение 8 часов. После того, как реакционной смеси дадут охладиться до комнатной температуры, добавляют основной силикагель и смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол с применением основного силикагеля, затем хлороформ/метанол с применением нейтрального силикагеля) с получением твердого вещества. К полученному твердому веществу добавляют гексан/этилацетат (10/1), и твердое вещество собирают фильтрацией с получением 5-хлор-2-(4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил]фенола (25,2 мг) в виде твердого вещества.

[0251] Пример 73

Смесь 2-(6-бензил-4-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола (14 мг), формальдегида (37% водный раствор, 0,020 мл), 10% палладия на угле (50% влажный, 10 мг) и метанола (1 мл) перемешивают под атмосферой водорода при комнатной температуре в течение 24 часов. Хлороформ добавляют к реакционной смеси, затем фильтруют через Целит (R) и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают

колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (5,6 мг) в виде твердого вещества.

[0252] Пример 79

К смеси (2R)-1-({6-бензил-1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил}амино)пропан-2-ола (30 мг) и метанола (1 мл) добавляют 10% палладий на угле (50% влажный, 6 мг) и смесь перемешивают при комнатной температуре под атмосферой водорода в течение 8 часов. Реакционную смесь фильтруют через Целит (R), и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К смеси полученного остатка и дихлорметана (1 мл) добавляют триэтиламин (0,020 мл) и ацетилхлорид (6 мг) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением 1-{1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-4-{{(2R)-2-гидроксипропил}амино}-7,8-дигидропиридо[3,4-d]пиридазин-6(5H)-ил}этан-1-она (18 мг) в виде твердого вещества.

[0253] Пример 80

К смеси (2R)-1-({6-бензил-1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил}амино)пропан-2-ола (30 мг) и метанола (1 мл) добавляют 10% палладий на угле (50% влажный, 6 мг) и смесь перемешивают при комнатной температуре под атмосферой водорода в течение 8 часов. Реакционную смесь фильтруют через Целит (R), и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К смеси полученного остатка и дихлорметана (1 мл) добавляют триэтиламин (0,020 мл) и метансульфонилхлорид (8 мг) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением (2R)-1-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-6-(метансульфонил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-4-ил}амино)пропан-2-ола (15 мг) в виде твердого вещества.

[0254] Пример 81

К смеси 2-[4-(4-ацетамидобутоксифталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенилацетата (398 мг) и метанола (8 мл) добавляют водный раствор гидроксида натрия (1 М, 1,73 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляют хлористоводородную кислоту (1 М, 1,73 мл) и воду, затем экстрагируют хлороформом/2-пропанолом (4/1). Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Затем раствор концентрируют при пониженном давлении, полученное твердое вещество промывают этилацетатом с получением N-[4-({4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-

ил}окси)бутил]ацетамида (309 мг) в виде твердого вещества.

[0255] Пример 82

К смеси трет-бутил[(1R,2R)-2-({4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]фталазин-1-ил}амино)циклогексил]карбамата (0,440 г) и 1,4-диоксана (10 мл) добавляют раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) при 0°C, и смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляют раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) при 5°C с последующим перемешиванием при той же температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и полученное твердое вещество промывают диэтиловым эфиром с получением дигидрохлорида 2-(4-{{(1R,2R)-2-аминоциклогексил}амино}фталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (0,375 г) в виде твердого вещества.

[0256] Пример 83

К смеси (1R,2R)-2-({4-[4-(дифторметокси)-2-(метоксиметокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил}амино)циклогексан-1-ола (106 мг) и метанола (1,1 мл) добавляют хлористоводородную кислоту (12 М, 0,060 мл) и смесь перемешивают при 60°C в течение 10 часов. К реакционной смеси добавляют этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, органический слой отделяют и водный слой затем экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. Раствор концентрируют, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат с применением нейтрального силикагеля, затем хлороформ/метанол с применением основной силикагель). К полученному твердому веществу добавляют диэтиловый эфир (1 мл) и гексан (3 мл), смесь перемешивают в течение 15 минут и твердое вещество затем собирают фильтрацией с получением 5-(дифторметокси)-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)фенола (62 мг) в виде твердого вещества.

[0257] Пример 88

К смеси (1R,2R)-2-[(1-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)амино]циклогексан-1-ола (162 мг), 1,4-диоксана (2 мл) и воды (0,500 мл) добавляют карбонат калия (159 мг), 2-[4-(дифторметокси)-2-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (564 мг) и RuPhos Pd G3 (49,3 мг) под атмосферой аргона, и смесь перемешивают при 100°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, туда добавляют метанол (2 мл) и хлористоводородную кислоту (12 М, 0,590 мл) и смесь перемешивают при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры и затем концентрируют добавлением основного силикагеля. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол с применением основного силикагеля, затем хлороформ/метанол с применением нейтрального силикагеля). Затем этилацетат и диизопропиловый эфир добавляют к полученному остатку и обрабатывают ультразвуком, твердое вещество собирают фильтрацией с получением 5-(дифторметокси)-2-(4-{{(1R,2R)-



2-гидроксициклогексил]амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола (46,3 мг) в виде твердого вещества.

[0258] Пример 90

К смеси трет-бутил-4-{[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-1-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-7,8-дигидропиридо[3,4-d]пиридазин-6(5Н)-карбоксилата (171 мг) и дихлорметана (2,6 мл) добавляют раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 М, 0,84 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением дигидрохлорида 2-(4-{[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (162 мг) в виде твердого вещества.

[0259] Пример 92

К смеси 2-(4-{[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (46,7 мг), дихлорметана (2 мл) и ТГФ (1 мл) под атмосферой аргона добавляют ацетилхлорид (0,041 мл) и пиридин (0,010 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, затем добавляют водный раствор гидроксида натрия (1 М, 1 мл) и перемешивают при той же температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждают на ледяной бане, туда добавляют хлористоводородную кислоту (1 М, 1 мл) и смесь затем нагревают до комнатной температуры, затем добавляют хлороформ и перемешивают при той же температуре в течение 10 минут. Органический слой отделяют и концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением 1-[4-{[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-1-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-7,8-дигидропиридо[3,4-d]пиридазин-6(5Н)-ил]этан-1-она (17,2 мг) в виде твердого вещества.

[0260] Пример 93

К смеси 2-(4-{[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (18,5 мг) и дихлорметана (2 мл) под атмосферой аргона добавляют метансульфонилхлорид (0,004 мл) и ДИПЭА (0,039 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и хлороформ, и смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 5 минут. Органический слой отделяют и концентрируют (обозначают как смесь А). К смеси 2-(4-{[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино}-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (22,9 мг) и дихлорметана (3 мл) под атмосферой аргона добавляют метансульфонилхлорид (0,005 мл) и ДИПЭА (0,048 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и хлороформ, и смесь

нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 5 минут. Органический слой отделяют и концентрируют (обозначают как смесь В). Смесь А объединяют со смесью В и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением 2-[4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-6-(метансульфонил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил]-5-(трифторметил)фенола (13,8 мг) в виде твердого вещества.

[0261] Пример 94

Под атмосферой аргона, трибромид бора (17% раствор в дихлорметане, 2,5 мл) добавляют по каплям к смеси (1R,2R)-2-({4-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]тиено[2,3-d]пиридазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ола (210 мг) и дихлорметана (2,5 мл) при перемешивании при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и метанол, затем экстрагируют дихлорметаном/метанолом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) и полученный очищенный продукт растирают с дихлорметаном. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, промывают дихлорметаном и затем сушат под пониженным давлением с получением 2-(7-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}тиено[2,3-d]пиридазин-4-ил)-5-(трифторметил)фенола (75 мг) в виде твердого вещества.

[0262] Пример 95

К смеси трет-бутил[{{(1R,2R)-2-({4-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил}амино)циклогексил}карбамата (73 мг) и дихлорметана (1 мл) добавляют трибромид бора (17% раствор в дихлорметане, 0,7 мл) при перемешивании при охлаждении льдом, и смесь перемешивают в течение 5 часов, при этом температура естественным образом поднимается до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, затем экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (метанол) с получением 2-(1-{{(1R,2R)-2-аминоциклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил)-5-(трифторметил)фенола (44 мг) в виде твердого вещества.

[0263] Пример 96

Смесь трет-бутил-(3R)-3-({4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилата (194 мг), дихлорметана (4 мл) и трифторуксусной кислоты (0,66 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 5,5 часов. К реакционной смеси добавляют воду, и водный слой промывают дихлорметаном. Органический слой экстрагируют 10% хлористоводородной кислотой, объединяют с водным слоем и подщелачивают добавлением карбоната калия и насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Водный слой экстрагируют

дихлорметаном/метанолом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растирают с дихлорметаном и гексаном. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и сушат под пониженным давлением с получением 2-(4-{{(3R)-пиперидин-3-ил}амино}-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (80 мг) в виде твердого вещества. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(4-{{(3R)-пиперидин-3-ил}амино}-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (42 мг) в виде твердого вещества.

[0264] Пример 97

Смесь 2-(4-{{(3R)-пиперидин-3-ил}амино}-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (42 мг), дихлорметана (1 мл), метанола (0,1 мл), 3-оксетанона (19,9 мкл) и триацетоксиборгидрида натрия (68 мг) перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляют 3-оксетанон (39,9 мкл) и триацетоксиборгидрид натрия (136 мг), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 14 часов. К реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, затем экстрагируют дихлорметаном/метанолом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол) с получением 2-(4-{{(3R)-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-3-ил}амино}-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (45 мг) в виде твердого вещества.

[0265] Пример 98

Смесь трет-бутил-1-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиридазин-6-карбоксилата (264 мг), дихлорметана (5 мл) и трифторуксусной кислоты (0,9 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, дихлорметан и метанол при перемешивании при охлаждении льдом. Смесь экстрагируют дихлорметаном, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растирают с этилацетатом. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и сушат под пониженным давлением с получением 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (72 мг) в виде твердого вещества. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (21 мг) в виде твердого вещества.

[0266] Пример 99

К смеси 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (70 мг), метанола (1,8 мл) и 37% водного раствора формальдегида (20 мкл) добавляют триацетоксиборгидрид натрия (75 мг) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при

комнатной температуре в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и промывают водой. Твердое вещество собирают фильтрацией, сушат и затем растирают с гексаном/этилацетатом. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, промывают гексаном и затем сушат с получением 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-6-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (35 мг) в виде твердого вещества.

[0267] Пример 111

Под атмосферой аргона, смесь (1R,2R)-2-[(4-хлор-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиридазин-1-ил)амино]циклогексан-1-ола (236 мг), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (342 мг), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (68 мг), карбоната калия (229 мг), 1,4-диоксана (8 мл) и воды (2 мл) перемешивают при 107-112°C в течение 14 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, туда добавляют [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (171 мг) и PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (68 мг) и смесь перемешивают при 110-120°C в течение еще 2 часов. Реакционный раствор выливают в смесь воды и насыщенного водного раствора хлорида натрия, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат). Затем полученный очищенный продукт растворяют в небольшом количестве дихлорметана, туда добавляют гексан и выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и сушат с получением 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (39 мг) в виде твердого вещества.

[0268] Пример 112

К смеси 1-[4-циклопропил-2-(метоксиметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-4-амина (250 мг) и этилацетата (5 мл) добавляют раствор гидрохлорида в этилацетате при 25°C (4 M, 4 мл) и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляют воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем сушат над безводным сульфатом натрия. Затем раствор концентрируют при пониженном давлении, полученный остаток очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Колонка ОДС, водный аммиак+водный раствор гидрокарбоната аммония/ацетонитрил) с получением 5-циклопропил-2-(4-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}амино}-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола (29,3 мг) в виде твердого вещества.

[0269] Пример 114

Смесь (1S,3R)-3-({4-[4-(дифторметил)-2-(метоксиметокси)фенил]-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиридазин-1-ил}амино)циклогексан-1-ола (122 мг), трифторуксусной кислоты (0,48 мл) и дихлорметана (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в

течение 5 часов. Пока реакционную смесь перемешивают при охлаждении льдом, туда добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия до прекращения выделения пузырьков. Смесь затем экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением 5-(дифторметил)-2-(4-{{(1R,3S)-3-гидроксициклогексил}амино}-5,7-дигидрофуро[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола (58 мг) в виде твердого вещества.

[0270] Пример 117

К смеси 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (62 мг), ДИПЭА (33 мкл) и дихлорметана (1,6 мл) добавляют уксусный ангидрид (18 мкл) при перемешивании при охлаждении льдом, и смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтруют, и твердое вещество собирают фильтрацией, промывают дихлорметаном и затем сушат с получением 1-(1-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиридазин-6-ил)этан-1-она (58 мг) в виде твердого вещества.

[0271] Пример 124

К смеси 5-(дифторметокси)-2-(4-{{(3R)-пиперидин-3-ил}амино}-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола (100 мг) и ТГФ (4 мл) добавляют (1H-бензотриазол-1-ил)метанол (86 мг) и ацетат натрия (55 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 10 минут. Триацетоксиборгидрид натрия (125 мг) добавляют к полученной смеси, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляют воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, затем экстрагируют хлороформом/метанолом (9/1). Затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния, раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (основной силикагель, хлороформ/метанол). Полученный очищенный продукт растирают с гексаном/этилацетатом. Твердое вещество собирают фильтрацией и сушат под пониженным давлением с получением 5-(дифторметокси)-2-(4-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}амино}-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола (72 мг) в виде твердого вещества.

[0272] Пример 126

Смесь 2-(4-{{(3R)-пиперидин-3-ил}амино}-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (71 мг), [(1-этоксициклопропил)окси]три(метил)силана (72 мкл), цианоборгидрида натрия (17 мг), уксусной кислоты (16 мкл), ТГФ (1 мл) и метанола (1 мл) перемешивают при 49-54°C в течение 15,5 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и доводят до pH примерно 7-8 добавлением 10% водного раствора гидроксида натрия, затем экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным

водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол) с получением 2-(4-{{(3R)-1-циклопропилпиперидин-3-ил}амино}}-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (15 мг) в виде твердого вещества.

[0273] Пример 127

К смеси 2-(4-{{(1R,2S)-2-{{трет-бутилди(метил)силил}окси}циклогексил}амино}}-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола (60 мг) и метанола (2 мл) добавляют хлористоводородную кислоту (12 М, 0,5 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 2 часов. Затем реакцию смесь охлаждают на ледяной бане, туда добавляют водный раствор гидроксида натрия (1 М, 6 мл) и смесь экстрагируют хлороформом и хлороформом/метанолом (9/1). Затем объединенный органический слой сушат над безводным сульфатом магния, раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (основной силикагель, хлороформ/метанол). Полученный очищенный продукт растирают с гексаном/этилацетатом. Твердое вещество собирают фильтрацией и сушат под пониженным давлением с получением 2-(4-{{(1R,2S)-2-гидроксициклогексил}амино}}-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола (25,7 мг) в виде твердого вещества.

[0274] Пример 128

ТФК (0,5 мл) добавляют к смеси трет-бутил-(3R)-3-{{1-{{2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил}}-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-4-ил}амино}пиперидин-1-карбоксилата (29 мг) и дихлорметана (2 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. Затем реакцию смесь концентрируют при пониженном давлении, ТГФ (4 мл), натрия ацетат (15 мг) и (1H-бензотриазол-1-ил)метанол (25 мг) добавляют к остатку и смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Триацетоксиборгидрид натрия (36 мг) добавляют к полученной смеси, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и насыщенный водный раствор хлорида натрия, затем экстрагируют хлороформом/метанолом (9/1). Водный слой нейтрализуют добавлением 1 М хлористоводородной кислоты, затем экстрагируют хлороформом/метанолом (9/1). Затем объединенный органический слой сушат над безводным сульфатом магния, раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (основной силикагель, хлороформ/метанол). Полученный очищенный продукт растирают с гексаном/этилацетатом. Твердое вещество собирают фильтрацией и сушат под пониженным давлением с получением 2-(4-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}амино}}-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола (14,3 мг) в виде твердого вещества.

## [0275] Пример 129

К смеси 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (300 мг), ацетонитрила (5 мл) и воды (5 мл) добавляют Оксон (R) (1,3 г) при 25°C, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и затем сушат над безводным сульфатом натрия, и раствор концентрируют при пониженном давлении. Ацетонитрил и воду добавляют к полученному остатку, и смесь лиофилизируют с получением 4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-1-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-7,8-дигидро-6λ<sup>6</sup>-тиопирано[3,4-d]пиридазин-6,6(5Н)-диона (185 мг) в виде твердого вещества.

## [0276] Пример 132

Смесь 2-(7,7-диметил-4-{{(3R)-пиперидин-3-ил}амино}-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (50 мг), трифторметансульфоната 2,2-дифторэтила (19 мкл), триэтиламина (49 мкл) и этанола (1,2 мл) перемешивают при 54-62°C в течение 17 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры и концентрирования при пониженном давлении, туда добавляют воду и смесь экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, затем дихлорметан/метанол). Полученный очищенный продукт растворяют в толуоле и экстрагируют 5% водным раствором гидроксида натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водный слой промывают толуолом, туда добавляют 10% хлористоводородную кислоту и смесь затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/гексан/метанол, затем гексан/этилацетат) с получением 2-(4-{{(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-3-ил}амино}-7,7-диметил-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (6 мг) в виде твердого вещества.

## [0277] Пример 133

К смеси 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (150 мг) и дихлорметана (1,5 мл) добавляют раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 М, 0,11 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, затем туда добавляют этилацетат (3 мл) и смесь перемешивают при 50°C в течение 48 часов. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, твердое вещество собирают фильтрацией, промывают холодным этилацетатом (1 мл) и сушат под пониженным давлением с получением моногидрохлорида 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-

пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (149 мг) в виде кристалла.

[0278] Пример 134

К смеси 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (100 мг) и дихлорметана (2 мл) добавляют раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 М, 0,074 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, затем туда добавляют этилацетат (2 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 120 часов. Затем смесь охлаждают на ледяной бане, твердое вещество собирают фильтрацией, промывают холодным этилацетатом (1 мл) и сушат под пониженным давлением с получением моногидрохлорида 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола (103 мг) в виде твердого вещества.

[0279] Пример 135

К смеси 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола (100 мг) и дихлорметана (2 мл) добавляют раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 М, 0,071 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, затем туда добавляют этилацетат (2 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 120 часов. Затем смесь охлаждают на ледяной бане, твердое вещество собирают фильтрацией, промывают холодным этилацетатом (1 мл) и сушат под пониженным давлением с получением моногидрохлорида 2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола (95 мг) в виде кристалла.

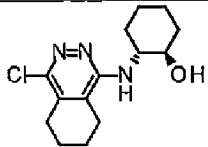
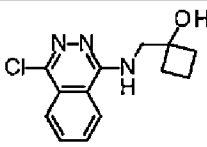
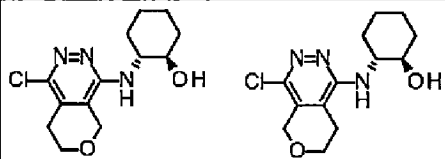
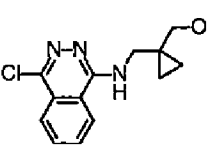
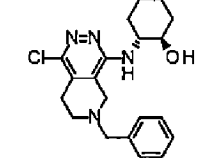
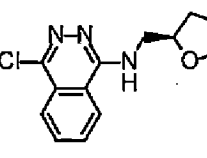
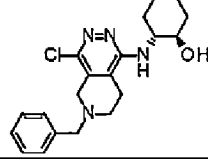
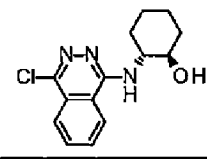
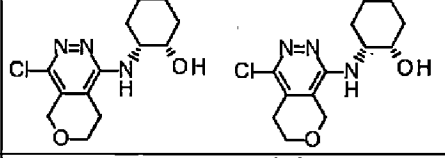
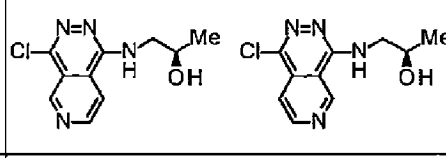
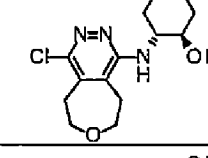
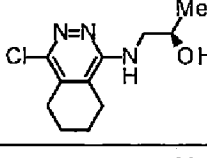
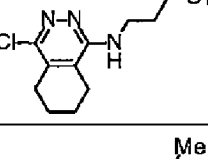
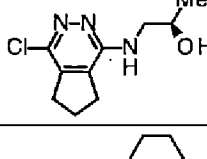
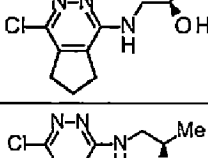
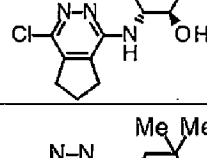
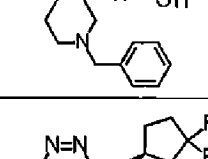
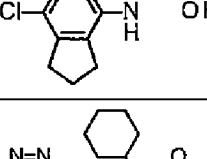
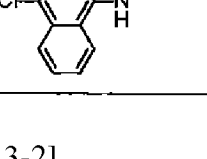
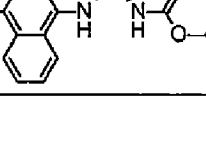
[0280] Пример 136

К смеси 5-(дифторметокси)-2-(4-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола (100 мг) и дихлорметана (2 мл) добавляют раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 М, 0,147 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, затем туда добавляют этилацетат (2 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 120 часов. Затем смесь охлаждают на ледяной бане, твердое вещество собирают фильтрацией, промывают холодным этилацетатом (1 мл) и сушат под пониженным давлением с получением дигидрохлорида 5-(дифторметокси)-2-(4-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола (122 мг) в виде твердого вещества.

[0281] По той же методике, что в способах из Примеров получения или Примеров, описанных выше, получают соединения из Примеров получения и Примеров, показанных в Таблицах ниже.

[0282] [Таблица 3-1]



PEx	Str	PEx	Str
1		10	
2		11	
3(1)		12	
3(2)		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	

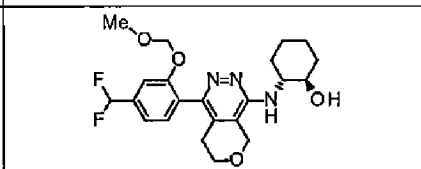
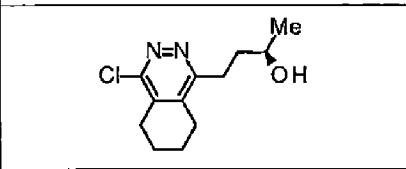
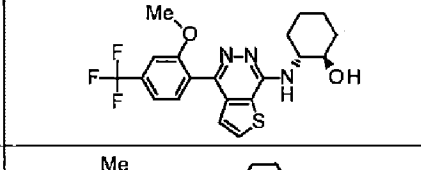
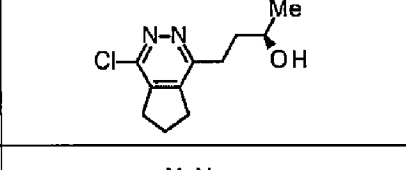
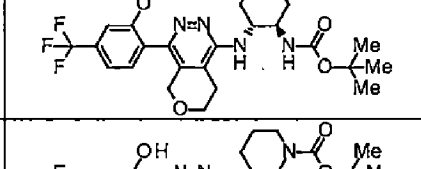
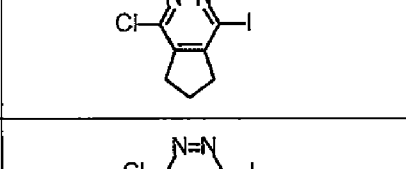
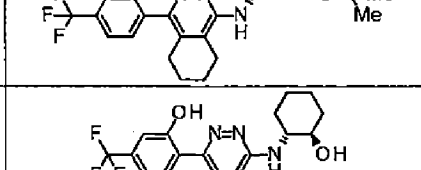
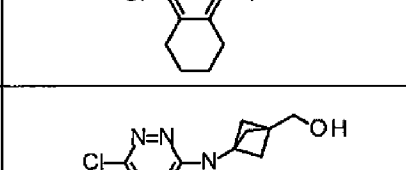
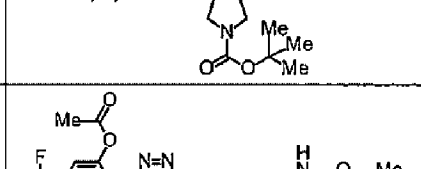
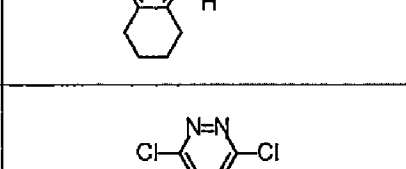
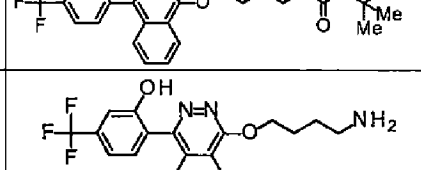
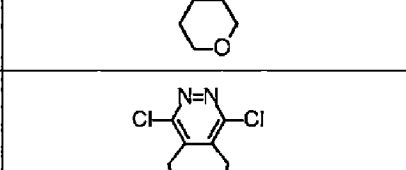
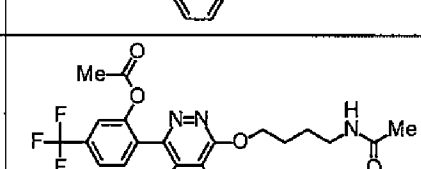
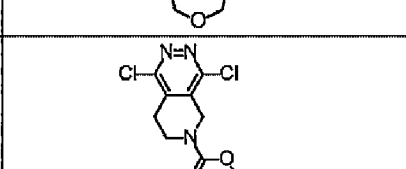
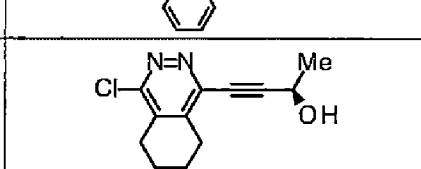
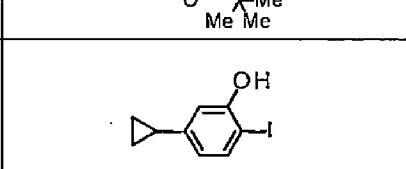
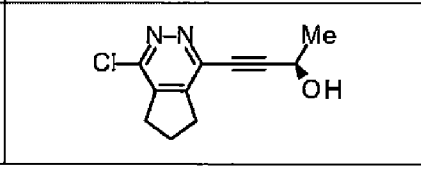
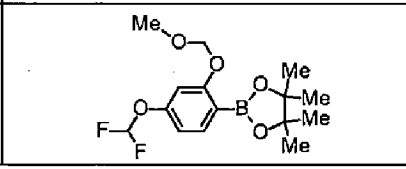
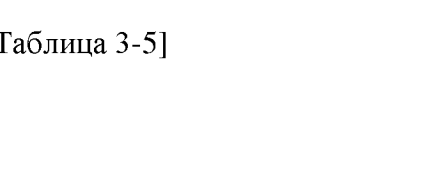

[0283] [Таблица 3-2]

PEx	Str	PEx	Str
20		29	
21		30	
22		31	
23		32	
24		33	
25 (1)		34	
25 (2)		35	
26		36	
27		37	
28		38	

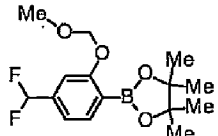
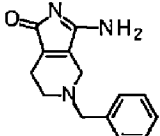
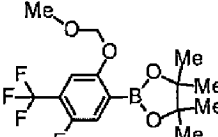
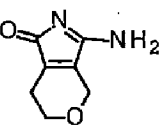
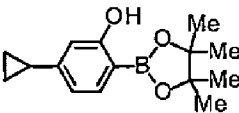
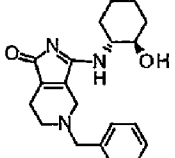
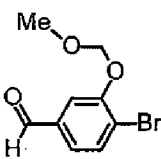
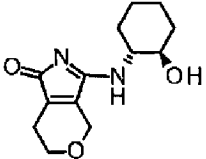
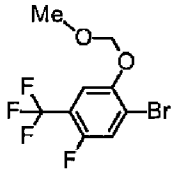
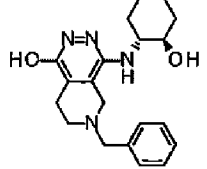
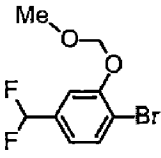
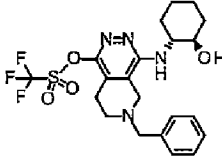
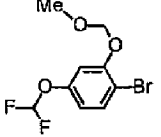
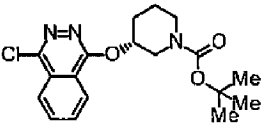
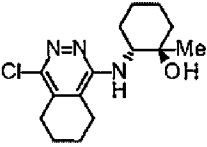
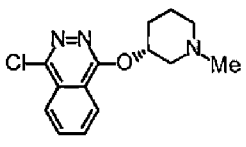
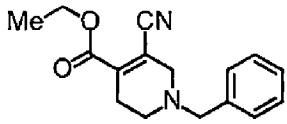
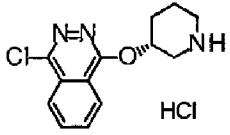
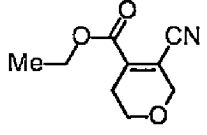
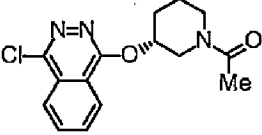
[0284] [Таблица 3-3]

PEx	Str	PEx	Str
39		49	
40		50	
41		51	
42		52	
43		53	
44		54(1)	
45		54(2)	
46		55	
47		56	
48		57	

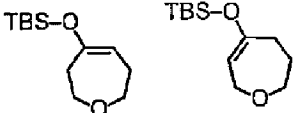
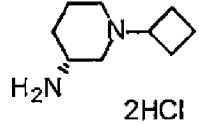
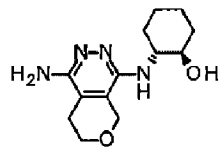
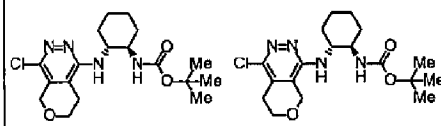
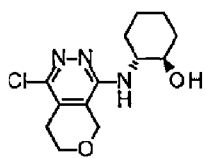
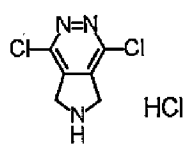
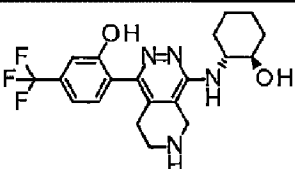
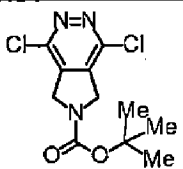
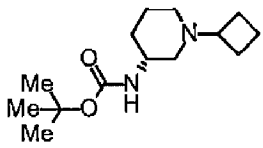
[0285] [Таблица 3-4]

PEX	Str	PEX	Str
58		68	
59		69	
60		70	
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	
65		75	
66		76	
67		77	

[0286] [Таблица 3-5]

PEx	Str	PEx	Str
78		88	
79		89	
80		90	
81		91	
82		92	
83		93	
84		94	
85		95	
86		96	
87		97	

[0287] [Таблица 3-6]

PEx	Str	PEx	Str
98		103	
99		104	
100		105	
101		106	
102			

[0288] [Таблица 3-7]

PEx	Str	PEx	Str
107		116	
108		117	
109(1)		118	
109(2)		119	
110		120	
111		121	
112		122	
113		123	
114		124	
115		125	

[0289] [Таблица 3-8]

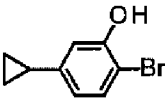
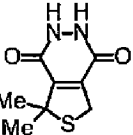
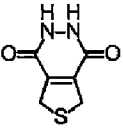
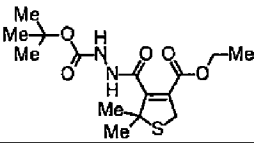
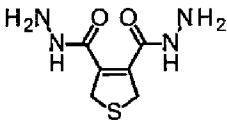
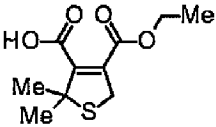
PEx	Str	PEx	Str
126		135	
127		136	
128(1)		137	
128(2)		138	
129		139	
130		140	
131		141	
132		142	
133		143	
134			

[0290] [Таблица 3-9]



PEx	Str	PEx	Str
144		154	
145		155	
146		156	
147		157	
148		158	
149		159	
150		160	
151		161	
152		162	
153		163	

[0291] [Таблица 3-10]

PEx	Str	PEx	Str
164		167	
165		168	
166		169	

[0292] [Таблица 4-1]

Ex	Str	Ex	Str
1		8	
2(1)		9	
2(2)		10	
3(1)		11	
3(2)		12	
4(1)		13	
4(2)		14	
5		15	
6		16(1)	
7		16(2)	

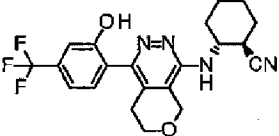
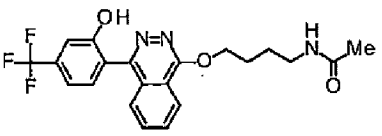
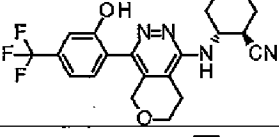
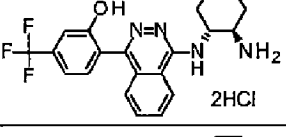
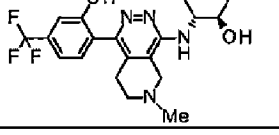
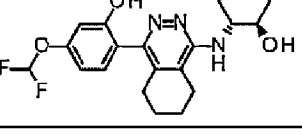
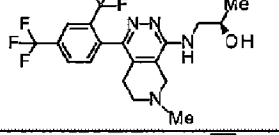
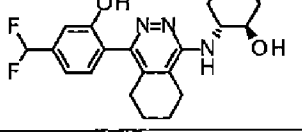
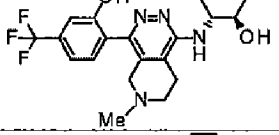
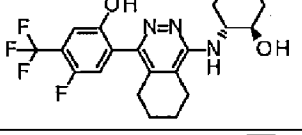
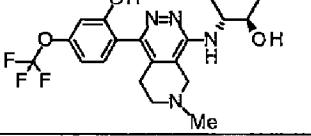
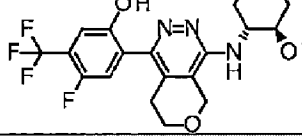
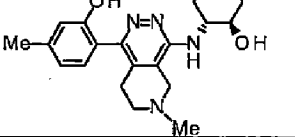
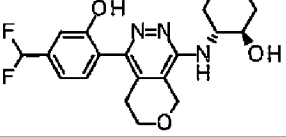
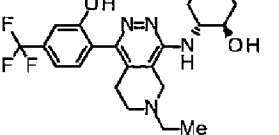
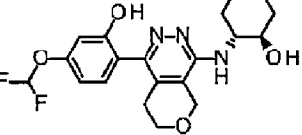
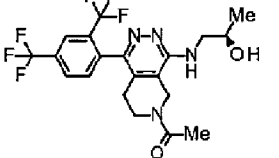
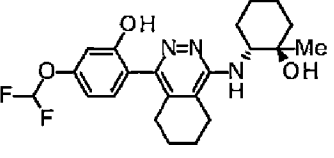
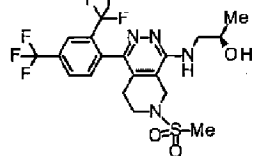
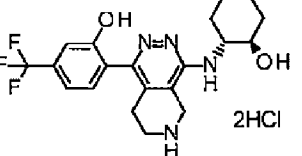
Ex	Str	Ex	Str
17		27	
18		28	
19		29	
20		30	
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	

[0294] [Таблица 4-3]

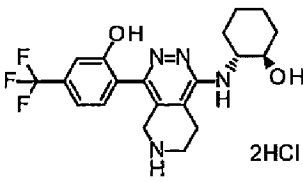
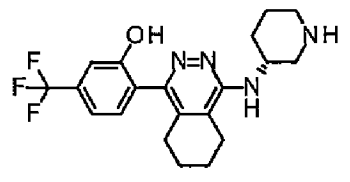
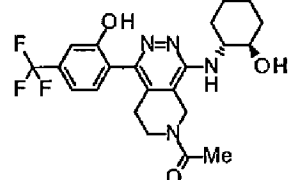
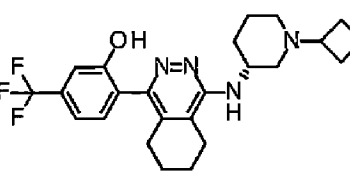
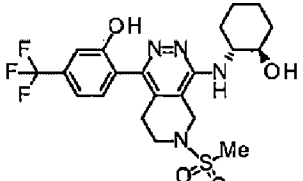
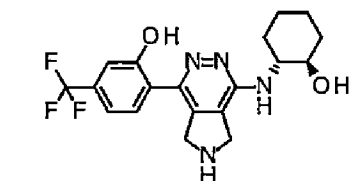
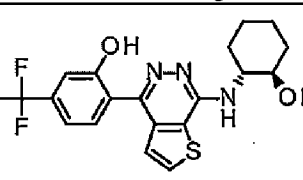
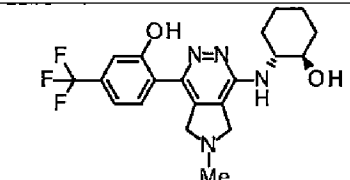
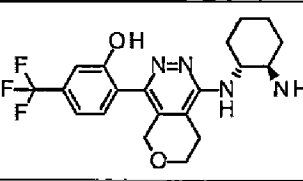
Ex	Str	Ex	Str
37		47	
38		48	
39		49	
40		50	
41		51	
42		52 (1)	
43		52 (2)	
44		53	
45		54	
46		55	

[0295] [Таблица 4-4]

Ex	Str	Ex	Str
56(1)		63	
56(2)		64	
57(1)		65	
57(2)		66(1)	
58		66(2)	
59		67	
60		68	
61		69	
62(1)		70	
62(2)		71	

Ex	Str	Ex	Str
72(1)		81	
72(2)		82	
73		83	
74		84	
75		85	
76		86	
77		87	
78		88	
79		89	
80		90	

[0297] [Таблица 4-6]

Ex	Str	Ex	Str
91	 2HCl	96	
92		97	
93		98	
94		99	 Me
95			

[0298] [Таблица 4-7]



Ex	Str	Ex	Str
100		108(2)	
101(1)		109	
101(2)		110	
102		111	
103		112	
104		113	
105		114	
106		115	
107		116	
108(1)		117	

[0299] [Таблица 4-8]

Ex	Str	Ex	Str
118		128	
119		129	
120		130	
121		131 (1)	
122		131 (2)	
123		132	
124		133	
125		134	
126		135	
127		136	

[0300] [Таблица 5-1]

PEx	PSyn	DAT
1	-	ИЭР+; 282,2, 284,2
2	-	ИЭР+; 284,2, 286,1

3(1)	-	ИЭР+; 373,2, 375,2
3(2)	-	ИЭР+; 373,2, 375,2
4	-	ИЭР+; 284,1, 286,1
5	-	ИЭР+; 298,1, 300,2
6	1	ББА; 242,2
7	1	ИЭР+; 228,1, 230,1
8	1	ИЭР+; 333,2, 335,2
9	1	ИЭР+; 284,3, 286,3
10	1	ИЭР+; 264,3, 266,3
11	1	ИЭР+; 264,2, 266,2
12	1	ИЭР+; 264,3, 266,3
13	1	ИЭР+; 278,3, 280,3
14	1	ИЭР+; 239,1, 241,1
15	1	ИЭР+; 242,1, 244,0
16	1	ИЭР+; 228,1, 230,1
17	1	ИЭР+; 268,2, 270,2
18	1	ИЭР+; 242,2, 244,2
19	1	ББА; 377,1
20	1	ББА; 319,0
21	1	ББА; 268,0
22	1	ИЭР+; 268,1, 270,1
23	1	ИЭР+; 296,1, 298,2
24	1	ИЭР+; 284,2, 286,1
25(1)	1	ИЭР+; 284,1, 286,1
25(2)	1	ИЭР+; 284,1, 286,1
26	1	ИЭР+; 298,1, 300,1
27	1	ИЭР+; 282,2, 284,2
28	1	ИЭР+; 267,1, 269,1
29	1	ИЭР+; 270,1, 272,1
30	1	ББА; 254,0
31	1	ББА; 270,0
32	1	ИЭР+; 383,2, 385,2
33	1	ББА; 305,0

PEx	PSyn	DAT
34	1	ББА; 277,0
35	1	ИЭР+; 284,1, 286,1
36	1	ИЭР+; 284,2, 286,2
37	1	ИЭР+; 321,3, 323,3
38	1	ИЭР+; 283,2, 285,2
39	1	ИЭР+; 293,0, 295,0
40	1	ИЭР+; 367,2, 369,2
41	1	ИЭР+; 369,3, 371,4
42	-	ИЭР+; 168,3
43	-	ИЭР+; 258,3
44	-	ИЭР+; 294,3, 296,3, 298,3
45	-	ИЭР+; 313,2
46	45	ИЭР+; 352,4
47	-	ИЭР+; 450,3
48	-	ИЭР+; 499,3
49	47	ИЭР+; 478,4
50	47	ББА; 503,6
51	47	ИЭР+; 434,3
52	47	ИЭР+; 470,3
53	47	ИЭР+; 499,2
54(1)	47	ИЭР+; 509,2
54(2)	47	ИЭР+; 509,2
55	47	ИЭР+; 515,2
56	47	ИЭР+; 445,3
57	47	ИЭР+; 472,3
58	47	ИЭР+; 436,3
59	47	ИЭР+; 424,4
60	47	ИЭР+; 523,3
61	47	ИЭР+; 493,5
62	47	ИЭР+; 495,5
63	-	ИЭР+; 520,4
64	-	ИЭР+; 378,2
65	-	ИЭР+; 462,3

66	67	ББА; 236,9
67	-	ИЭР+; 223,1, 225,1

[0302] [Таблица 5-3]

PE <sub>x</sub>	PS <sub>yn</sub>	DAT
68	69	ББА; 241,0
69	-	ИЭР+; 227,1, 229,1
70	-	ИЭР+; 281,0
71	70	ИЭР+; 295,0
72	-	ИЭР+; 280,1, 282,1
73	-	ИЭР+; 205,0, 207,0
74	-	ИЭР+; 219,0, 221,0
75	73	ИЭР+; 304,1
76	-	ИЭР-; 259,0
77	-	ИЭР+; 353,2 [M+Na] <sup>+</sup>
78	77	ЭИ; 314,2
79	77	ЭИ; 350,1
80	77	ИЭР+; 283,2 [M+Na] <sup>+</sup>
81	-	ИЭР+; 245,0
82	81	ЭИ; 302,0
83	-	ЭИ; 266,0
84	-	СI; 282,9
85	-	ИЭР+; 296,2, 298,2
86	-	ИЭР+; 271,2
87	-	ИЭР+; 182,1
88	-	ИЭР+; 242,1
89	-	ИЭР+; 153,0
90	-	ИЭР+; 340,2
91	-	ИЭР+; 251,2
92	-	ИЭР+; 355,2
93	-	ИЭР+; 487,2
94	-	ББА; 364,1
95	94	ББА; 278,0
96	-	ББА; 264,0
97	-	ББА; 306,0

98	-	СІ; 229,1
99	-	ИЭР+; 265,2
100	-	ИЭР+; 284,1, 286,0
101	-	ИЭР+; 409,3
102	-	ИЭР+; 255,2

## [0303] [Таблица 5-4]

PE <sub>x</sub>	PSyn	DAT
103	-	ИЭР+; 155,2
104	-	ИЭР+; 383,3, 385,2
105	-	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ч/млн 4,75 (4 H, c) 10,51 (2 H, ушс)
106	-	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ч/млн 1,53 (9 H, c) 4,77-4,82 (4 H, м)

## [0304] [Таблица 5-5]

PE <sub>x</sub>	PSyn	DAT
107	72	ИЭР+; 281,1
108	1	ИЭР+; 286,1
109(1)	1	ИЭР+; 300,1, 302,1
109(2)	1	ИЭР+; 300,1, 302,1
110	1	ИЭР+; 324,2
111	1	ИЭР+; 357,0
112	1	ИЭР+; 369,2, 371,2
113	1	ИЭР+; 298,2, 300,2
114	-	ИЭР+; 369,3
115	1	ИЭР+; 369,0
116	-	ИЭР+; 286,1, 288,0
117	1	ИЭР+; 371,2, 373,3
118	1	ИЭР+; 377,3, 379,3 [M+Na] <sup>+</sup>
119	1	ИЭР+; 270,1, 272,1
120	-	ИЭР+; 270,1, 272,0
121	1	ИЭР+; 421,3, 423,3 [M+Na] <sup>+</sup>
122	-	<sup>1</sup> H ЯМР(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ч/млн 4,40 (4 H, c)
123	44	<sup>1</sup> H ЯМР(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ч/млн 1,88 (6 H, c) 4,25 (2 H, c)
124	47	ИЭР+; 540,5
125	47	ИЭР+; 511,4
126	47	ИЭР+; 483,3

127	47	ИЭР+; 495,3
128(1)	-	ИЭР+; 537,4
128(2)	-	ИЭР+; 537,4
129	47	ИЭР+; 425,2
130	47	ИЭР+; 435,2
131	47	ИЭР+; 497,3
132	47	ИЭР+; 481,4
133	47	ИЭР+; 422,3
134	-	ИЭР+; 422,3
135	47	ИЭР+; 525,1
136	64	-
137	64	ИЭР+; 395,2
138	64	ИЭР+; 397,2
139	64	ИЭР+; 381,3

[0305] [Таблица 5-6]

PE <sub>x</sub>	PS <sub>yn</sub>	DAT
140	64	ИЭР+; 425,2
141	72	ИЭР+; 297,2, 299,2
142	73	ИЭР+; 221,1
143	73	ИЭР+; 244,8
144	-	ИЭР+; 219,0, 221,0
145	77	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ч/млн 0,68-0,74 (2 H, м) 0,95-0,98 (2 H, м) 1,33 (12 H, с) 1,83-1,87 (1 H, м) 3,52 (3 H, с) 5,18 (2 H, с) 6,66-6,69 (1 H, м) 6,76 (1 H, д, J=1,2 Гц) 7,58 (1 H, д, J=7,6 Гц)
146	81	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ч/млн 0,65-0,68 (2 H, м) 0,94-0,99 (2 H, м) 1,80-1,88 (1 H, м) 3,52 (3 H, с) 5,23 (2 H, с) 6,52-6,57 (1 H, м) 6,90 (1 H, д, J=2,0 Гц) 7,38 (1 H, д, J=8,3 Гц)
147	90	ИЭР+; 365,3
148	90	ИЭР+; 251,2
149	90	ИЭР+; 336,2
150	92	ИЭР+; 380,3
151	92	ИЭР+; 351,2
152	-	ИЭР+; 512,3
153	152	ИЭР+; 483,3

154	-	ИЭР+; 357,3 [M+Na] <sup>+</sup>
155	96	ИЭР+; 269,1
156	98	-
157	99	ИЭР+; 265,2
158	100	ИЭР+; 284,1, 286,1
159	-	ИЭР+; 230,2
160	-	ИЭР+; 393,3
161	160	ИЭР+; 393,5
162	-	ИЭР+; 298,1, 300,1
163	-	ИЭР+; 283,1
164	-	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ч/млн 0,65-0,68 (2 H, м) 0,94-0,98 (2 H, м) 1,79-1,85 (1 H, м) 5,41 (1 H, с) 6,53-6,55 (1 H, м) 6,71 (1 H, д, J=2,0 Гц) 7,30 (1 H, д, J=8,4 Гц)
165	-	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ ч/млн 4,10 (4 H, с) 11,26 (1 H, ушс) 11,97 (1 H, ушс)
166	-	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ ч/млн 4,05 (4 H, с) 6,43 (6 H, ушс)

[0306] [Таблица 5-7]

PEx	PSyn	DAT
167	-	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ч/млн 1,85 (6 H, с) 4,23 (2 H, с)
168	-	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ч/млн 1,29 (3 H, t, J=7,1 Гц) 1,49 (9 H, с) 1,70 (6 H, с) 3,97 (2 H, с) 4,22 (2 H, кв, J=7,1 Гц) 6,54 (1 H, ушс) 7,33 (1 H, шд, J= 2,3 Гц)
169	-	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ч/млн 1,31 (3 H, т, J=7,1 Гц) 1,68 (6 H, с) 4,00 (2 H, с) 4,26 (2 H, кв, J=7,2 Гц)

[0307] [Таблица 6-1]

Ex	Syn	DAT
1	-	ИЭР+; 408,2 <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ ч/млн 1,14-1,35 (4 H, м) 1,56-1,72 (4 H, м) 1,72-1,82 (2 H, м) 1,88-1,98 (1 H, м) 2,06-2,16 (1 H, м) 2,29-2,48 (4 H, м) 3,46-3,54 (1 H, м) 3,85-3,93 (1 H, м) 4,79 (1 H, д, J=4,4 Гц) 5,55 (1 H, д, J=6,9 Гц) 7,17-7,23 (2 H, м) 7,34 (1 H, д, J=7,7 Гц) 10,39 (1 H, ушс)
2(1)	-	ИЭР+; 410,2 <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ ч/млн 1,14-1,35 (4 H, м) 1,58-1,72 (2 H, м) 1,87-1,99 (1 H, м) 2,01-2,10 (1 H, м) 2,34-2,47 (2 H, м) 3,43-3,53 (1 H,



		м) 3,72-3,83 (2 Н, м) 3,90-4,01 (1 Н, м) 4,48 (1 Н, д, $J=16,9$ Гц) 4,53 (1 Н, д, $J=16,7$ Гц) 4,71 (1 Н, д, $J=4,4$ Гц) 5,61 (1 Н, д, $J=7,5$ Гц) 7,17-7,26 (2 Н, м) 7,40 (1 Н, д, $J=7,8$ Гц) 10,53 (1 Н, ушс)
2(2)	-	ИЭР+; 410,2
3(1)	-	ИЭР+; 426,2 $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ ч/млн 1,13-1,35 (4 Н, м) 1,56-1,75 (2 Н, м) 1,86-1,98 (1 Н, м) 2,00-2,11 (1 Н, м) 2,33-2,48 (2 Н, м) 3,42-3,53 (1 Н, м) 3,70-3,84 (2 Н, м) 3,89-4,00 (1 Н, м) 4,47 (1 Н, д, $J=16,8$ Гц) 4,52 (1 Н, д, $J=16,9$ Гц) 4,71 (1 Н, д, $J=4,4$ Гц) 5,57 (1 Н, д, $J=7,5$ Гц) 6,83-6,90 (2 Н, м) 7,26-7,32 (1 Н, м) 10,50 (1 Н, ушс)
3(2)	-	ИЭР+; 426,2
4(1)	-	ИЭР+; 410,2 $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ ч/млн 1,21-1,41 (2 Н, м) 1,44-1,84 (6 Н, м) 2,37-2,48 (2 Н, м) 3,70-3,85 (2 Н, м) 3,92-4,02 (1 Н, м) 4,06-4,16 (1 Н, м) 4,48-4,63 (2 Н, м) 4,74 (1 Н, ушс) 5,69 (1 Н, ушс) 7,19-7,29 (2 Н, м) 7,42 (1 Н, д, $J=7,8$ Гц) 10,61 (1 Н, ушс)
4(2)	-	ИЭР+; 410,3
5	-	ИЭР+; 424,3 $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ч/млн 1,17-1,52 (4 Н, м) 1,72-1,84 (2 Н, м) 2,09-2,24 (2 Н, м) 2,84-2,94 (2 Н, м) 3,04-3,14 (2 Н, м) 3,44-3,51 (1 Н, м) 3,64 (1 Н, с) 3,75-3,97 (4 Н, м) 3,97-4,09 (1 Н, м) 4,48 (1 Н, д, $J=6,6$ Гц) 7,12-7,21 (2 Н, м) 7,29 (1 Н, с) 10,59 (1 Н, ушс)

[0308] [Таблица 6-2]

Ex	Syn	DAT
6	1	ИЭР+; 298,1
7	1	ББА; 314,3
8	1	ИЭР+; 406,3
9	1	ИЭР+; 511,2
10	1	ИЭР+; 439,3
11	1	ИЭР+; 410,3
12	1	ИЭР+; 390,3
13	1	ИЭР+; 390,4
14	1	ИЭР+; 390,3
15	1	ИЭР+; 404,2

16(1)	1	ББА; 365,1
16(2)	1	ББА; 365,0
17	1	ИЭР+; 368,1
18	1	ИЭР+; 354,2
19	1	ИЭР+; 394,3
20	1	ББА; 367,2
21	1	ИЭР+; 368,2
22	1	ИЭР+; 353,2
23	1	ББА; 445,2
24	1	ББА; 394,2
25	1	ИЭР+; 374,2, 376,1
26	1	ИЭР+; 354,2
27	1	ИЭР+; 424,2
28	1	ИЭР+; 370,3
29	1	ИЭР+; 394,2
30	1	ИЭР+; 360,2, 362,1
31	1	ИЭР+; 340,2
32	1	ИЭР+; 410,2
33	1	ИЭР+; 356,2
34	1	ИЭР+; 422,3
35	1	ИЭР+; 410,2
36	1	ИЭР+; 356,2

[0309] [Таблица 6-3]

Ех	Syn	DAT
37	1	ИЭР+; 426,2
38	1	ИЭР+; 372,2
39	1	ИЭР+; 376,2, 378,2
40	1	ИЭР+; 406,3
41	1	ИЭР+; 410,3
42	1	ИЭР+; 410,2
43	1	ИЭР+; 438,3
44	1	ИЭР+; 424,2
45	1	ИЭР+; 440,2
46	1	ИЭР+; 370,3

47	1	ИЭР+; 384,3
48	1	ИЭР+; 408,2
49	1	ИЭР+; 386,3
50	1	ИЭР+; 393,2
51	1	ИЭР+; 380,3
52(1)	1	ИЭР+; 382,3
52(2)	1	ИЭР+; 382,3
53	1	ИЭР+; 422,3
54	1	ИЭР+; 438,2
55	1	ИЭР+; 368,3
56(1)	1	ИЭР+; 396,2
56(2)	1	ИЭР+; 396,2
57(1)	1	ИЭР+; 412,2
57(2)	1	ИЭР+; 412,2
58	1	ИЭР+; 384,3
59	1	ББА; 380,4
60	1	ИЭР+; 395,8
61	1	ИЭР+; 342,2

[0310] [Таблица 6-4]

Ex	Syn	DAT
62(1)	1	ИЭР+; 374,2
62(2)	1	ИЭР+; 374,2
63	1	ИЭР+; 430,9
64	1	ИЭР+; 402,9
65	1	ББА; 432,2
66(1)	1	ИЭР+; 410,2
66(2)	1	ИЭР+; 410,3
67	1	ББА; 404,2
68	1	ИЭР+; 440,3
69	1	ИЭР+; 372,3
70	-	ИЭР+; 376,2, 378,2 <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ч/млн 1,14-1,34 (4 H, м) 1,60-1,72 (2 H, м) 1,89-1,96 (1 H, м) 2,02-2,09 (1 H, м) 2,37-2,47 (2 H, м) 3,42-3,52 (1 H, м) 3,72-3,81 (2 H, м) 3,89-3,99 (1 H, м) 4,47 (1 H, д, <i>J</i> =16,8 Гц) 4,52 (1 H,

		д, $J=16,9$ Гц) 4,71 (1 Н, д, $J=4,4$ Гц) 5,56 (1 Н, д, $J=7,3$ Гц) 6,91-6,96 (2 Н, м) 7,19 (1 Н, д, $J=8,3$ Гц) 10,38 (1 Н, ушс)
71	1	ИЭР+; 447,5
72(1)	1	ИЭР+; 419,3
72(2)	1	ИЭР+; 419,3
73	-	ИЭР+; 423,3 $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ ч/млн 1,11-1,41 (4 Н, м) 1,59-1,74 (2 Н, м) 1,89-1,98 (1 Н, м) 2,04-2,13 (1 Н, м) 2,39 (3 Н, с) 2,42-2,58 (2 Н, м) 3,20-3,40 (4 Н, м) 3,44-3,54 (1 Н, м) 3,89-3,99 (1 Н, м) 4,72 (1 Н, д, $J=4,7$ Гц) 5,62 (1 Н, д, $J=7,3$ Гц) 7,18-7,23 (2 Н, м) 7,37 (1 Н, д, $J=7,8$ Гц) 10,47 (1 Н, ушс)
74	73	ИЭР+; 435,4
75	73	ИЭР+; 423,2
76	73	ИЭР+; 439,3
77	73	ИЭР+; 369,3
78	73	ИЭР+; 437,3
79	-	ИЭР+; 463,4

[0311] [Таблица 6-5]

Ex	Syn	DAT
80	-	ИЭР+; 499,3
81	-	ИЭР+; 420,3
82	-	ББА; 403,1
83	-	ИЭР+; 406,3 $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ ч/млн 1,13-1,38 (4 Н, м) 1,52-1,83 (6 Н, м) 1,86-2,00 (1 Н, м) 2,05-2,17 (1 Н, м) 2,28-2,47 (4 Н, м) 3,43-3,55 (1 Н, м) 3,80-3,93 (1 Н, м) 4,81 (1 Н, д, $J=4,6$ Гц) 5,48 (1 Н, д, $J=6,7$ Гц) 6,61-6,73 (2 Н, м) 7,13-7,18 (1 Н, м) 7,23 (1 Н, т, $J=74,2$ Гц) 10,20 (1 Н, ушс)
84	83	ИЭР+; 390,3
85	83	ИЭР+; 426,2
86	83	ИЭР+; 428,3
87	83	ИЭР+; 392,2
88	-	ИЭР+; 408,2 $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ ч/млн 1,13-1,35 (4 Н, м) 1,59-1,73 (2

		H, м) 1,87-1,98 (1 H, м) 2,01-2,11 (1 H, м) 2,38-2,47 (2 H, м) 3,41-3,52 (1 H, м) 3,71-3,82 (2 H, м) 3,89-3,99 (1 H, м) 4,47 (1 H, д, $J=16,7$ Гц) 4,52 (1 H, д, $J=16,6$ Гц) 4,72 (1 H, д, $J=4,4$ Гц) 5,55 (1 H, д, $J=7,3$ Гц) 6,66-6,73 (2 H, м) 7,20-7,25 (1 H, м) 7,24 (1 H, т, $J=74,1$ Гц) 10,36 (1 H, ушс)
89	88	ИЭР+; 420,3
90	-	ИЭР+; 409,2
91	90	ИЭР+; 409,2
92	-	ИЭР+; 451,3
93	-	ИЭР+; 487,3
94	-	ИЭР+; 410,2
95	-	ИЭР+; 409,2
96	-	ИЭР+; 393,3
97	-	ИЭР+; 449,4
98	-	ИЭР+; 395,3
99	-	ИЭР+; 409,3

[0312] [Таблица 6-6]

Ex	Syn	DAT
100	1	ИЭР+; 407,2
101(1)	1	ИЭР+; 412,4
101(2)	1	ИЭР+; 412,1
102	1	ИЭР+; 426,3
103	1	ИЭР+; 426,3
104	1	ИЭР+; 410,3
105	1	ИЭР+; 423,3
106	1	ИЭР+; 426,3
107	1	ИЭР+; 450,2
108(1)	1	ИЭР+; 424,3
108(2)	1	ИЭР+; 424,3
109	1	ИЭР+; 375,1, 377,0
110	1	ИЭР+; 371,1
111	-	ИЭР+; 412,1 $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ч/млн 1,27-1,50 (4 H, м) 1,78-1,84 (2 H, м) 2,15-2,28 (2 H, м) 3,52 (1 H, дт, $J=4,1, 10,1$ Гц) 4,06-4,15 (3 H, м) 4,35 (1

		H, д, $J=7,3$ Гц) 4,60 (2 H, т, $J=3,2$ Гц) 7,14 (1 H, д, $J=8,7$ Гц) 7,35 (1 H, с) 7,57 (1 H, д, $J=8,3$ Гц)
112	-	ИЭР+; 381,3
113	112	ИЭР+; 391,2
114	-	ИЭР+; 378,1 $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ч/млн 1,48-1,53 (2 H, м) 1,60-1,68 (3 H, м) 1,85-1,95 (3 H, м) 2,21-2,24 (1 H, м) 4,07-4,10 (1 H, м) 4,41-4,49 (1 H, м) 5,01-5,08 (3 H, м) 5,47-5,48 (2 H, м) 6,62 (1 H, т, $J=56,5$ Гц) 7,05 (1 H, д, $J=7,8$ Гц) 7,15 (1 H, д, $J=8,3$ Гц) 7,22 (1 H, с)
115	114	ИЭР+; 378,2
116	88	ИЭР+; 422,5
117	-	ИЭР+; 437,4

## [0313] [Таблица 6-7]

Ex	Syn	DAT
118	117	ИЭР+; 447,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
119	117	ИЭР+; 439,2
120	124	ИЭР+; 407,3
121	97	ИЭР+; 411,3
122	97	ИЭР+; 395,3
123	97	ИЭР+; 439,3
124	-	ИЭР+; 407,3 $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ч/млн 1,21-1,41 (1 H, м) 1,49-1,61 (1 H, м) 1,65-1,74 (1 H, м) 1,79-1,94 (3 H, м) 2,18 (3 H, с) 2,40-2,46 (2 H, м) 2,60-2,69 (1 H, м) 2,90-2,99 (1 H, м) 3,76 (2 H, т, $J=5,6$ Гц) 4,19-4,28 (1 H, м) 4,46 (2 H, с) 5,57 (1 H, д, $J=7,6$ Гц) 6,66-6,73 (2 H, м) 7,08-7,40 (2 H, м) 10,31 (1 H, ушс)
125	97	ИЭР+; 409,3
126	-	ИЭР+; 437,2
127	-	ИЭР+; 426,3
128	-	ИЭР+; 425,3
129	-	ИЭР+; 458,1
130	129	ИЭР+; 458,1
131(1)	129	ИЭР+; 444,2
131(2)	129	ИЭР+; 428,2

132	-	ИЭР+; 489,4
[0314] [Таблица 6-8]		
Ex	Syn	DAT
133	-	ИЭР+; 410,5 <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ч/млн 1,13-1,39 (3 Н, м) 1,40-1,55 (1 Н, м) 1,62-1,77 (2 Н, м) 1,84-2,00 (2 Н, м) 2,40-2,63 (2 Н, м) 3,46-3,60 (1 Н, м) 3,77-3,91 (3 Н, м) 4,63 (1 Н, д, <i>J</i> =17,7 Гц) 4,74 (1 Н, д, <i>J</i> =17,7 Гц) 5,14 (1 Н, ушс) 7,29-7,37 (2 Н, м) 7,50 (1 Н, д, <i>J</i> =7,3 Гц) 7,92 (1 Н, ушс) 11,06 (1 Н, ушс) 14,74 (1 Н, ушс) $2\theta(^{\circ})=6,0, 7,0, 10,1, 10,5, 13,5, 15,2, 17,4, 21,1, 22,2, 27,2$ ДСК <sup>1</sup> ; 184°C
134	-	ИЭР+; 408,3 <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ч/млн 1,14-1,39 (3 Н, м) 1,43-1,59 (1 Н, м) 1,61-1,75 (4 Н, м) 1,75-1,85 (2 Н, м) 1,85-2,00 (2 Н, м) 2,34-2,48 (2 Н, м) 2,48-2,70 (2 Н, м) 3,51-3,62 (1 Н, м) 3,77-3,88 (1 Н, м) 5,08 (1 Н, ушс) 7,27-7,36 (2 Н, м) 7,46 (1 Н, д, <i>J</i> =7,3 Гц) 7,92 (1 Н, ушс) 10,92 (1 Н, ушс) 14,44 (1 Н, ушс) ДСК <sup>2</sup> ; 161°C
135	-	ИЭР+; 426,3 <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ч/млн 1,17-1,37 (3 Н, м) 1,39-1,52 (1 Н, м) 1,64-1,75 (2 Н, м) 1,86-2,00 (2 Н, м) 2,45-2,62 (2 Н, м) 3,46-3,59 (1 Н, м) 3,74-3,94 (3 Н, м) 4,62 (1 Н, д, <i>J</i> =17,6 Гц) 4,72 (1 Н, д, <i>J</i> =17,6 Гц) 5,10 (1 Н, ушс) 6,94-6,99 (1 Н, м) 6,99 (1 Н, с) 7,40 (1 Н, д, <i>J</i> =8,4 Гц) 7,84 (1 Н, ушс) 10,97 (1 Н, ушс) 14,70 (1Н, ушс) $2\theta(^{\circ})=5,7, 6,5, 7,4, 9,7, 10,3, 11,5, 12,7, 16,0, 16,9, 17,6$ ДСК <sup>1</sup> ; 165°C
136	-	ИЭР+; 407,3 <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ч/млн 1,69-1,81 (1 Н, м) 1,87-2,00 (1 Н, м) 2,09-2,18 (1 Н, м) 2,18-2,31 (1 Н, м) 2,69-2,77 (2 Н, м) 2,83-3,05 (5 Н, м) 3,49-3,59 (1 Н, м) 3,74-3,82 (1 Н, м) 3,90-4,00 (2 Н, м) 4,43-4,56 (1 Н, м) 4,73 (2 Н, с) 6,81 (1 Н, д, <i>J</i> =2,3 Гц) 6,86 (1 Н, дд, <i>J</i> =8,5, 2,2 Гц) 6,94 (1 Н, т, <i>J</i> =73,3 Гц) 7,38-7,44 (1 Н, м) ДСК <sup>2</sup> ; 121°C

## ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

[0315] Соединение формулы (I) или его соль оказывает ингибирующее действие на

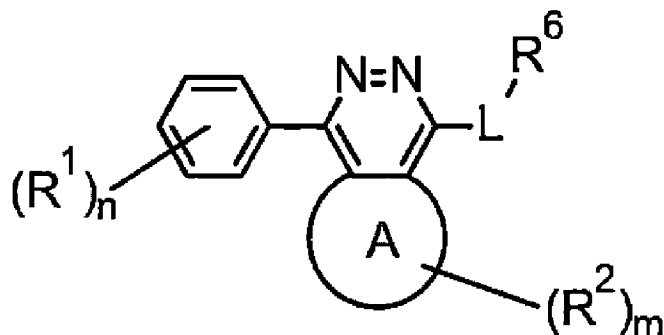
активацию инфламмосомы NLRP 3, которое, как ожидается, будет полезно в качестве профилактического и/или терапевтического агента при воспалительных заболеваниях и/или нейродегенеративных заболеваниях.



### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):

[Химическая формула 1]



(I)

или его соль, где

кольцо А представляет собой  $C_{5-8}$  циклоалкенил, 5-11-членный частично ненасыщенный гетероцикл, арил или гетероарил;

$R^1$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой OH,  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, галоген, циано,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галогено  $C_{1-6}$  алкил или  $-O-C_{3-8}$  циклоалкил;

$R^2$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкилен-арил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, галоген,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галогено  $C_{1-6}$  алкил, оксо,  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил или  $-S(O)_2-C_{1-6}$  алкил;

L представляет собой  $-NR^3-$ ,  $-O-$  или  $-CR^4R^5-$ ;

$R^3$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^4$  и  $R^5$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^7$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- ( $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^8$ ),  $-C_{1-6}$  алкилен- (4-7-членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^9$ ),  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^{10}$  или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним - четырьмя одинаковыми или разными  $R^{11}$ ;

$R^7$  представляет собой  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ , галоген или циано;

$R^8$  и  $R^{10}$  представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $NR^{13}R^{14}$ , галоген или циано;

$R^9$  и  $R^{11}$  представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероцикл,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $NR^{13}R^{14}$ , галоген, циано, оксо,  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил или  $-S(O)_2-C_{1-6}$  алкил;

$R^{12}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^{13}$  и  $R^{14}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил;

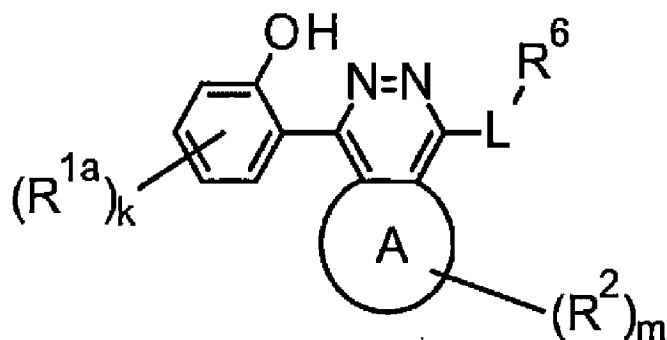
n представляет собой целое число от 1 до 4 и означает количество заместителей  $R^1$ ;

и

m представляет собой целое число от 0 до 3 и означает количество заместителей  $R^2$ ,

при условии, что если кольцо A представляет собой арил или гетероарил, формула (I) представляет собой формулу (Ia):

[Химическая формула 2]



(Ia)

$R^{1a}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, галоген, циано,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галогено  $C_{1-6}$  алкил или  $-O-C_{3-8}$  циклоалкил; и

k представляет собой целое число от 0 до 3 и означает количество заместителей  $R^{1a}$ .

2. Соединение или его соль по п. 1, где

кольцо A представляет собой  $C_{5-8}$  циклоалкенил, 5-8-членный частично ненасыщенный гетероцикл, арил или гетероарил; и

$R^2$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкилен-арил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, галоген,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил или  $-S(O)_2-C_{1-6}$  алкил.

3. Соединение или его соль по п. 2, где формула (I) представляет собой формулу (Ia).

4. Соединение или его соль по п. 3, где кольцо A представляет собой  $C_{5-8}$  циклоалкенил или 5-8-членный частично ненасыщенный гетероцикл.

5. Соединение или его соль по п. 1, где

формула (I) представляет собой формулу (Ia);

$R^{1a}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, галоген,  $-O-C_{1-6}$  алкил или  $-O$ -галогено  $C_{1-6}$  алкил;

$R^2$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют

с собой  $C_{1-6}$  алкил, оксо,  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил или  $-S(O)_2-C_{1-6}$  алкил;

L представляет собой  $-NR^3-$ ,  $-O-$  или  $-CR^4R^5-$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  и  $R^5$  представляют собой H;

$R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним  $R^7$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен-( $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним  $R^8$ ),  $-C_{1-6}$  алкилен-(4-7-членный насыщенный гетероцикл),  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{10}$  или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{11}$ ;

$R^7$  представляет собой  $-OR^{12}$  или  $-NR^{13}R^{14}$ ;

$R^8$  и  $R^{10}$  представляют собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ , галоген или циано;

$R^9$  и  $R^{11}$  представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероцикл,  $-OR^{12}$ , оксо или  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил;

$R^{12}$  представляет собой H;

$R^{13}$  и  $R^{14}$  каждый представляет собой H, или  $R^{13}$  представляет собой  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил, и  $R^{14}$  представляет собой H;

k представляет собой целое число от 0 до 2 и означает количество заместителей  $R^{1a}$ , и

m представляет собой целое число от 0 до 2 и означает количество заместителей  $R^2$ .

6. Соединение или его соль по п. 5, где

кольцо A представляет собой  $C_{5-8}$  циклоалкенил или 5-11-членный частично ненасыщенный гетероцикл;

L представляет собой  $-NR^3-$ ;

$R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним  $R^7$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{10}$ , или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{11}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ , галоген или циано; и

$R^{11}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероцикл,  $-OR^{12}$ , оксо или  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил.

7. Соединение или его соль по п. 6, где

кольцо A представляет собой  $C_{5-8}$  циклоалкенил или 5-8-членный частично ненасыщенный гетероцикл;

$R^{1a}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой галогено  $C_{1-6}$  алкил, галоген или  $-O-$ галогено  $C_{1-6}$  алкил;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил;

$R^6$  представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или

двумя одинаковыми или разными  $R^{10}$ , или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{11}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или  $-OR^{12}$ ;

$R^{11}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или  $-OR^{12}$ ;

$k$  равен 1 или 2 и означает количество заместителей  $R^{1a}$ , и

$m$  равен 0 или 1 и означает количество заместителей  $R^2$ .

8. Соединение или его соль по п. 1, где

формула (I) представляет собой формулу (Ia);

кольцо А представляет собой 5-11-членный частично ненасыщенный гетероцикл;

$R^{1a}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, галоген,  $-O-C_{1-6}$  алкил или  $-O$ -галогено  $C_{1-6}$  алкил;

$R^2$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, оксо,  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил или  $-S(O)_2-C_{1-6}$  алкил;

L представляет собой  $-NR^3$ -;

$R^3$  представляет собой H;

$R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, замещенный одним  $R^7$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{10}$ , или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный одним или двумя одинаковыми или разными  $R^{11}$ ;

$R^7$  представляет собой  $-OR^{12}$  или  $-NR^{13}R^{14}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-OR^{12}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OR^{12}$ , галоген или циано; и

$R^{11}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галогено  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероцикл,  $-OR^{12}$ , оксо или  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил;

$R^{12}$  представляет собой H;

$R^{13}$  и  $R^{14}$  каждый представляет собой H, или  $R^{13}$  представляет собой  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил, и  $R^{14}$  представляет собой H;

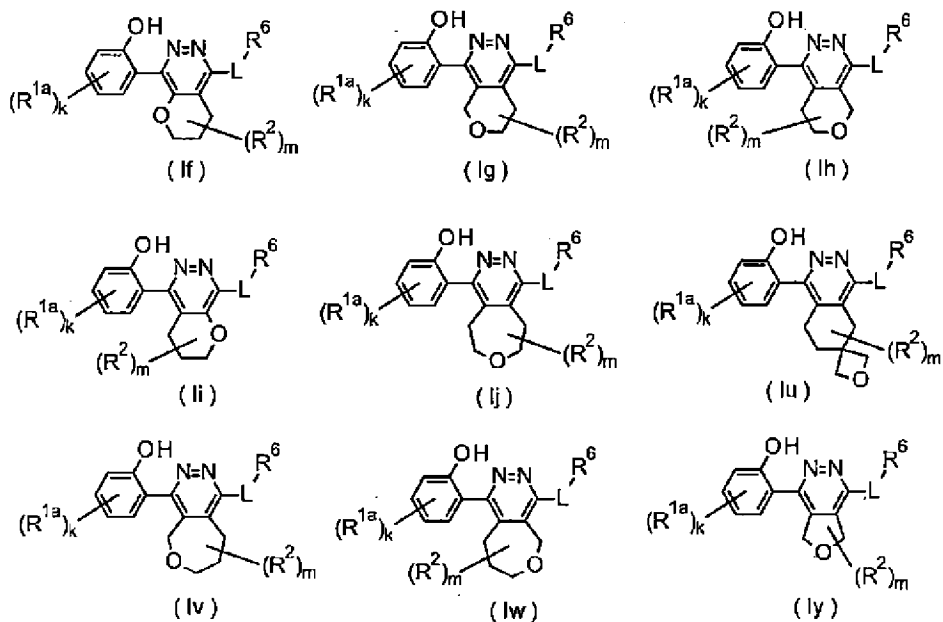
$k$  представляет собой целое число от 0 до 2 и означает количество заместителей  $R^{1a}$ , и

$m$  представляет собой целое число от 0 до 2 и означает количество заместителей  $R^2$ .

9. Соединение или его соль по п. 8, где

формула (I) представляет собой формулу (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Iu), (Iv), (Iw) или (Iy):

[Химическая формула 3]



$R^{11}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или  $-OR^{12}$ ; и  $m$  равен 0.

10. Соединение или его соль по п. 9, где формула (I) представляет собой формулу (Ih);

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-OR^{12}$  или циано;

$R^{13}$  представляет собой  $-C(O)-C_{1-6}$  алкил, и  $R^{14}$  представляет собой H.

11. Соединение или его соль по п. 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола;

2-(4-{{(1R,2S)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола; и

5-(дифторметил)-2-(4-{{(1R,3S)-3-гидроксициклогексил}амино}-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола.

12. Соединение или его соль по п. 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметокси)фенола;

2-(4-{{(1R,2S)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

5-(дифторметокси)-2-(4-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}амино}-7,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола;

2-(4-{{(1R,2R)-2-гидроксициклогексил}амино}-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиридазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенола; и

5-(дифторметил)-2-(4-{{(1R,3S)-3-гидроксициклогексил}амино}-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиридазин-1-ил)фенола.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его соль по п. 1 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, которая представляет собой ингибитор активации инфламмосомы NLRP3.

15. Фармацевтическая композиция по п. 13, которая представляет собой фармацевтическую композицию для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний.

16. Применение соединения или его соли по п. 1 для производства фармацевтической композиции для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний.

17. Применение соединения или его соли по п. 1 для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний.

18. Соединение или его соль по п. 1 для применения в профилактике и/или лечении воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний.

19. Способ профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний и/или нейродегенеративных заболеваний, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или его соли по п. 1.