

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491759 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.28

(22) Дата подачи заявки
2023.01.06

(51) Int. Cl. C07D 491/048 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКОГО ФТАЛАЗИНА-1(2Н)-ОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/297,444

(32) 2022.01.07

(33) US

(86) PCT/US2023/010314

(87) WO 2023/133271 2023.07.13

(71) Заявитель:

НОДТЕРА ЛИМИТЕД (GB)

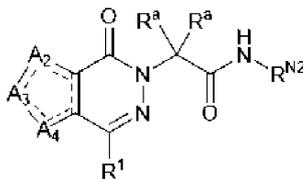
(72) Изобретатель:

Бок Марк Г. (US), Харрисон Дэвид,
Скэнлон Джейн Э. (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (III):



и их фармацевтически приемлемым солям, фармацевтическим композициям, способам применения и способам их получения. Соединения, раскрытые в настоящем документе, полезны для ингибирования созревания цитокинов семейства IL-1 путем ингибирования инфламмасом и могут быть использованы при лечении нарушений, в которых задействована активность инфламмасы, таких как воспалительные, аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания и раковые заболевания.

A1

202491759

202491759

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581682EA/019

ПРОИЗВОДНЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКОГО ФТАЛАЗИНА-1(2Н)-ОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 63/297,444, поданной 7 января 2022 г., все содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Аутоиммунные заболевания связаны со сверхпродуцированием провоспалительных факторов. Одним из них является интерлейкин-1 (IL-1), продуцируемый активированными макрофагами, моноцитами, фибробластами и другими компонентами врожденной иммунной системы, такими как дендритные клетки. IL-1 участвует в разнообразной клеточной активности, включая пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток (Masters, S. L., et. al., Annu. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68).

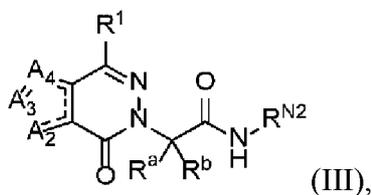
[0003] У человека, 22 белка NLR разделены на четыре подсемейства NLR в соответствии с их N-концевыми доменами. NLRA содержит домен CARD-AT, NLRB (NAIP) содержит домен BIR, NLRC (включая NOD1 и NOD2) содержит домен CARD, и NLRP содержит пириновый домен. Множественные члены семейства NLR связаны с образованием инфламмосомы.

[0004] Хотя активация инфламмосомы, по-видимому, превратилась в важный компонент иммунитета хозяина к патогенам, инфламмосома NLRP3 уникальна своей способностью активироваться в ответ на эндогенные стерильные сигналы опасности. Многие такие стерильные сигналы были выяснены, и их формирование связано с конкретными болезненными состояниями. Например, кристаллы мочевой кислоты, обнаруженные у пациентов с подагрой, являются эффективными триггерами активации NLRP3. Аналогичным образом, кристаллы холестерина, обнаруженные у пациентов с атеросклерозом, также могут способствовать активации NLRP3. Распознавание роли стерильных сигналов опасности как активаторов NLRP3 привело к тому, что IL-1 и IL-18 участвуют в широком спектре патофизиологических показаний, включая метаболические, физиологические, воспалительные, гематологические и иммунологические нарушения.

[0005] Настоящее изобретение обусловлено необходимостью предложить дополнительные соединения для специфической модуляции NLRP3-зависимых клеточных процессов. В частности, желательны соединения с улучшенными физико-химическими, фармакологическими и фармацевтическими свойствами по сравнению с существующими соединениями.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению
Формулы (III):



или его пролекарству, сольвату или фармацевтически приемлемой соли, где:

каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь, насколько позволяет валентность;

A_2 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность;

A_3 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность;

A_4 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность,

где по меньшей мере один из A_2 , A_3 или A_4 представляет собой N, NR^{2a} , O или S, при условии, что если A_2 представляет собой S, A_4 представляет собой CR^2 , NR^{2a} , O или S;

R^1 представляет собой H, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_{12} циклоалкил, где $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_{12} циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{1S} ;

каждый R^{1S} независимо представляет собой галоген, циано, -OH или C_1-C_6 алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H, галоген, циано, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(=O)NH_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{2S} ,

или два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_3-C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{2S} ;

каждый R^{2S} независимо представляет собой галоген, -OH, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или C_3-C_{12} циклоалкил;

каждый R^{2a} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$ или $-(CH_2)_{0-3}-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$;

каждый R^a независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил; или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил;

R^{N2} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-O(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-O(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-O(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-O(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ алкинил})$,

алкинил), C₃-C₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, -(C₁-C₆ алкил)-(C₃-C₁₂ циклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(3-12-членный гетероциклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(C₆-C₁₀ арил) или -(C₁-C₆ алкил)-(5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более R^{N2a};

каждый R^{N2a} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, -ОН, -NH₂, -C(=O)H, -C(=O)OH, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, -O(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(=O)(C₁-C₆ алкил), -C(=O)O(C₁-C₆ алкил), -NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил), -S(=O)₂(C₁-C₆ алкил), -S(=O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, -(C₁-C₆ алкил)-(C₃-C₁₂ циклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(3-12-членный гетероциклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(C₆-C₁₀ арил) или -(C₁-C₆ алкил)-(5-10-членный гетероарил); где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, -O(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(=O)(C₁-C₆ алкил), -C(=O)O(C₁-C₆ алкил), -NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил), -S(=O)₂(C₁-C₆ алкил), -S(=O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, -(C₁-C₆ алкил)-(C₃-C₁₂ циклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(3-12-членный гетероциклоалкил), -(C₁-C₆ алкил)-(C₆-C₁₀ арил) или -(C₁-C₆ алкил)-(5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более R^{N2ab}; и

каждый R^{N2ab} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, -ОН, -NH₂, -C(=O)H, -C(=O)OH, -O(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(=O)(C₁-C₆ алкил), -C(=O)O(C₁-C₆ алкил), -NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил), -S(=O)₂(C₁-C₆ алкил) или -S(=O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂.

[0007] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению, которое можно получить или получено способом получения соединения, описанным в настоящем документе.

[0008] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов.

[0009] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает промежуточное соединение, описанное в настоящем документе, подходящее для использования в способе получения соединения, описанного в настоящем документе.

[0010] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ ингибирования активности инфламмосомы (например, NLRP3) (например, *in vitro* или *in vivo*), включающий контакт клетки с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению.

[0011] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0012] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем документе, у

нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0013] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает соединение по настоящему изобретению для применения в ингибировании активности инфламмосомы (например, инфламмосомы NLRP3) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[0014] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем документе.

[0015] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает применение соединения по настоящему изобретению при производстве лекарственного средства для ингибирования активности инфламмосомы (например, инфламмосомы NLRP3) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[0016] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает применение соединения по настоящему изобретению при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем документе.

[0017] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ получения соединения по настоящему изобретению.

[0018] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ получения соединения, включающий одну или более стадий, описанных в настоящем документе.

[0019] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой принадлежит это раскрытие. В описании формы единственного числа также включают множественное число, если из контекста явно не следует иное. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки. Ссылки, цитированные в настоящем документе, не считаются известным уровнем техники заявленного изобретения. В случае противоречий, преимущественную силу имеет настоящая спецификация, включая определения. Кроме того, материалы, способы и примеры носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены для ограничения. В случае конфликта между химическими структурами и названиями соединений, раскрытых в настоящем документе, химические структуры будут иметь преимущественную силу.

[0020] Другие особенности и преимущества изобретения станут очевидными из следующего подробного описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0021] Аутоиммунные заболевания связаны со сверхпродуцированием провоспалительных факторов. Одним из них является интерлейкин-1 (IL-1), продуцируемый активированными макрофагами, моноцитами, фибробластами и другими компонентами врожденной иммунной системы, например, дендритными клетками, участвующими в различных клеточных процессах, включая клеточную пролиферацию, дифференциацию и апоптоз (Masters, S. L. et al., *Annu. Rev. Immunol.* 2009. 27:621-68).

[0022] Аутоиммунные заболевания связаны со сверхпродуцированием провоспалительных факторов. Одним из них является интерлейкин-1 (IL-1), продуцируемый активированными макрофагами, моноцитами, фибробластами и другими компонентами врожденной иммунной системы, например, дендритными клетками, участвующими в различных клеточных процессах, включая клеточную пролиферацию, дифференциацию и апоптоз (Masters, S. L. et al., *Annu. Rev. Immunol.* 2009. 27:621-68).

[0023] Цитокины семейства IL-1 высокоактивны и, будучи важными медиаторами воспаления, в первую очередь связаны с острым и хроническим воспалением (Sims, J. et al., *Nature Reviews Immunology* 10, 89-102 (February 2010)). Сверхпродуцирование IL-1 считается медиатором некоторых аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Аутовоспалительные заболевания характеризуются рецидивирующим и неспровоцированным воспалением при отсутствии аутоантител, инфекции или антигенспецифических Т-лимфоцитов.

[0024] Провоспалительные цитокины надсемейства IL-1 включают IL-1 α , IL-1 β , IL-18 и IL-36 α , β , λ и продуцируются в ответ на патогены и другие клеточные стрессоры как часть врожденного иммунного ответа хозяина. В отличие от многих других секретируемых цитокинов, которые процессируются и высвобождаются через стандартный клеточный секреторный аппарат, состоящий из эндоплазматического ретикула и аппарата Гольджи, у членов семейства IL-1 отсутствуют лидерные последовательности, необходимые для входа в эндоплазматический ретикулум, и поэтому они сохраняются внутриклеточно после трансляции. Кроме того, IL-1 β , IL-18 и IL-36 α , β , λ синтезируются в виде процитокинов, которые требуют протеолитической активации, чтобы стать оптимальными лигандами для связывания с родственными им рецепторами на клетках-мишенях.

[0025] В случае IL-1 α , IL-1 β и IL-18 теперь понятно, что мультимерный белковый комплекс, известный как инфламмосома, отвечает за активацию проформ IL-1 β и IL-18 и за высвобождение этих цитокинов внеклеточно. Инфламмосомный комплекс обычно состоит из сенсорной молекулы, такой как NLR (рецептор, подобный домену олигеримизации нуклеотидов (NOD)), адаптерной молекулы ASC (подобный пятнышку регуляторный белок, ассоциированный с апоптозом и содержащий CARD-домен (домен рекрутирования каспазы)) и прокаспазы-1. В ответ на различные «сигналы опасности», включая патогеном-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) и дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны (DAMP), субъединицы олигомеризации инфламмосомы, образуют супрамолекулярную структуру внутри клетки. PAMP включают такие молекулы, как пептидогликан, вирусную ДНК или РНК и бактериальную ДНК или РНК. DAMP, с другой

стороны, состоят из широкого спектра эндогенных или экзогенных стерильных триггеров, включая кристаллы моноурата натрия, диоксид кремния, квасцы, асбест, жирные кислоты, церамиды, кристаллы холестерина и агрегаты бета-амилоидного пептида. Сборка инфламмасомной платформы облегчает аутокатализ прокаспазы-1 с образованием высокоактивной цистеиновой протеазы, ответственной за активацию и высвобождение про-IL-1 β и про-IL-18. Таким образом, высвобождение этих высоковоспалительных цитокинов достигается только в ответ на сенсоры инфламмасы, обнаруживающие и отвечающие на специфические молекулярные сигналы опасности.

[0026] У человека, 22 белка NLR разделены на четыре подсемейства NLR в соответствии с их N-концевыми доменами. NLRA содержит домен CARD-AT, NLRB (NAIP) содержит домен BIR, NLRC (включая NOD1 и NOD2) содержит домен CARD, и NLRP содержит пириновый домен. С образованием инфламмасы связаны несколько членов семейства NLR, включая NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 и NLRC4 (IPAF).

[0027] Две другие структурно различные структуры инфламмасы, содержащие домен PYHIN (белок, содержащий домен пирина и HIN), а именно: отсутствующая в меланоме 2 (AIM2) и IFN λ -индуцируемый белок 16 (IFI16) (Latz et al., Nat Rev Immunol 2013 13(6) 397-311) служат внутриклеточными сенсорами ДНК. Пирин (кодируемый геном MEFV) представляет собой другой тип платформы инфламмасы, ассоциированной с активацией proIL-1 β (Chae et al., Immunity 34, 755-768, 2011).

[0028] Необходимость сборки платформы инфламмасы для достижения активации и высвобождения IL-1 β и IL-18 из моноцитов и макрофагов гарантирует, что их продуцирование тщательно организуется посредством двухстадийного процесса. Во-первых, клетка должна столкнуться с примиряющим лигандом (таким как лиганд LPS рецептора TLR4 или воспалительный цитокин, такой как TNF α), что приводит к NF κ B-зависимой транскрипции NLRP3, про-IL-1 β и про-IL-18. Вновь транслированные проциитокины остаются внутриклеточными и неактивными, пока продуцирующие клетки не столкнутся со вторым сигналом, ведущим к активации каркаса инфламмасы и созреванию прокаспазы-1.

[0029] Помимо протеолитической активации про-IL-1 β и про-IL-18, активная каспаза-1 также запускает форму воспалительной гибели клеток, известную как пироптоз, посредством расщепления газдермина-D. Пироптоз позволяет зрелым формам IL-1 β и IL-18 выходить наружу вместе с высвобождением молекул алармина (соединений, которые способствуют воспалению и активируют врожденный и адаптивный иммунитет), таких как белок 1 высокомолекулярной группы (HMGB1), IL-33, и IL-1 α .

[0030] Хотя активация инфламмасы, по-видимому, стала важным компонентом иммунитета хозяина к патогенам, инфламмоса NLRP3 уникальна своей способностью активироваться в ответ на эндогенные и экзогенные стерильные сигналы опасности. Многие такие стерильные сигналы были выяснены, и их формирование связано с конкретными болезненными состояниями. Например, кристаллы мочевой кислоты, обнаруженные у пациентов с подагрой, являются эффективными триггерами активации

NLRP3. Аналогичным образом, кристаллы холестерина, обнаруженные у пациентов с атеросклерозом, также могут способствовать активации NLRP3. Распознавание роли сигналов стерильной опасности как активаторов NLRP3 привело к тому, что IL-1 β и IL-18 участвуют в широком спектре патофизиологических показаний, включая метаболические, физиологические, воспалительные, гематологические и иммунологические нарушения.

[0031] Связь с заболеваниями человека лучше всего иллюстрируется открытием того, что мутации в гене NLRP3, которые приводят к усилению функции, вызывают ряд аутовоспалительных состояний, известных под общим названием криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS) и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID) (Hoffman et al., Nat. Genet. 29(3) (2001) 301-305). Аналогичным образом, активация NLRP3, индуцированная стерильным медиатором, вовлечена в широкий спектр заболеваний, включая дегенерацию суставов (подагру, ревматоидный артрит, остеоартрит), кардиометаболические заболевания (диабет 2 типа, атеросклероз, гипертонию), заболевания центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), заболевания желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, язвенный колит), заболевания легких (хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), астме, идиопатический фиброз легких) и заболевания печени (фиброз, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH)). Кроме того, считается, что активация NLRP3 способствует воспалению почек и, таким образом, способствует развитию хронической болезни почек (CKD).

[0032] Современные варианты лечения заболеваний, в патогенезе которых участвует IL-1, включают антагонист рецептора IL-1 анакинру, Fc-содержащую слитую конструкцию внеклеточных доменов рецептора IL-1 и вспомогательного белка рецептора IL-1 (рилонацепт) и анти-IL-1 β моноклональное антитело канакинумаб. Например, канакинумаб лицензирован для лечения CAPS, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли периодического синдрома (TRAPS), синдрома гипериммуноглобулина D (HIDS)/дефицита мевалонаткиназы (MKD), семейной средиземноморской лихорадки (FMF) и подагры.

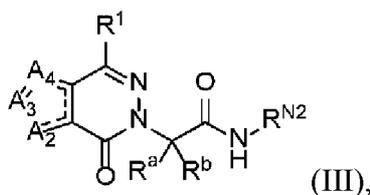
[0033] Сообщалось, что некоторые малые молекулы ингибируют функцию инфламмосомы NLRP3. Глибурид, например, является специфическим ингибитором активации NLRP3, хотя и в микромолярных концентрациях, которые вряд ли достижимы *in vivo*. Сообщается, что неспецифические агенты, такие как партенолид, Bay 11-7082 и 3,4-метилendioкси- β -нитростирол, ухудшают активацию NLRP3, но ожидается, что они будут обладать ограниченной терапевтической полезностью из-за того, что они имеют общую структурную особенность в том, что состоят из олефина, активируемого путем замещения электроноакцепторной группой; это может привести к нежелательному образованию ковалентных аддуктов с тиоловыми группами, несущими белок. Сообщается, что ряд натуральных продуктов, например β -гидроксипропанат, сульфорафан, кверцетин и сальвианоловая кислота, также подавляют активацию NLRP3. Аналогичным образом,

сообщалось, что многочисленные эффекторы/модуляторы других молекулярных мишеней нарушают активацию NLRP3, включая агонисты сопряженного с G-белком рецептора TGR5, ингибитор котранспорта натрия и глюкозы эпиглифлозин, антагонист дофаминовых рецепторов A-68930, ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства фенамат и блокатор β -адренергических рецепторов небиволол. Применимость этих молекул в качестве терапевтических средств для постоянного лечения NLRP3-зависимых воспалительных заболеваний еще предстоит установить.

[0034] Настоящее изобретение относится к соединениям, полезным для специфической модуляции NLRP3-зависимых клеточных процессов. В частности, желательны соединения с улучшенными физико-химическими, фармакологическими и фармацевтическими свойствами по сравнению с существующими соединениями, модулирующими NLRP3.

Соединения настоящего изобретения

[0035] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III):



или его пролекарству, сольвату или фармацевтически приемлемой соли, где:

каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь, насколько позволяет валентность;

A_2 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность;

A_3 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность;

A_4 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность,

где по меньшей мере один из A_2 , A_3 или A_4 представляет собой N, NR^{2a} , O или S, при условии, что если A_2 представляет собой S, A_4 представляет собой CR^2 , NR^{2a} , O или S;

R^1 представляет собой H, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_{12} циклоалкил, где $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_{12} циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{1S} ;

каждый R^{1S} независимо представляет собой галоген, циано, -OH или C_1-C_6 алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H, галоген, циано, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(=O)NH_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{2S} ,

или два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{12}

циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_3-C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{2S} ;

каждый R^{2S} независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или C_3-C_{12} циклоалкил;

каждый R^{2a} независимо представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$ или $-(CH_2)_{0-3}-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$;

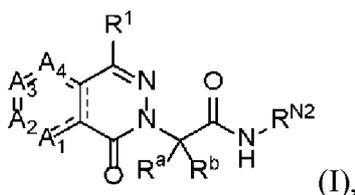
каждый R^a независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил; или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил;

R^{N2} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-O-(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-O-(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-NH-(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-O-(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-O-(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-NH-(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^{N2a} ;

каждый R^{N2a} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^{N2ab} ; и

каждый R^{N2ab} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$.

[0036] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению Формулы (I):



или его пролекарству, сольвату или фармацевтически приемлемой соли, где:

каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь, насколько позволяет валентность;

A_1 отсутствует, представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность;

A_2 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность;

A_3 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность;

A_4 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность,

где по меньшей мере один из A_1 , A_2 , A_3 или A_4 представляет собой N, NR^{2a} , O или S;

R^1 представляет собой H, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_{12} циклоалкил, где $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_{12} циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{1S} ;

каждый R^{1S} независимо представляет собой галоген, циано, -OH или C_1-C_6 алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H, галоген, циано, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(=O)NH_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{2S} ,

или два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_3-C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{2S} ;

каждый R^{2S} независимо представляет собой галоген, -OH, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или C_3-C_{12} циклоалкил;

каждый R^{2a} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$ или $-(CH_2)_{0-3}-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$;

каждый R^a независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил; или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил;

R^{N1} представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

R^{N2} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-O(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-O(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероциклоалкил})$;

гетероарил); где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O-(C_1-C_6)$ алкил), $-O-(C_2-C_6)$ алкенил), $-O-(C_2-C_6)$ алкинил), $-NH-(C_1-C_6)$ алкил), $-NH-(C_2-C_6)$ алкенил), $-NH-(C_2-C_6)$ алкинил), C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6)$ алкил)-(C_3-C_{12} циклоалкил), $-(C_1-C_6)$ алкил)-(3-12-членный гетероциклоалкил), $-(C_1-C_6)$ алкил)-(C_6-C_{10} арил) или $-(C_1-C_6)$ алкил)-(5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более R^{N2a} ;

каждый R^{N2a} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6)$ алкил), $-NH(C_1-C_6)$ алкил), $-N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(=O)(C_1-C_6)$ алкил), $-C(=O)O(C_1-C_6)$ алкил), $-NHC(=O)O(C_1-C_6)$ алкил), $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ алкил), $-S(=O)_2N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6)$ алкил)-(C_3-C_{12} циклоалкил), $-(C_1-C_6)$ алкил)-(3-12-членный гетероциклоалкил), $-(C_1-C_6)$ алкил)-(C_6-C_{10} арил) или $-(C_1-C_6)$ алкил)-(5-10-членный гетероарил); где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6)$ алкил), $-NH(C_1-C_6)$ алкил), $-N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(=O)(C_1-C_6)$ алкил), $-C(=O)O(C_1-C_6)$ алкил), $-NHC(=O)O(C_1-C_6)$ алкил), $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ алкил), $-S(=O)_2N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6)$ алкил)-(C_3-C_{12} циклоалкил), $-(C_1-C_6)$ алкил)-(3-12-членный гетероциклоалкил), $-(C_1-C_6)$ алкил)-(C_6-C_{10} арил) или $-(C_1-C_6)$ алкил)-(5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более R^{N2ab} ; и

каждый R^{N2ab} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-O(C_1-C_6)$ алкил), $-NH(C_1-C_6)$ алкил), $-N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(=O)(C_1-C_6)$ алкил), $-C(=O)O(C_1-C_6)$ алкил), $-NHC(=O)O(C_1-C_6)$ алкил), $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ алкил) или $-S(=O)_2N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$; или

R^{N1} и R^{N2} , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^b ;

каждый R^{b1} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, C_1-C_6 алкил, $-O(C_1-C_6)$ алкил), $-NH(C_1-C_6)$ алкил), $-N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(=O)(C_1-C_6)$ алкил), $-C(=O)O(C_1-C_6)$ алкил), $-NHC(=O)O(C_1-C_6)$ алкил), $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ алкил) или $-S(=O)_2N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$, где C_1-C_6 алкил, $-O(C_1-C_6)$ алкил), $-NH(C_1-C_6)$ алкил), $-N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(=O)(C_1-C_6)$ алкил), $-C(=O)O(C_1-C_6)$ алкил), $-NHC(=O)O(C_1-C_6)$ алкил), $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ алкил) или $-S(=O)_2N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$ необязательно замещен одним или более R^{b1} ; и

каждый R^{b1} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, $-OH$ или $-NH_2$.

[0037] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III), где:

R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_2-C_6 алкенил, где C_1-C_6 алкил или C_2-C_6 алкенил необязательно замещен одним или более R^{1S} ;

каждый R^{1S} независимо представляет собой галоген или C_1-C_6 алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H , галоген, циано, C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил, где C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{2S} ;

каждый R^{2S} независимо представляет собой галоген, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или C_3-C_{12} циклоалкил;

каждый R^{2a} независимо представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил;

каждый R^a независимо представляет собой H ; или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил;

R^{N2} представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{N2a} ; и

каждый R^{N2a} независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил.

[0038] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению Формулы (III), где:

R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_7 циклоалкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1S} ;

каждый R^{1S} независимо представляет собой галоген;

каждый R^2 независимо представляет собой H , галоген, циано, $-NH_2$, C_1-C_6 алкил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, где C_1-C_6 алкил и $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ необязательно замещен одним или более R^{2S} ;

каждый R^{2S} независимо представляет собой галоген, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или $-NH_2$;

каждый R^{2a} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил;

R^{N2} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{N2a} ;

каждый R^{N2a} независимо представляет собой галоген, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{N2ab} ; и

каждый R^{N2ab} независимо представляет собой $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$.

[0039] Понятно, что для соединения Формулы (III), A_2 , A_3 , A_4 , R^1 , R^{1S} , R^2 , R^{2S} , R^{2a} , n , R^a , R^{N2} , R^{N2a} и R^{N2ab} , каждый может быть, где применимо, выбран из групп, описанных в настоящем документе, и любая группа, описанная для любого из A_2 , A_3 , A_4 , R^1 , R^{1S} , R^2 , R^{2S} , R^{2a} , n , R^a , R^{N2} , R^{N2a} и R^{N2ab} , может быть объединена, где применимо, с любой группой, описанной в настоящем документе, для одного или более из оставшихся A_2 , A_3 , A_4 , R^1 , R^{1S} , R^2 , R^{2S} , R^{2a} , n , R^a , R^{N2} , R^{N2a} и R^{N2ab} .

Переменные A_2 , A_3 и A_4

[0040] В некоторых вариантах осуществления каждая  независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь, насколько позволяет валентность.

[0041] В некоторых вариантах осуществления каждая  независимо

представляет собой одинарную связь, насколько позволяет валентность.

[0042] В некоторых вариантах осуществления каждый ~~независимо~~ представляет собой двойную связь, насколько позволяет валентность.

[0043] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность.

[0044] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой CR^2 , N, O или S.

[0045] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой CR^2 .

[0046] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой CH.

[0047] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой NR^{2a} .

[0048] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой $N(CH_3)$.

[0049] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой N, O или S.

[0050] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, A_2 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой S.

[0051] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой CH, $N(CH_3)$, N, O или S, насколько позволяет валентность.

[0052] В некоторых вариантах осуществления A_3 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность.

[0053] В некоторых вариантах осуществления A_3 представляет собой CR^2 , N, O или S.

[0054] В некоторых вариантах осуществления A_3 представляет собой CR^2 .

[0055] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой CH, C(Cl), C(Br), C(CN), C(CH_3), C(CH_2CH_3), C(CH_2OCH_3), C(циклопропил), C($NH(CH_2CH_3)$), C($NH(u$ -пропил)), C($NH(CH_3)$), C(CH_2CF_3), C($NH(CH_2CHF_2)$), C($NH(CH_2CH_2OCH_3)$), C($N(CH_3)(CH_2CH_3)$), C(u -пропил), C(NH_2), C(OCH_3), C(OCH_2CH_3) или C(CH_2NH_2).

[0056] В некоторых вариантах осуществления A_3 представляет собой NR^{2a} .

[0057] В некоторых вариантах осуществления A_3 представляет собой $N(CH_3)$, $N(CH_2CH_3)$, $N(u$ -пропил), $N(циклобутил)$, $N(циклопропил)$.

[0058] В некоторых вариантах осуществления A_3 представляет собой N, O или S.

[0059] В некоторых вариантах осуществления, A_3 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, A_3 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления, A_3 представляет собой S.

[0060] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой $N(CH_3)$, $N(CH_2CH_3)$, N, $N(u$ -пропил), $N(циклопропил)$, $N(циклобутил)$, C(Cl), C(Br), C(CN), C(CH_3), C(CH_2CH_3), C(CH_2OCH_3), C(циклопропил), C($NH(CH_2CH_3)$), C($NH(i$ -пропил)), C($NH(CH_3)$), C(CH_2CF_3), C($NH(CH_2CHF_2)$), C($NH(CH_2CH_2OCH_3)$), C($N(CH_3)(CH_2CH_3)$), C(u -пропил), C(NH_2), C(OCH_3), C(OCH_2CH_3), C(CH_2NH_2) или CH, насколько позволяет валентность.

[0061] В некоторых вариантах осуществления A_4 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} ,

О или S, насколько позволяет валентность.

[0062] В некоторых вариантах осуществления A_4 представляет собой CR^2 , N, O или S.

[0063] В некоторых вариантах осуществления A_4 представляет собой CR^2 .

[0064] В некоторых вариантах осуществления A_4 представляет собой CH.

[0065] В некоторых вариантах осуществления A_4 представляет собой NR^{2a} .

[0066] В некоторых вариантах осуществления A_4 представляет собой $N(CH_3)$.

[0067] В некоторых вариантах осуществления A_4 представляет собой N, O или S.

[0068] В некоторых вариантах осуществления A_4 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, A_4 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления, A_4 представляет собой S.

[0069] В некоторых вариантах осуществления A_4 представляет собой CH, N, $N(CH_3)$, O или S, насколько позволяет валентность.

[0070] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из A_2 , A_3 или A_4 представляет собой N, NR^{2a} , O или S. [0071] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из A_2 , A_3 или A_4 представляет собой N, O или S.

[0072] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой S, A_3 представляет собой CR^2 и A_4 представляет собой CR^2 .

[0073] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой CR^2 , A_3 представляет собой CR^2 и A_4 представляет собой S.

[0074] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой N, A_3 представляет собой NR^{2a} и A_4 представляет собой CR^2 .

[0075] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой O, A_3 представляет собой CR^2 и A_4 представляет собой CR^2 .

[0076] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой NR^{2a} , A_3 представляет собой N и A_4 представляет собой CR^2 .

[0077] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой N, A_3 представляет собой CR^2 и A_4 представляет собой NR^{2a} .

[0078] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой CR^2 , A_3 представляет собой N и A_4 представляет собой NR^{2a} .

[0079] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой CR^2 , A_3 представляет собой NR^{2a} и A_4 представляет собой N.

[0080] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой CR^2 , A_3 представляет собой CR^2 и A_4 представляет собой O.

[0081] В некоторых вариантах осуществления A_4 представляет собой CR^2 , NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность.

[0082] В некоторых вариантах осуществления A_4 не является N.

[0083] В некоторых вариантах осуществления если A_2 представляет собой S, то A_4 представляет собой CR^2 , NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность.

[0084] В некоторых вариантах осуществления если A_2 представляет собой S, то A_4

не является N.

Переменные R¹ и R^{1S}

[0085] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H.

[0086] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₃-C₁₂ циклоалкил, где -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₃-C₁₂ циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{1S}.

[0087] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₃-C₇ циклоалкил, где -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₃-C₇ циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{1S}.

[0088] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -N(C₁-C₆ алкил)₂, необязательно замещенный одним или более R^{1S}.

[0089] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -N(C₁-C₆ алкил)₂.

[0090] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -N(CH₃)₂.

[0091] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или более R^{1S}.

[0092] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более R^{1S}.

[0093] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой пропил (например, изопропил).

[0094] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более R^{1S}.

[0095] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой пропил (например, изопропил), замещенный одним или более R^{1S}.

[0096] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный одним или более R^{1S}.

[0097] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₂-C₆ алкенил, замещенный одним или более R^{1S}.

[0098] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой пропенил (например, изопропенил).

[0099] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₂-C₆ алкенил, замещенный одним или более R^{1S}.

[00100] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой пропенил (например, изопропенил), замещенный одним или более R^{1S}.

[00101] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₃-C₁₂ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{1S}.

[00102] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₃-C₁₂ циклоалкил, замещенный одним или более R^{1S}.

[00103] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₃-C₁₂ циклоалкил.

[00104] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{1S} .

[00105] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный одним или более R^{1S} .

[00106] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил.

[00107] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил.

[00108] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил, замещенный одним или более R^{1S} .

[00109] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{1S} представляет собой галоген.

[00110] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{1S} представляет собой F, Cl или Br.

[00111] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{1S} представляет собой F.

[00112] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{1S} представляет собой Cl.

[00113] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{1S} представляет собой Br.

[00114] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{1S} представляет собой циано.

[00115] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{1S} представляет собой -ОН.

[00116] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{1S} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[00117] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_3 - C_7 циклоалкил, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1S} .

[00118] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил (*например*, метил, этил или изопропил), C_2 - C_6 алкенил (*например*, изопропенил), C_3 - C_7 циклоалкил (*например*, циклопропил) или C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1S} (*например*, фторметил).

[00119] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, этил, изопропил, изопропенил, циклопропил или фторметил.

Переменные R^2 , R^{2S} и R^{2a}

[00120] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой H.

[00121] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой галоген.

[00122] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет

собой циано.

[00123] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой -ОН или -NH₂.

[00124] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой -NO₂.

[00125] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой -C(=O)NH₂.

[00126] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^{2S}.

[00127] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или более R^{2S}.

[00128] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C₁-C₆ алкил.

[00129] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более R^{2S}.

[00130] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный одним или более R^{2S}.

[00131] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C₂-C₆ алкенил.

[00132] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C₂-C₆ алкенил, замещенный одним или более R^{2S}.

[00133] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C₂-C₆ алкинил, необязательно замещенный одним или более R^{2S}.

[00134] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C₂-C₆ алкинил.

[00135] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C₂-C₆ алкинил, замещенный одним или более R^{2S}.

[00136] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой -O(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂, где -O(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂ необязательно замещен одним или более R^{2S}.

[00137] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой -O(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенный одним или более R^{2S}.

[00138] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой -O(C₁-C₆ алкил).

[00139] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂, необязательно замещенный одним или более R^{2S}.

[00140] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂.

[00141] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{2S} .

[00142] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_3 - C_7 циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{2S} .

[00143] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{2S} .

[00144] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил.

[00145] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил, замещенный одним или более R^{2S} .

[00146] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{2S} .

[00147] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил.

[00148] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный одним или более R^{2S} .

[00149] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{2S} .

[00150] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил.

[00151] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более R^{2S} .

[00152] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{2S} .

[00153] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C_6 - C_{10} арил.

[00154] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C_6 - C_{10} арил, замещенный одним или более R^{2S} .

[00155] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^{2S} .

[00156] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой 5-10-членный гетероарил.

[00157] В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одним или более R^{2S} .

[00158] В некоторых вариантах осуществления два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где

C_3 - C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{2S} .

[00159] В некоторых вариантах осуществления два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_7 циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_3 - C_7 циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{2S} .

[00160] В некоторых вариантах осуществления два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил.

[00161] В некоторых вариантах осуществления два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{2S} .

[00162] В некоторых вариантах осуществления два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил.

[00163] В некоторых вариантах осуществления два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_7 циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил.

[00164] В некоторых вариантах осуществления два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_7 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{2S} .

[00165] В некоторых вариантах осуществления два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_7 циклоалкил.

[00166] В некоторых вариантах осуществления два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{2S} .

[00167] В некоторых вариантах осуществления два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклоалкил.

[00168] В некоторых вариантах осуществления R^2 независимо представляет собой H, галоген, циано, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкил, $-O(C_1$ - C_6 алкил), $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_{12} циклоалкил, где C_1 - C_6 алкил и $-NH(C_1$ - C_6 алкил) необязательно замещен одним или более R^{2S} .

[00169] В некоторых вариантах осуществления R^2 независимо представляет собой H, галоген (*например*, хлор или бром), циано, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкил (*например*, метил, этил или пропил), $-O(C_1$ - C_6 алкил) (*например*, $-O$ -метил или $-O$ -этил), $-NH(C_1$ - C_6 алкил) (*например*, $-NH$ -метил, $-NH$ - CD_3 , $-NH$ -этил или $-NH$ -изопропил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$ (*например*, $-N(Me)(Et)$) или C_3 - C_{12} циклоалкил (*например*, циклопропил), где C_1 - C_6 алкил и $-NH(C_1$ - C_6 алкил) необязательно замещен одним или более R^{2S} (*например*, $-CH_2$ - CF_3 , $-NHCH_2CHF_2$, $-CH_2$ - O -метил, $-NHCH_2CH_2OMe$ или $-CH_2$ - NH_2).

[00170] В некоторых вариантах осуществления R^2 независимо представляет собой H, хлор, бром, циано, $-NH_2$, метил, этил, пропил, $-O$ -метил, $-O$ -этил, $-NH$ -метил, $-NH$ - CD_3 , $-NH$ -этил, $-NH$ -изопропил, $-N(Me)(Et)$, циклопропил, $-CH_2$ - CF_3 , $-NHCH_2CHF_2$, $-CH_2$ - O -метил, $-NHCH_2CH_2OMe$ или $-CH_2$ - NH_2 .

[00171] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой галоген.

[00172] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой F, Cl или Br.

[00173] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой F.

[00174] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой Cl.

[00175] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой Br.

[00176] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой -OH.

[00177] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой -O(C₁-C₆ алкил).

[00178] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой -NH₂.

[00179] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂.

[00180] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой C₃-C₁₂ циклоалкил.

[00181] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой C₃-C₇ циклоалкил.

[00182] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой C₃ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой C₄ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой C₅ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой C₆ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой C₇ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой C₈ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой C₉ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой C₁₀ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой C₁₁ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{2S} представляет собой C₁₂ циклоалкил.

[00183] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой H.

[00184] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ галогеналкил, -(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₁₂ циклоалкил) или -(CH₂)₀₋₃-(3-12-членный гетероциклоалкил).

[00185] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет

собой C_1-C_6 алкил.

[00186] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой метил, этил или изопропил.

[00187] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой C_2-C_6 алкенил.

[00188] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[00189] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой C_1-C_6 галогеналкил.

[00190] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой $-CF_3$.

[00191] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_{12}$ циклоалкил) или $-(CH_2)_{0-3}-(3-12$ -членный гетероциклоалкил).

[00192] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_{12}$ циклоалкил).

[00193] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил.

[00194] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой C_3-C_7 циклоалкил.

[00195] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой $-(CH_2)_{0-3}-(3-12$ -членный гетероциклоалкил).

[00196] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой $-3-12$ -членный гетероциклоалкил.

[00197] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил.

[00198] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил (*например*, метил, этил или изопропил) или $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил (*например*, циклопропил или циклобутил).

[00199] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2a} независимо представляет собой метил, этил, изопропил, циклопропил или циклобутил.

Переменные R^a

[00200] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^a представляет собой H.

[00201] В некоторых вариантах осуществления оба R^a представляют собой H.

[00202] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^a представляет собой C_1-C_6 алкил (*например*, метил, этил или пропил).

[00203] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^a представляет собой C_1-C_4 алкил (*например*, метил, этил или пропил).

[00204] В некоторых вариантах осуществления один R^a представляет собой H и другой R^a представляет собой C_1-C_6 алкил (*например*, метил, этил или пропил).

[00205] В некоторых вариантах осуществления один R^a представляет собой H и другой R^a представляет собой C_1 - C_4 алкил (например, метил, этил или пропил).

[00206] В некоторых вариантах осуществления два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил.

[00207] В некоторых вариантах осуществления два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_7 циклоалкил.

[00208] В некоторых вариантах осуществления два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил.

[00209] В некоторых вариантах осуществления два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил или циклопентил или циклогексил.

[00210] В некоторых вариантах осуществления два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

[00211] В некоторых вариантах осуществления оба R^a представляют собой H или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил (например, C_3 - C_7 циклоалкил или C_3 - C_6 циклоалкил).

[00212] В некоторых вариантах осуществления оба R^a представляют собой H или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

Переменные R^{N2} , R^{Na} и R^{N2ab}

[00213] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, -O-(C_1 - C_6 алкил), -O-(C_2 - C_6 алкенил), -O-(C_2 - C_6 алкинил), -NH-(C_1 - C_6 алкил), -NH-(C_2 - C_6 алкенил) или -NH-(C_2 - C_6 алкинил), где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, -O-(C_1 - C_6 алкил), -O-(C_2 - C_6 алкенил), -O-(C_2 - C_6 алкинил)-NH-(C_1 - C_6 алкил), -NH-(C_2 - C_6 алкенил) или -NH-(C_2 - C_6 алкинил) необязательно замещен одним или более R^{N2a} .

[00214] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00215] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[00216] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более R^{N2a} .

[00217] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00218] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_2 - C_6 алкенил.

[00219] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_2 - C_6 алкенил, замещенный одним или более R^{N2a} .

[00220] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00221] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_2 - C_6 алкинил.

[00222] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_2 - C_6

алкинил, замещенный одним или более R^{N2a} .

[00223] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-O-(C_1-C_6$ алкил), необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00224] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-O-(C_1-C_6$ алкил).

[00225] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-O-(C_1-C_6$ алкил), замещенный одним или более R^{N2a} .

[00226] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-O-(C_2-C_6$ алкенил), необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00227] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-O-(C_2-C_6$ алкенил).

[00228] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-O-(C_2-C_6$ алкенил), замещенный одним или более R^{N2a} .

[00229] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-O-(C_2-C_6$ алкинил), необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00230] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-O-(C_2-C_6$ алкинил).

[00231] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-O-(C_2-C_6$ алкинил), замещенный одним или более R^{N2a} .

[00232] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-NH-(C_1-C_6$ алкил), необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00233] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-NH-(C_1-C_6$ алкил).

[00234] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-NH-(C_1-C_6$ алкил), замещенный одним или более R^{N2a} .

[00235] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-NH-(C_2-C_6$ алкенил), необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00236] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-NH-(C_2-C_6$ алкенил).

[00237] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-NH-(C_2-C_6$ алкенил), замещенный одним или более R^{N2a} .

[00238] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-NH-(C_2-C_6$ алкинил), необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00239] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-NH-(C_2-C_6$ алкинил).

[00240] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-NH-(C_2-C_6$ алкинил), замещенный одним или более R^{N2a} .

[00241] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный

гетероарил необязательно замещен одним или более R^{N2a} .

[00242] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_3 - C_7 циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{N2a} .

[00243] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00244] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил.

[00245] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил, замещенный одним или более R^{N2a} .

[00246] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00247] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил.

[00248] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный одним или более R^{N2a} .

[00249] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00250] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил.

[00251] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более R^{N2a} .

[00252] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00253] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_6 - C_{10} арил.

[00254] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_6 - C_{10} арил, замещенный одним или более R^{N2a} .

[00255] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00256] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой 5-10-членный гетероарил.

[00257] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одним или более R^{N2a} .

[00258] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-(C_1-C_6$ алкил)-(C_3 - C_{12} циклоалкил), $-(C_1-C_6$ алкил)-(3 - 12 -членный гетероциклоалкил), $-(C_1-C_6$ алкил)-(C_6 - C_{10} арил) или $-(C_1-C_6$ алкил)-(5 - 10 -членный гетероарил); где $-(C_1-C_6$ алкил)-(C_3 - C_{12} циклоалкил), $-(C_1-C_6$ алкил)-(3 - 12 -членный гетероциклоалкил), $-(C_1-C_6$ алкил)-(C_6 - C_{10} арил) или $-(C_1-C_6$ алкил)-(5 - 10 -членный гетероарил) необязательно замещен одним или более R^{N2a} .

[00259] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-(C_1-C_6$ алкил)- $(C_3-C_{12}$ циклоалкил), необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00260] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-(C_1-C_6$ алкил)- $(C_3-C_{12}$ циклоалкил).

[00261] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-(C_1-C_6$ алкил)- $(C_3-C_{12}$ циклоалкил), замещенный одним или более R^{N2a} .

[00262] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-(C_1-C_6$ алкил)- $(3-12$ -членный гетероциклоалкил), необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00263] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-(C_1-C_6$ алкил)- $(3-12$ -членный гетероциклоалкил).

[00264] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-(C_1-C_6$ алкил)- $(3-12$ -членный гетероциклоалкил), замещенный одним или более R^{N2a} .

[00265] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-(C_1-C_6$ алкил)- $(C_6-C_{10}$ арил), необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00266] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-(C_1-C_6$ алкил)- $(C_6-C_{10}$ арил).

[00267] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-(C_1-C_6$ алкил)- $(C_6-C_{10}$ арил), замещенный одним или более R^{N2a} .

[00268] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-(C_1-C_6$ алкил)- $(5-10$ -членный гетероарил), необязательно замещенный одним или более R^{N2a} .

[00269] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-(C_1-C_6$ алкил)- $(5-10$ -членный гетероарил).

[00270] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой $-(C_1-C_6$ алкил)- $(5-10$ -членный гетероарил), замещенный одним или более R^{N2a} .

[00271] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил (*например*, циклобутил), $3-12$ -членный гетероциклоалкил (*например*, пиперидинил, октагидроиндолизин-8-ил или оксаспиро[3,3]гептан-6-ил) или $5-10$ -членный гетероарил (*например*, оксазолил, пиримидинил или триазилилпиридинил), где C_3-C_{12} циклоалкил, $3-12$ -членный гетероциклоалкил или $5-10$ -членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{N2a} .

[00272] В некоторых вариантах осуществления R^{N2} представляет собой циклобутил, пиперидинил, октагидроиндолизин-8-ил, оксаспиро[3,3]гептан-6-ил, оксазолил, пиримидинил или триазилилпиридинил, где циклобутил, пиперидинил, октагидроиндолизин-8-ил, оксаспиро[3,3]гептан-6-ил, оксазолил, пиримидинил или триазилилпиридинил необязательно замещен одним или более R^{N2a} .

[00273] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой оксо.

[00274] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два R^{N2a} представляют собой оксо.

[00275] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой галоген.

[00276] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой F, Cl или Br.

[00277] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой F.

[00278] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой Cl.

[00279] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой Br.

[00280] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой циано.

[00281] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -OH, -NH₂, -C(=O)H или -C(=O)OH.

[00282] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -OH.

[00283] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -NH₂.

[00284] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -C(=O)H.

[00285] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -C(=O)OH.

[00286] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил необязательно замещен одним или более R^{N2ab} .

[00287] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00288] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой C₁-C₆ алкил.

[00289] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00290] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00291] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой C₂-C₆ алкенил.

[00292] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой C₂-C₆ алкенил, замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00293] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой C₂-C₆ алкинил, необязательно замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00294] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a}

представляет собой C₂-C₆ алкинил.

[00295] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой C₂-C₆ алкинил, замещенный одним или более R^{N2ab}.

[00296] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -O(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂, где -O(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂ необязательно замещен одним или более R^{N2ab}.

[00297] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -O(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенный одним или более R^{N2ab}.

[00298] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -O(C₁-C₆ алкил).

[00299] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂, необязательно замещенный одним или более R^{N2ab}.

[00300] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂.

[00301] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -C(=O)(C₁-C₆ алкил), -C(=O)O(C₁-C₆ алкил) или -NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил), где -C(=O)(C₁-C₆ алкил), -C(=O)O(C₁-C₆ алкил) или -NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил) необязательно замещен одним или более R^{N2ab}.

[00302] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -C(=O)(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенный одним или более R^{N2ab}.

[00303] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -C(=O)(C₁-C₆ алкил).

[00304] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -C(=O)(C₁-C₆ алкил), замещенный одним или более R^{N2ab}.

[00305] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -C(=O)O(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенный одним или более R^{N2ab}.

[00306] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -C(=O)O(C₁-C₆ алкил).

[00307] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -C(=O)O(C₁-C₆ алкил), замещенный одним или более R^{N2ab}.

[00308] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил), необязательно замещенный одним или более R^{N2ab}.

[00309] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой -NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил).

[00310] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a}

или более R^{N2ab} .

[00327] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил.

[00328] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00329] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00330] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой C_6 - C_{10} арил.

[00331] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой C_6 - C_{10} арил, замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00332] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00333] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой 5-10-членный гетероарил.

[00334] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00335] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^{N2ab} .

[00336] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, необязательно замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00337] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$.

[00338] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00339] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, необязательно замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00340] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$.

[00341] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00342] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a}

представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$, необязательно замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00343] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$.

[00344] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$, замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00345] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, необязательно замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00346] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$.

[00347] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2a} представляет собой $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$, замещенный одним или более R^{N2ab} .

[00348] В некоторых вариантах осуществления R^{N2a} независимо представляет собой галоген (*например*, F или Cl), циано, -ОН, C_1-C_6 алкил (*например*, метил), C_3-C_{12} циклоалкил (*например*, циклопропил или циклобутил), $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ (*например*, -COO-этил), где C_1-C_6 алкил (*например*, метил) необязательно замещен одним или более R^{N2ab} (*например*, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$).

[00349] В некоторых вариантах осуществления R^{N2a} независимо представляет собой галоген (*например*, F или Cl), циано, -ОН, C_1-C_6 алкил (*например*, метил), C_3-C_{12} циклоалкил (*например*, циклопропил или циклобутил), $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ (*например*, -COO-этил), где C_1-C_6 алкил (*например*, метил) необязательно замещен одним или более R^{N2ab} (*например*, $-C(=O)O(\text{этил})$).

[00350] В некоторых вариантах осуществления R^{N2a} независимо представляет собой F, Cl, циано, -ОН, метил, циклопропил, циклобутил или -COO-этил, где метил необязательно замещен одним или более $-C(=O)O(\text{этил})$.

[00351] В некоторых вариантах осуществления R^{N2a} независимо представляет собой F, Cl, циано, -ОН, метил, циклопропил, циклобутил или -COO-этил.

[00352] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой оксо.

[00353] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два R^{N2ab} представляют собой оксо.

[00354] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой галоген.

[00355] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой F, Cl или Br.

[00356] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой F.

[00357] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab}

представляет собой Cl.

[00358] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой Br.

[00359] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой циано.

[00360] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -ОН, -NH₂, -C(=O)H или -C(=O)ОН.

[00361] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -ОН.

[00362] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -NH₂.

[00363] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -C(=O)H.

[00364] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -C(=O)ОН.

[00365] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -O(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(=O)(C₁-C₆ алкил), -C(=O)O(C₁-C₆ алкил) или -NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил).

[00366] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -O(C₁-C₆ алкил).

[00367] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -NH(C₁-C₆ алкил) или -N(C₁-C₆ алкил)₂.

[00368] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -C(=O)(C₁-C₆ алкил).

[00369] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -C(=O)O(C₁-C₆ алкил) (например, -C(=O)O(этил)).

[00370] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -NHC(=O)O(C₁-C₆ алкил).

[00371] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -S(=O)₂(C₁-C₆ алкил) или -S(=O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂.

[00372] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -S(=O)₂(C₁-C₆ алкил).

[00373] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N2ab} представляет собой -S(=O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂.

Типовые варианты осуществления соединений

[00374] В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (II):



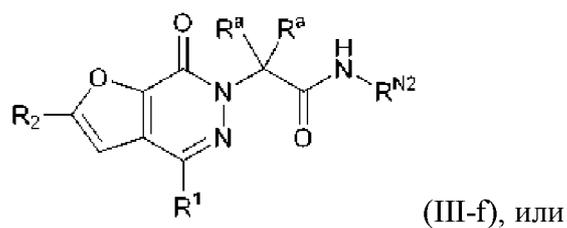
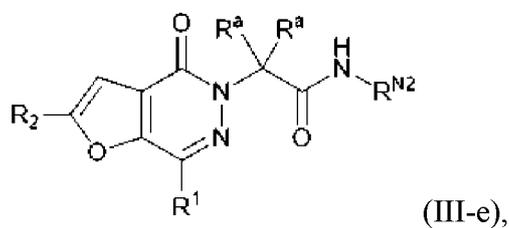
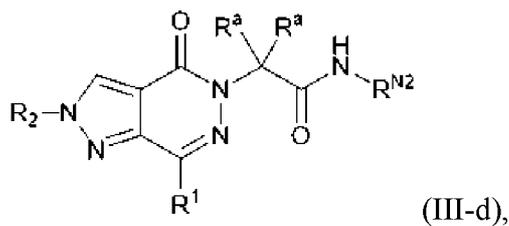
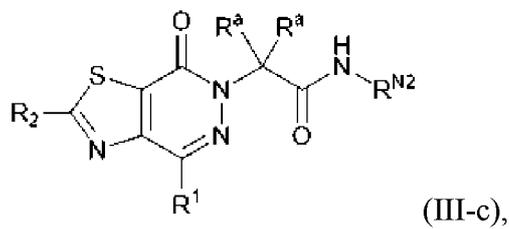
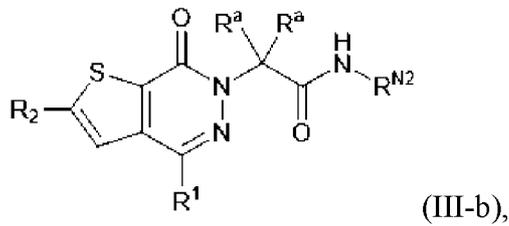
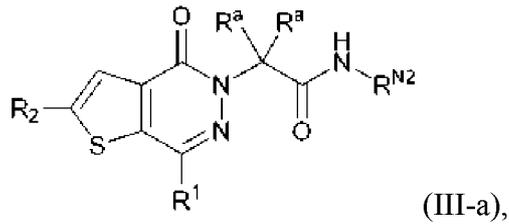
или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль.

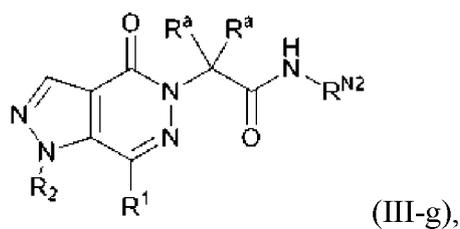
[00375] В некоторых вариантах осуществления соединения имеет Формулу (II-a):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль.

[00376] В некоторых вариантах осуществления соединения имеет Формулу (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f) или (III-g):





или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль.

[00377] В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (III) выбрано из Формулы (III-b), Формулы (III-d) и Формулы (III-e).

[00378] В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (III) представляет собой соединение Формулы (III-e).

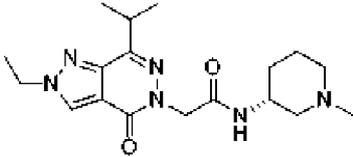
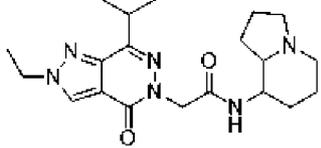
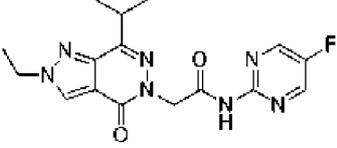
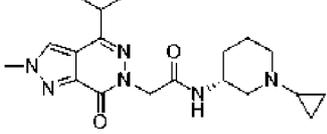
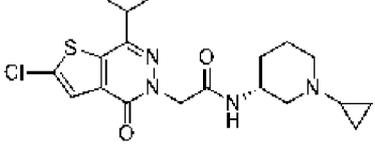
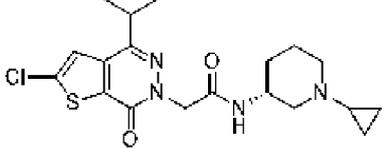
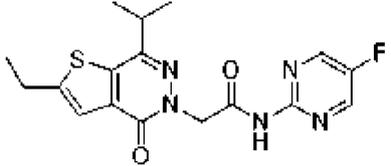
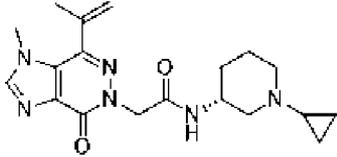
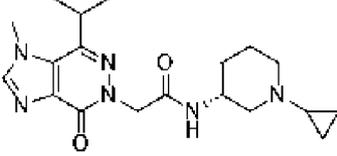
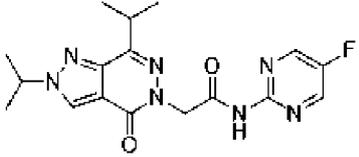
[00379] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, описанных в Таблице 1, и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

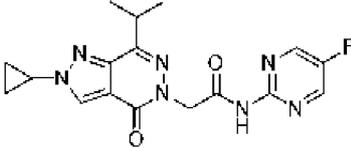
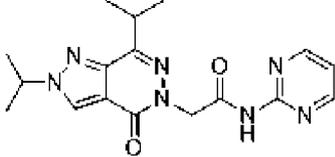
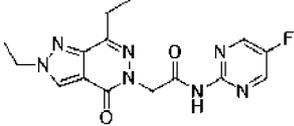
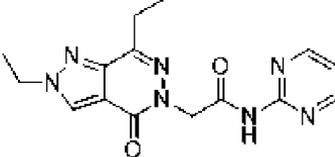
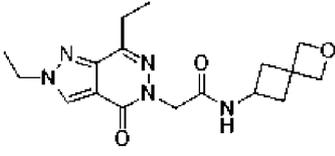
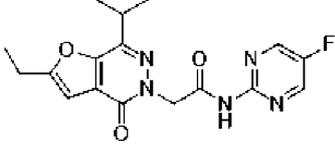
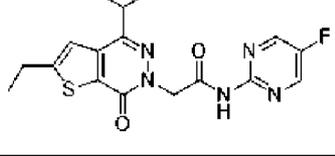
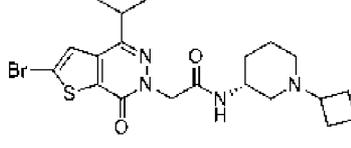
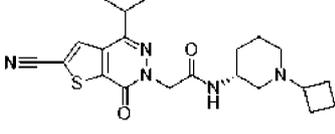
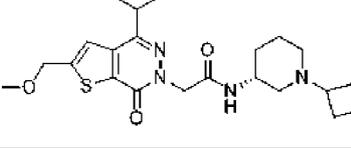
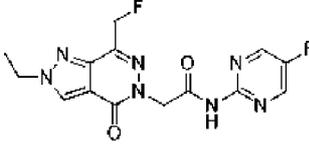
[00380] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, описанных в Таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей.

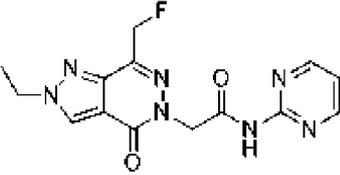
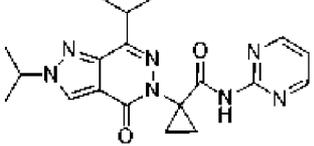
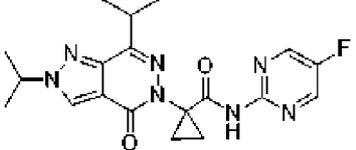
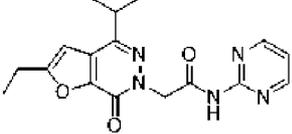
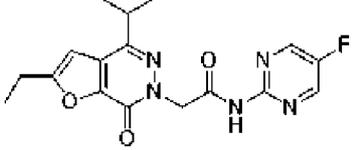
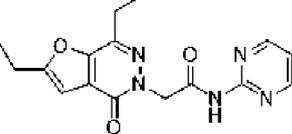
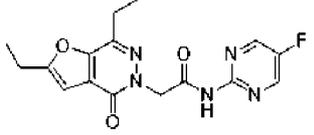
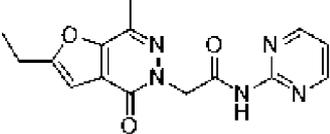
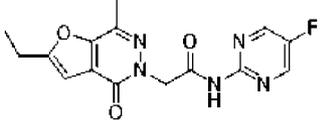
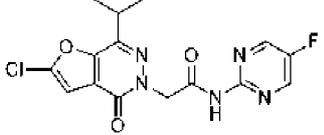
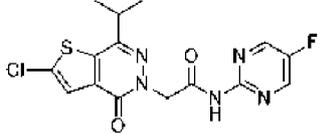
[00381] В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (III) выбрано из соединений, описанных в Таблице 1.

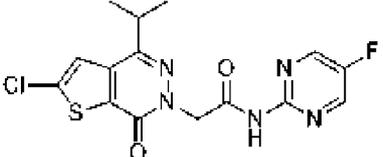
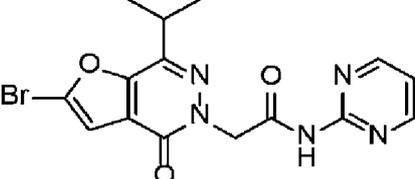
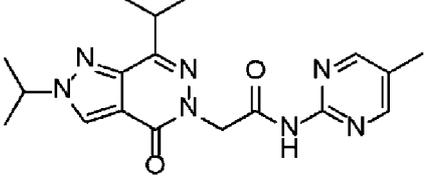
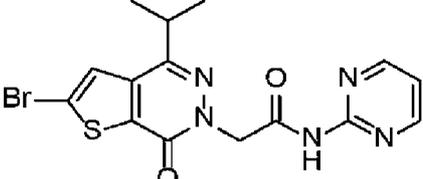
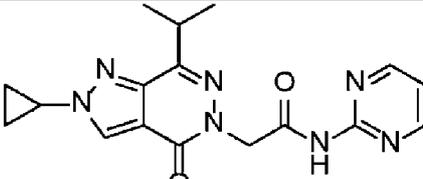
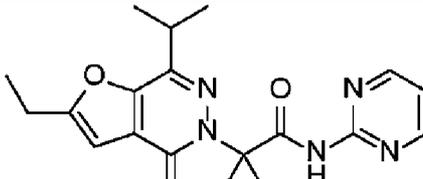
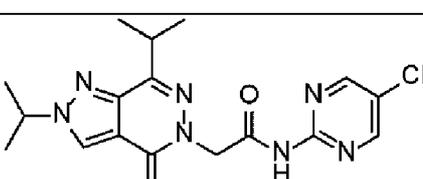
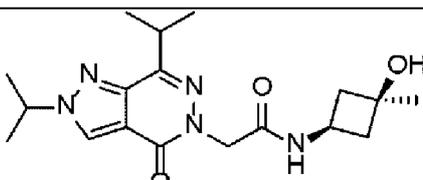
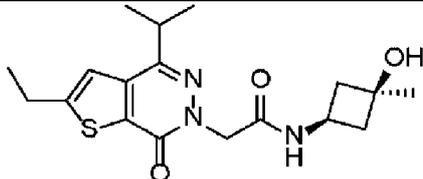
Таблица 1

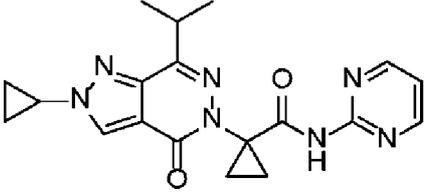
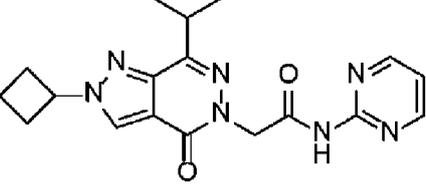
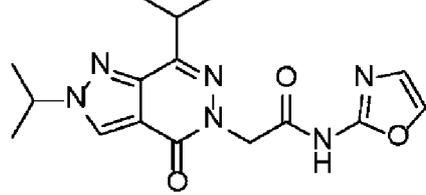
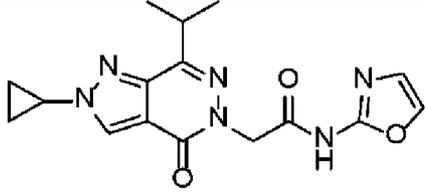
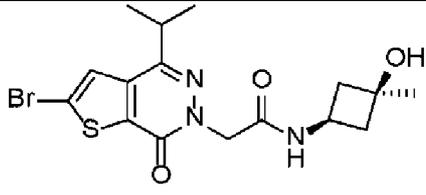
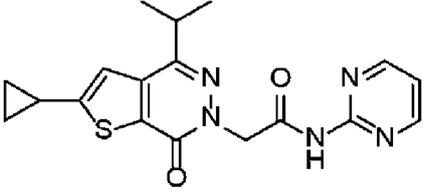
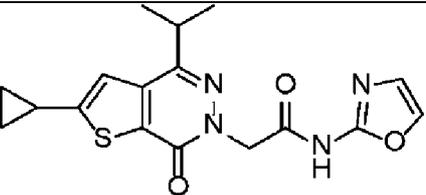
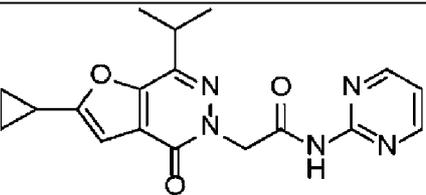
№ соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	

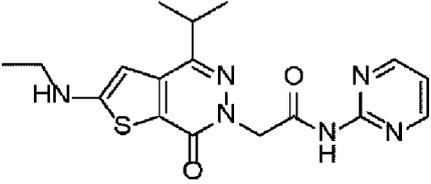
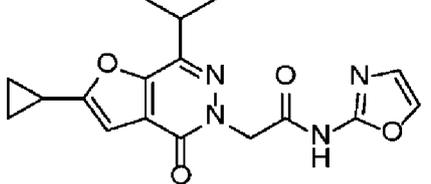
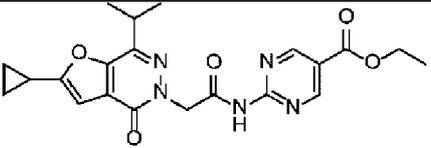
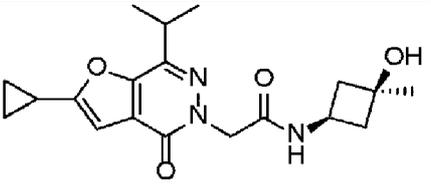
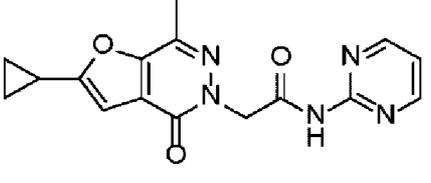
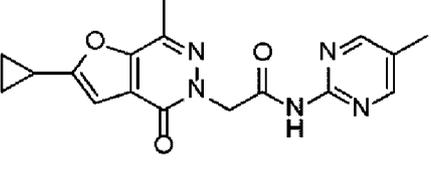
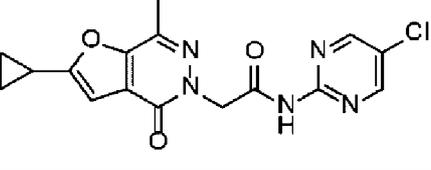
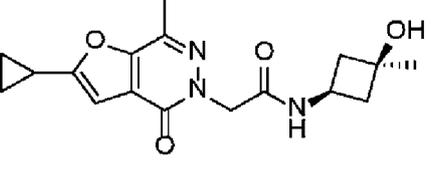
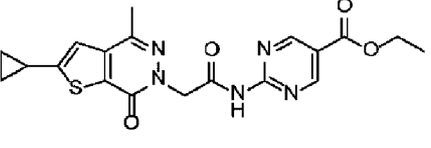
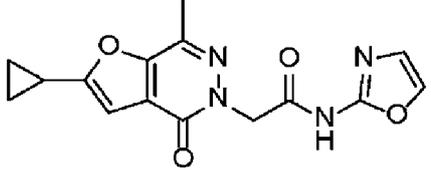
№ соединения	Структура
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

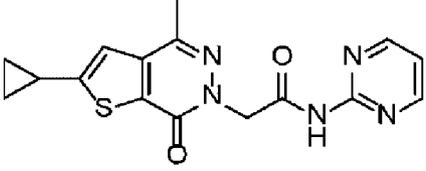
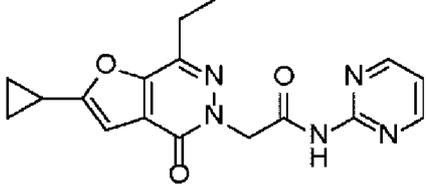
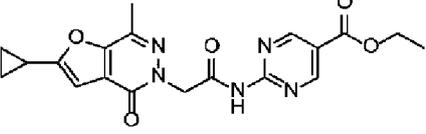
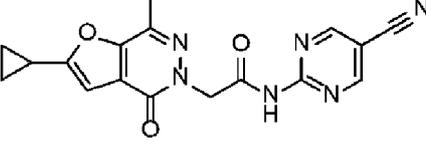
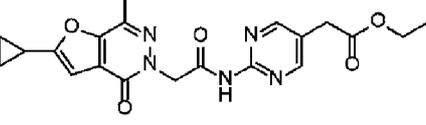
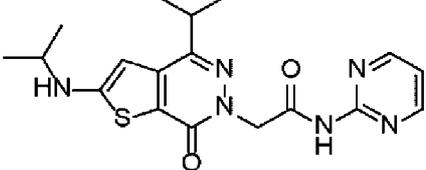
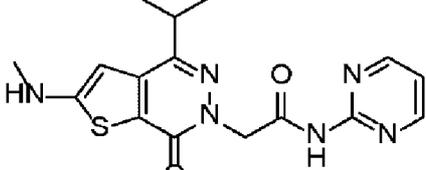
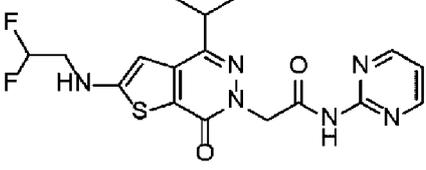
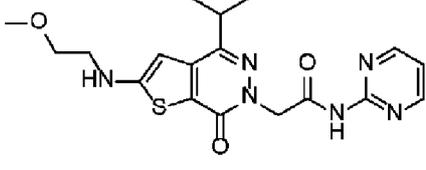
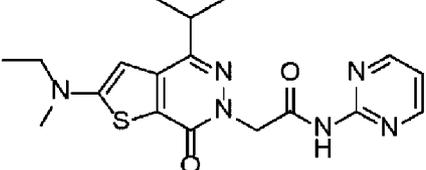
№ соединения	Структура
16	
17	
20	
21	
22	
23	
24	
29	
30	
31	
39	

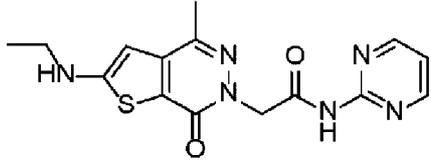
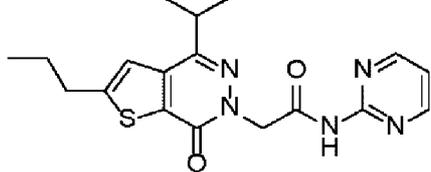
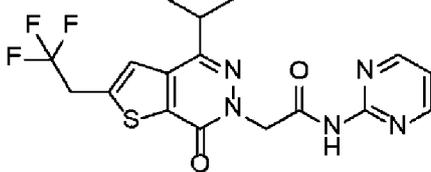
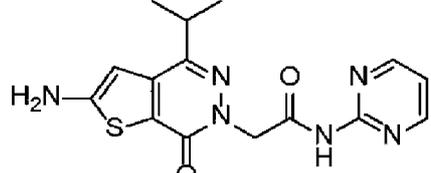
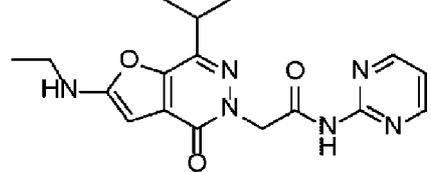
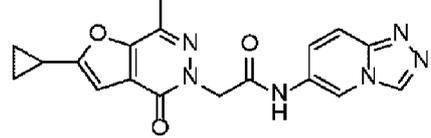
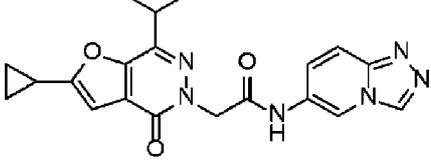
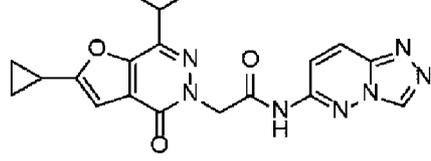
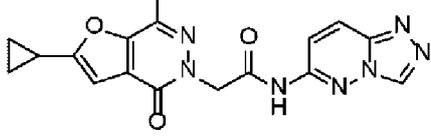
№ соединения	Структура
40	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

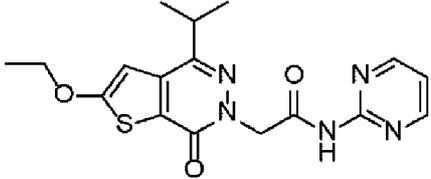
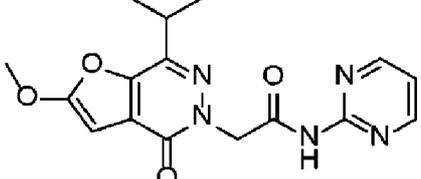
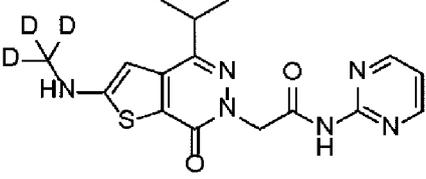
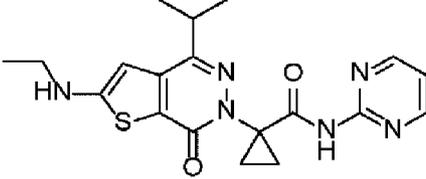
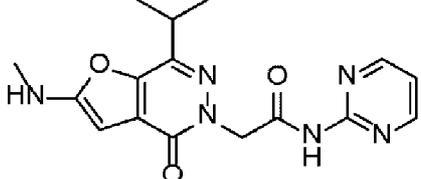
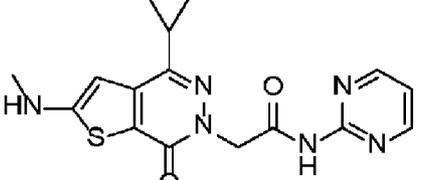
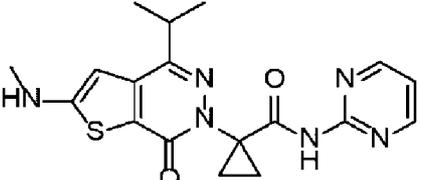
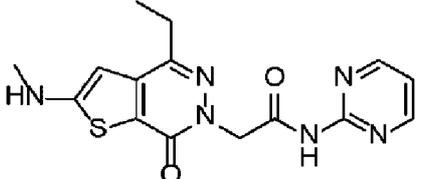
№ соединения	Структура
60	 <chem>CC(C)C1=CN2C(=O)N(CCN2C1=NC3=CC=C(N3)F)C1=CC=C(Cl)S1</chem>
62	 <chem>CC(C)C1=CN2C(=O)N(CCN2C1=CC=C(Br)O)C1=CC=CN=C1</chem>
63	 <chem>CC(C)C1=CN2C(=O)N(CCN2C1=CN(C3=CC=NC=C3)C4=CC=CC=C4)C1=CC=C(N(C)C)N1</chem>
64	 <chem>CC(C)C1=CN2C(=O)N(CCN2C1=CC=C(Br)O)C1=CC=CN=C1</chem>
65	 <chem>CC(C)C1=CN2C(=O)N(CCN2C1=CC=C(C3CC3)N)C1=CC=CN=C1</chem>
66	 <chem>CC(C)C1=CN2C(=O)N(CCN2C1=CC=C(C3CC3)O)C1=CC=C(CC)N=C1</chem>
67	 <chem>CC(C)C1=CN2C(=O)N(CCN2C1=NC3=CC=C(N3)Cl)C1=CC=C(N(C)C)N1</chem>
68	 <chem>CC(C)C1=CN2C(=O)N(CCN2C1=CC=C(N(C)C)N)C1=CC=C(O)C1</chem>
69	 <chem>CC(C)C1=CN2C(=O)N(CCN2C1=CC=C(C3=CC=CC=C3S3)C4=CC=CC=C4)C1=CC=C(O)C1</chem>

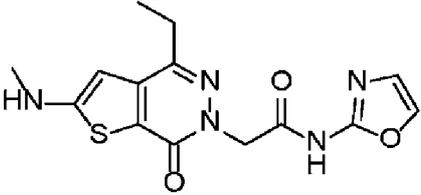
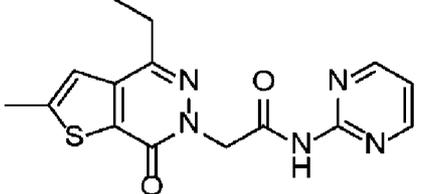
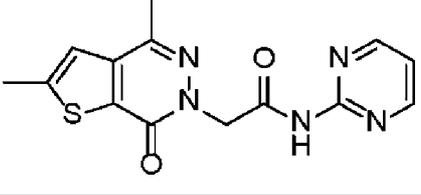
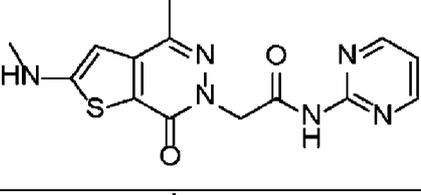
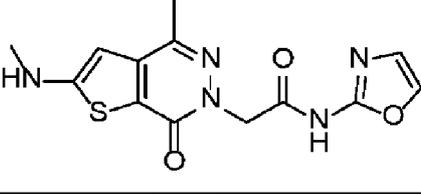
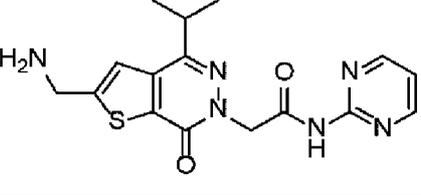
№ соединения	Структура
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	

№ соединения	Структура
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

№ соединения	Структура
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	

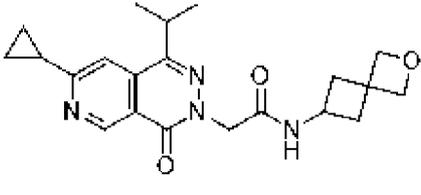
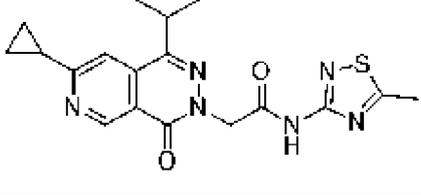
№ соединения	Структура
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

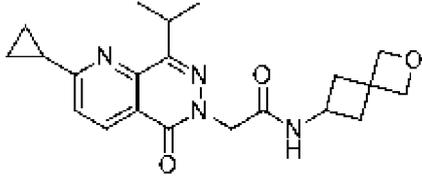
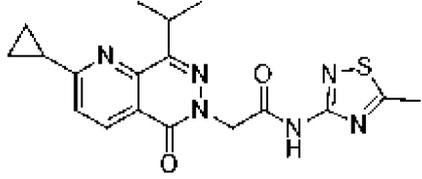
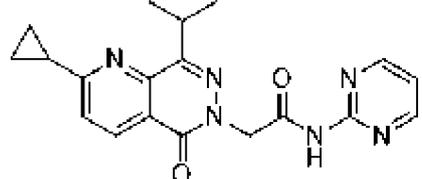
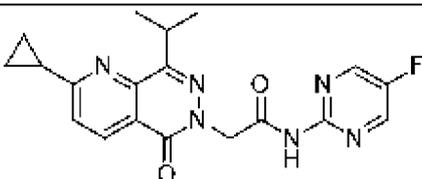
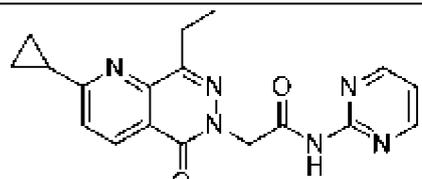
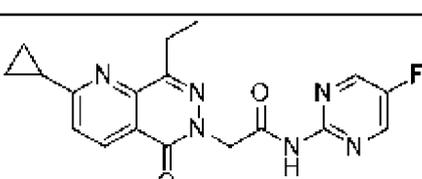
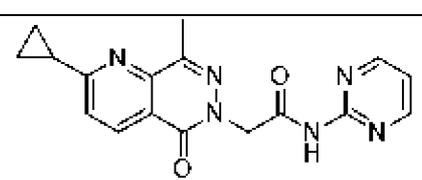
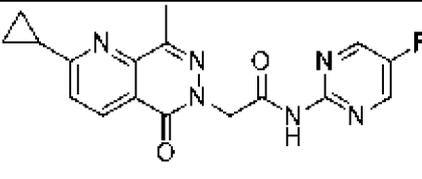
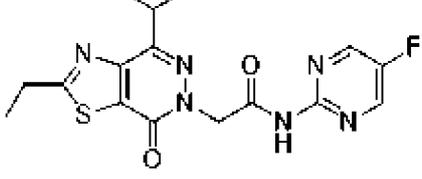
№ соединения	Структура
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

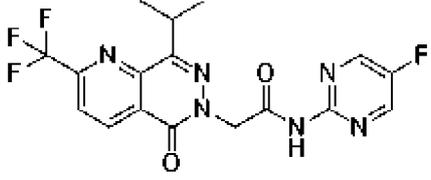
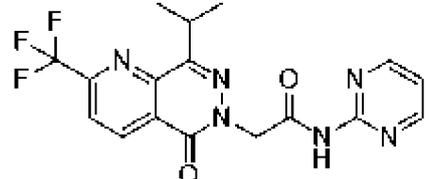
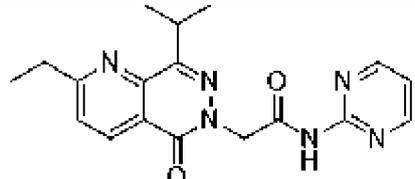
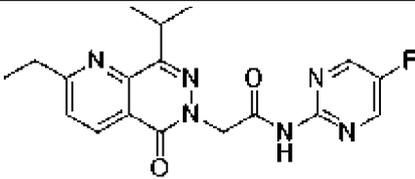
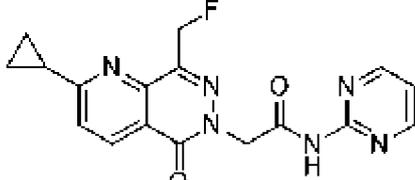
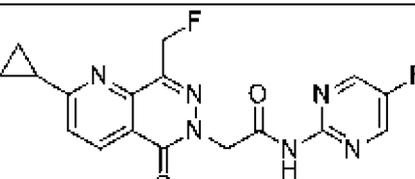
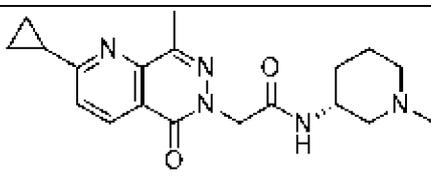
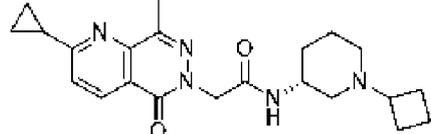
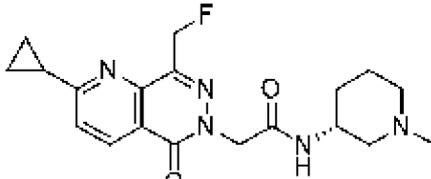
№ соединения	Структура
115	
116	
117	
118	
119	
120	

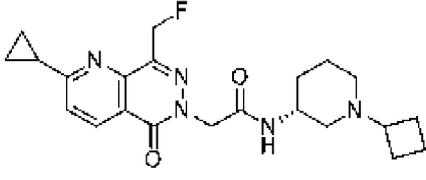
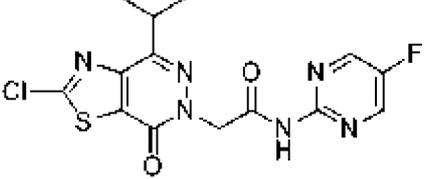
[00382] В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) выбрано из соединений, описанных в Таблице 2.

Таблица 2

№ соединения	Структура
18	
19	

№ соединения	Структура
25	
26	
27	
28	
32	
33	
34	
35	
36	

№ соединения	Структура
37	
38	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

№ соединения	Структура
49	
61	

[00383] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает соединение, являющееся изотопным производным (например, меченым изотопами соединением) любого из соединений Формул, раскрытых в настоящем документе.

[00384] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой протонированное соединение любой из Формул, раскрытых в настоящем документе, и его фармацевтически приемлемые соли.

[00385] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой протонированное соединение любой из Формул, раскрытых в настоящем документе.

[00386] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой протонированное соединение любого из соединений, описанных в Таблице 1, и его фармацевтически приемлемые соли.

[00387] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой протонированное соединение любого из соединений, описанных в Таблице 1.

[00388] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в Таблице 1, а также их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

[00389] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в Таблице 1, и его фармацевтически приемлемых солей.

[00390] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в Таблице 1.

[00391] Понятно, что изотопное производное можно получить с использованием любой из множества известных в данной области техники методик. Например, изотопное производное обычно можно получить, выполняя процедуры, раскрытые на Схемах и/или в Примерах, описанных в настоящем документе, путем замены немеченого изотопом реагента меченым изотопом реагентом.

[00392] В некоторых вариантах осуществления изотопное производное представляет собой меченое дейтерием соединение.

[00393] В некоторых вариантах осуществления изотопное производное представляет собой меченое дейтерием соединение любого из соединений Формул, раскрытых в

настоящем документе.

[00394] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой меченое дейтерием соединение любого из соединений, описанных в Таблице 1, и его пролекарства и фармацевтически приемлемые соли.

[00395] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой меченое дейтерием соединение любого из соединений, описанных в Таблице 1, и его фармацевтически приемлемые соли.

[00396] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой меченое дейтерием соединение любого из соединений, описанных в Таблице 1.

[00397] Понятно, что меченое дейтерием соединение содержит атом дейтерия, содержание которого существенно превышает естественное содержание дейтерия, которое составляет 0,015%.

[00398] В некоторых вариантах осуществления меченое дейтерием соединение имеет коэффициент обогащения дейтерием для каждого атома дейтерия, по меньшей мере, 3500 (включение дейтерия 52,5% на каждый атом дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (включение дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (включение дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение дейтерия 99,5%). Используемый в настоящем документе термин «коэффициент обогащения дейтерием» означает соотношение между содержанием дейтерия и естественным содержанием дейтерия.

[00399] Понятно, что меченое дейтерием соединение можно получить с использованием любой из множества известных в данной области методик. Например, меченое дейтерием соединение обычно можно получить, выполняя процедуры, раскрытые на Схемах и/или в Примерах, описанных в настоящем документе, путем замены реагента, не меченого дейтерием, на реагент, меченый дейтерием.

[00400] Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, которое содержит вышеупомянутый(ые) атом(ы) дейтерия, включено в объем изобретения. Кроме того, замещение дейтерием (*m.e.* ^2H) может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полужизни *in vivo* или снижением требований к дозировке.

[00401] Во избежание сомнений следует понимать, что там, где в этом описании группа квалифицируется как «описанная в настоящем документе», указанная группа включает первое встречающееся и самое широкое определение, а также каждое и все конкретные определения для этой группы.

[00402] Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по настоящему изобретению является, например, кислотно-аддитивная соль соединения по

настоящему изобретению, которая является достаточно основной, например, кислотно-аддитивная соль, например, с неорганической или органической кислотой, например, хлористо-водородной, бромисто-водородной, серной, фосфорной, муравьиной, лимонной, метансульфоновой или малеиновой кислотой. Кроме того, подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по настоящему изобретению, которая является достаточно кислой, является соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например, соль кальция или магния, соль аммония или соль органического основания, которая дает фармацевтически приемлемый катион, например соль с метиламином, диметиламином, диэтиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

[00403] Понятно, что соединения любой из Формул, раскрытых в настоящем документе, и любые их фармацевтически приемлемые соли включают стереоизомеры, смеси стереоизомеров, полиморфы всех изомерных форм указанных соединений.

[00404] В контексте настоящего документа термин «изомерия» означает соединения, которые имеют идентичные молекулярные формулы, но различаются последовательностью связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве. Изомеры, различающиеся расположением атомов в пространстве, называются стереоизомерами. Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга, называются «диастереоизомерами», и стереоизомеры, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отражениями друг друга, называются «энантиомерами» или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащая равные количества отдельных энантиомерных форм противоположной хиральности, называется «рацемической смесью».

[00405] В контексте настоящего документа термин «хиральный центр» относится к атому углерода, связанному с четырьмя неидентичными заместителями.

[00406] В контексте настоящего документа термин «хиральный изомер» означает соединение по меньшей мере с одним хиральным центром. Соединения с более чем одним хиральным центром могут существовать либо в виде отдельного диастереомера, либо в виде смеси диастереомеров, называемой «диастереомерной смесью». Когда присутствует один хиральный центр, стереоизомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией (R или S) этого хирального центра. Абсолютная конфигурация означает расположение в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, ранжируются в соответствии с *Правилом последовательности* Кана, Ингольда и Прелога. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

[00407] В контексте настоящего документа термин «геометрический изомер» означает диастереомеры, существование которых обусловлено затрудненным вращением вокруг двойных связей или циклоалкильного линкера (например, 1,3-циклобутил). Эти конфигурации различаются в своих названиях префиксами цис и транс, или Z и E, которые

указывают на то, что группы находятся на одной или противоположных сторонах двойной связи в молекуле согласно правилам Кана-Ингольда-Прелога.

[00408] Следует понимать, что соединения настоящего изобретения могут быть изображены как различные хиральные изомеры или геометрические изомеры. Также следует понимать, что когда соединения имеют хиральные изомерные или геометрические изомерные формы, предполагается, что все изомерные формы включены в объем настоящего изобретения, и наименование соединений не исключает каких-либо изомерных форм, при этом подразумевается, что не все изомеры могут иметь одинаковый уровень активности.

[00409] Следует понимать, что структуры и другие соединения, обсуждаемые в этом описании, включают все их атропные изомеры. Также следует понимать, что не все атропные изомеры могут иметь одинаковый уровень активности.

[00410] В контексте настоящего документа термин «атропные изомеры» представляет собой тип стереоизомера, в котором атомы двух изомеров расположены по-разному в пространстве. Атропные изомеры обязаны своим существованием ограниченному вращению, вызванному затруднением вращения больших групп вокруг центральной связи. Такие атропные изомеры обычно существуют в виде смеси, однако в результате последних достижений в методах хроматографии в некоторых случаях стало возможным разделять смеси двух атропных изомеров.

[00411] В контексте настоящего документа термин «таутомер» представляет собой один из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко преобразуются из одной изомерной формы в другую. В результате этого преобразования происходит формальная миграция атома водорода, сопровождающаяся переключением соседних конъюгированных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси таутомерного набора в растворе. В растворах, где возможна таутомеризация, достигается химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Концепция таутомеров, которые взаимопревращаются посредством таутомеризации, называется таутомерией. Из различных возможных типов таутомерии обычно наблюдают два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременный сдвиг электронов и атома водорода. Таутомерия кольцевой цепи возникает в результате реакции альдегидной группы (-CHO) в молекуле сахарной цепи с одной из гидроксильных групп (-OH) в той же молекуле, придавая ей циклическую (кольцевую) форму, как показано глюкозой.

[00412] Следует понимать, что соединения настоящего изобретения могут быть изображены как разные таутомеры. Следует также понимать, что когда соединения имеют таутомерные формы, предполагается, что все таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения, и наименование соединений не исключает какую-либо таутомерную форму. Понятно, что некоторые таутомеры могут иметь более высокий уровень активности, чем другие.

[00413] Соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу, но

различающиеся природой или последовательностью связей атомов или расположением атомов в пространстве, называются изомерами. Изомеры, различающиеся расположением атомов в пространстве, называются «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга, называются «диастереомерами», и те, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга, называются «энантиомерами». Например, когда соединение имеет асимметричный центр и связано с четырьмя разными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией его асимметричного центра и описываться правилами R- и S-секвенирования Кана и Прелога или способом, которым молекула вращает плоскость поляризованного света, и обозначается как правовращающий или левовращающий (т.е. как (+) или (-) изомеры, соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде индивидуального энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называется «рацемической смесью».

[00414] Соединения по настоящему изобретению могут иметь один или более асимметричных центров; поэтому такие соединения могут быть получены в виде индивидуальных (R)- или (S)-стереоизомеров или их смесей. Если не указано иное, описание или наименование конкретного соединения в описании и формуле изобретения подразумевает включение как отдельных энантиомеров, так и их смесей, рацемических или иных. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см. обсуждение в главе 4 “Advanced Organic Chemistry”, 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), например, синтез из оптически активных исходных материалов или разделение рацемической формы. Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут иметь геометрические изомерные центры (E- и Z-изомеры). Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все оптические, диастереоизомеры и геометрические изомеры и их смеси, которые обладают ингибирующей активностью в отношении инфламмасом.

[00415] Настоящее описание также охватывает соединения по настоящему изобретению, определенные в настоящем документе, которые содержат одно или более изотопных замещений.

[00416] Следует понимать, что соединения любой Формулы, описанные в настоящем документе, включают сами соединения, а также их соли и их сольваты, если применимо. Соль, например, может быть образована между анионом и положительно заряженной группой (например, амино) замещенного соединения, раскрытого в настоящем документе. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат и ацетат.

[00417] Соединение любой из описанных в настоящем документе Формул может быть протонировано при физиологическом pH. Таким образом, соединение может иметь положительный или частично положительный заряд при физиологическом pH. Такие соединения можно назвать катионными или ионизируемыми соединениями. Соединение

любой из описанных в настоящем документе Формул также может быть цвиттерионным, т.е. нейтральными молекулами, имеющими как положительный, так и отрицательный заряд.

[00418] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый анион» относится к аниону, пригодному для образования фармацевтически приемлемой соли. Аналогично, соль также может быть образована между катионом и отрицательно заряженной группой (например, карбоксилатом) замещенного соединения, раскрытого в настоящем документе. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония или ион диэтиламина. Замещенные соединения, раскрытые в настоящем документе, также включают соли, содержащие четвертичные атомы азота.

[00419] Следует понимать, что соединения настоящего изобретения, например соли соединений, могут существовать либо в гидратированной, либо в не гидратированной (безводной) форме, либо в виде сольватов с другими молекулами растворителя. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и т.д. Неограничивающие примеры сольватов включают сольваты этанола, сольваты ацетона и т.д.

[00420] В контексте настоящего документа термин «сольват» означает формы присоединения растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо не стехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию удавливать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя таким образом сольват. Если растворителем является вода, образующийся сольват представляет собой гидрат; и если растворителем является спирт, образующийся сольват представляет собой алкоголят. Гидраты образуются при соединении одной или более молекул воды с одной молекулой вещества, при котором вода сохраняет свое молекулярное состояние как H_2O .

[00421] В контексте настоящего документа термин «аналог» относится к химическому соединению, которое структурно похоже на другое, но незначительно отличается по составу (например, при замене одного атома атомом другого элемента или при наличии определенной функциональной группы, или замене одной функциональной группы другой функциональной группой). Таким образом, аналог представляет собой соединение, которое сходно или сравнимо по функциям и внешнему виду, но не по структуре или происхождению, с эталонным соединением.

[00422] В контексте настоящего документа термин «производное» относится к соединениям, которые имеют общую структуру ядра и замещены различными группами, как описано в настоящем документе.

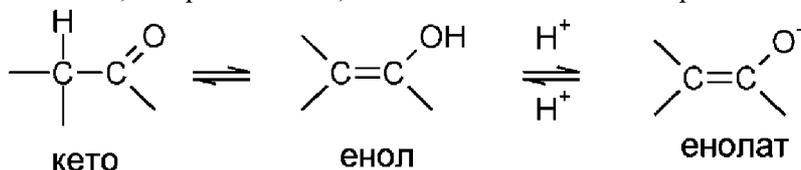
[00423] В контексте настоящего документа термин «биоизостерное соединение» относится к соединению, полученному в результате замещения атома или группы атомов на другой, во многом сходный, атом или группу атомов. Целью биоизостерного замещения является создание нового соединения с биологическими свойствами, аналогичными

исходному соединению. Биоизостерное замещение может иметь физико-химическую или топологическую основу. Примеры биоизостерных соединений карбоновых кислот включают, но не ограничены ими, ацилсульфонамиды, тетразолы, сульфонаты и фосфонаты. См., *например*, Patani and LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996.

[00424] Также следует понимать, что некоторые соединения любой из Формул, раскрытых в настоящем документе, могут существовать как в сольватированных, так и в не сольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Подходящим фармацевтически приемлемым сольватом является, например, гидрат, такой как полугидрат, моногидрат, дигидрат или тригидрат. Следует понимать, что изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают ингибирующей активностью в отношении инфламмосомы.

[00425] Также следует понимать, что некоторые соединения любой из Формул, раскрытых в настоящем документе, могут проявлять полиморфизм, и что изобретение охватывает все такие формы или их смеси, которые обладают активностью, ингибирующей инфламмосому. Общеизвестно, что кристаллические материалы можно анализировать с использованием обычных методов, таких как порошковая рентгеновская дифракция, дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ, ИК Фурье-спектроскопия диффузно рассеянного излучения (DRIFT), спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона (NIR), спектроскопия ядерного магнитного резонанса раствора и/или твердого вещества. Содержание воды в таких кристаллических продуктах можно определить с помощью анализа Карла Фишера.

[00426] Соединения любой из Формул, раскрытых в настоящем документе, могут существовать в ряде различных таутомерных форм, и ссылки на соединения Формулы (III) включают все такие формы. Во избежание сомнений, если соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм и только одна из них конкретно описана или показана, все остальные, тем не менее, охватываются Формулой (III). Примеры таутомерных форм включают кето-, енол- и енолат-формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (показано ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/энеиол и нитро/аци-нитро.



[00427] Соединения любой из раскрытых в настоящем документе Формул, содержащие аминогруппу, также могут образовывать N-оксиды. Ссылка в настоящем документе на соединение Формулы (III), которое содержит аминокую функциональную группу, также включает N-оксид. Если соединение содержит несколько аминогрупп, один или более атомов азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичного амина или атома азота азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды могут быть образованы обработкой

соответствующего амина окислителем, таким как перекись водорода или надкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, страницы. Более конкретно, N-оксиды можно получить по методике L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), в которой соединение амина подвергают взаимодействию с метахлорпероксибензойной кислотой (мХПБК), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

[00428] Соединения любой из Формул, раскрытых в настоящем документе, можно вводить в форме пролекарства, которое расщепляется в организме человека или животного с высвобождением соединения по настоящему изобретению. Пролекарство можно использовать для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по настоящему изобретению. Пролекарство может быть образовано, когда соединение по настоящему изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которому может быть присоединена группа, модифицирующая свойства. Примеры пролекарств включают производные, содержащие расщепляемые *in vivo* алкильные или ацильные заместители в группе сульфонилмочевины в соединении любой из Формул, раскрытых в настоящем документе.

[00429] Соответственно, настоящее изобретение включает соединения любой из Формул, раскрытых в настоящем документе, как определено выше, когда они становятся доступными посредством органического синтеза и когда становятся доступными в организме человека или животного путем расщепления их пролекарства. Соответственно, настоящее изобретение включает те соединения любой из раскрытых в настоящем документе Формул, которые производятся органическими синтетическими способами, а также такие соединения, которые производятся в организме человека или животного путем метаболизма соединения-предшественника, то есть соединение любой из Формул, раскрытых в настоящем документе, может представлять собой соединение, полученное синтетически или соединение, полученное метаболическим путем.

[00430] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения любой из Формул, раскрытых в настоящем документе, является лекарство, которое на основании разумного медицинского заключения является подходящим для введения в организм человека или животного без нежелательной фармакологической активности и без чрезмерной токсичности. Различные формы пролекарств были описаны, например, в следующих документах: a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984); g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; и h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

[00431] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения любой из описанных в настоящем документе Формул, которое обладает гидроксильной группой, является, например, его расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир соединения любой из раскрытых в настоящем документе Формул, содержащего гидроксильную группу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир или простой эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходного гидроксисоединения. Подходящие фармацевтически приемлемые группы, образующие сложные эфиры для гидроксигруппы, включают неорганические сложные эфиры, такие как сложные эфиры фосфорной кислоты (включая сложные эфиры фосфорамидных циклических соединений). Дополнительные подходящие фармацевтически приемлемые группы, образующие сложные эфиры для гидроксигруппы, включают C₁-C₁₀ алканоильные группы, такие как ацетил, бензоил, фенилацетил и замещенные бензоильные и фенилацетильные группы, C₁-C₁₀ алкоксикарбонильные группы, такие как этоксикарбонильная, N,N-(C₁-C₆ алкил)₂карбамоильная, 2-диалкиламиноацетильная и 2-карбоксиацетильная группы. Примеры кольцевых заместителей фенилацетильной и бензоильной групп включают аминометил, N-алкиламинометил, N, N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C₁-C₄ алкил)пиперазин-1-илметил. Подходящие фармацевтически приемлемые группы, образующие простой эфир для гидроксигруппы, включают α-ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметильные и пивалоилоксиметильные группы.

[00432] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения любой из описанных в настоящем документе Формул, которое обладает карбоксильной группой, является, например, его расщепляемый *in vivo* амид, например амид, образованный амином, таким как аммиак, C₁₋₄алкиламин, такой как метиламин, (C₁-C₄ алкил)₂амин, такой как диметиламин, N-этил-N-метиламин или диэтиламин, C₁-C₄ алкокси-C₂-C₄ алкиламин, такой как 2-метоксиэтиламин, фенил-C₁-C₄ алкиламин, такой как бензиламин, и аминокислоты, такие как глицин или его сложный эфир.

[00433] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения любой из раскрытых в настоящем документе Формул, которое содержит аминогруппу, является, например, его расщепляемое *in vivo* амидное производное. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды из аминогруппы включают, например, амид, образованный с C₁-C₁₀ алканоильными группами, такими как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенные бензоильная и фенилацетильная группы. Примеры кольцевых заместителей фенилацетильной и бензоильной групп включают аминометил, N-алкиламинометил, N, N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C₁-C₄ алкил)пиперазин-1-илметил.

[00434] Эффекты *in vivo* соединения любой из Формул, раскрытых в настоящем документе, могут частично проявляться одним или более метаболитами, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения любой из

Формул, раскрытых в настоящем документе. Как указано выше, эффекты соединения любой из Формул, раскрытых в настоящем документе, *in vivo* также могут проявляться посредством метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).

[00435] Соответственно, настоящее описание исключает любые отдельные соединения, не обладающие биологической активностью, определенной в настоящем документе.

Способы синтеза

[00436] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ получения соединения по настоящему изобретению.

[00437] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ получения соединения, включающий одну или более стадий, как описано в настоящем документе.

[00438] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает соединение, которое можно получить, или получено, или непосредственно получено способом получения соединения, как описано в настоящем документе.

[00439] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает промежуточное соединение, описанное в настоящем документе, подходящее для использования в способе получения соединения, описанного в настоящем документе.

[00440] Соединения настоящего изобретения можно получить любым подходящим методом, известным в данной области техники. Конкретные процессы получения этих соединений описаны далее в прилагаемых примерах.

[00441] В описании способов синтеза, описанных в настоящем документе, и в любых упомянутых способах синтеза, которые используют для получения исходных материалов, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, атмосферу реакции, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

[00442] Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональные группы, присутствующие в различных частях молекулы, должны быть совместимы с используемыми реагентами и условиями реакции.

[00443] Следует понимать, что во время синтеза соединений по настоящему изобретению в способах, определенных в настоящем документе, или во время синтеза некоторых исходных материалов, может быть желательно защитить определенные группы заместителей, чтобы предотвратить их нежелательную реакцию. Опытный химик поймет, когда такая защита необходима и как такие защитные группы могут быть установлены и затем удалены. Примеры защитных групп см. в одном из многих общедоступных текстов по этой теме, например, 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Защитные группы могут быть удалены любым удобным способом, описанным в литературе или известным опытному химику, который подходит для удаления рассматриваемой защитной группы, причем такие способы выбраны так, чтобы обеспечить удаление защитной группы с минимальным нарушением групп в другом месте молекулы. Таким образом, если реагенты включают, например, такие группы, как амина, карбокси или

гидроксид, может быть желательным защитить группу в некоторых реакциях, упомянутых в настоящем документе.

[00444] В качестве примера, подходящей защитной группой для амино или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например алканоильная группа, такая как ацетил, алкоксикарбонильная группа, например метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или трет-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например бензилоксикарбонил, или ароильная группа, например бензоил. Условия снятия защиты с предшествующих защитных групп обязательно варьируются в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или алкоксикарбонильная группа, или ароильная группа, может быть удалена, например, гидролизом подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. Альтернативно, ацильная группа, такая как трет-бутоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, обработкой подходящей кислотой, такой как хлористоводородная, серная или фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, и арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, гидрированием на катализаторе, таком как палладий на угле, или обработкой кислотой Льюиса, например трис(трифторацетатом) бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которую можно удалить обработкой алкиламином, например, диметиламинопропиламином, или гидразином.

[00445] Подходящей защитной группой для гидроксильной группы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, ароильная группа, например, бензоильная группа, или арилметильная группа, например бензил. Условия снятия защиты с предшествующих защитных групп обязательно будут варьироваться в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или ароильная группа, может быть удалена, например, путем гидролиза подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития, натрия или аммиак. Альтернативно, арилметильная группа, такая как бензильная группа, может быть удалена, например, путем гидрирования на таком катализаторе, как палладий на угле.

[00446] Подходящей защитной группой для карбоксигруппы является, например, эстерифицирующая группа, например метильная или этильная группа, которая может быть удалена, например, гидролизом с помощью основания, такого как гидроксид натрия, или, например, трет-бутильная группа, которая может быть удалена, например, обработкой кислотой, например, органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильная группа, которая может быть удалена, например, путем гидрирования на катализаторе, таком как палладий на угле.

[00447] После того как соединение Формулы (III) было синтезировано любым из процессов, определенных в настоящем документе, эти способы могут дополнительно включать дополнительные стадии: (i) удаления любых присутствующих защитных групп;

(ii) превращения соединения Формулы (III) в другое соединение Формулы (III); (iii) образования его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; и/или (iv) образования его пролекарства.

[00448] Полученные соединения Формулы (III) можно выделить и очистить с использованием методов, хорошо известных в данной области техники.

[00449] Удобно, что реакцию соединений проводят в присутствии подходящего растворителя, который предпочтительно является инертным в соответствующих условиях реакции. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничены ими, углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметилловый эфир (ЦПМЭ), метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) или диоксан; простые эфиры гликоля, такие как монометилловый или моноэтиловый эфир этиленгликоля или диметилловый эфир этиленгликоля (диглим); кетоны, такие как ацетон, метилизобутилкетон (МИБК) или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид, диметилформамид (ДМФ) или N-метилпирролидинон (NMP); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО); нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат или метилацетат, или смеси указанных растворителей или смеси с водой.

[00450] Подходящая температура реакции составляет примерно от -100°C до 300°C , в зависимости от стадии реакции и используемых условий.

[00451] Время реакции обычно находится в диапазоне от долей минуты до нескольких дней, в зависимости от реакционной способности соответствующих соединений и соответствующих условий реакции. Подходящее время реакции легко определить способами, известными в данной области техники, например, отслеживанием реакции. Исходя из приведенных выше температур реакции, подходящее время реакции обычно лежит в диапазоне от 10 минут до 48 часов.

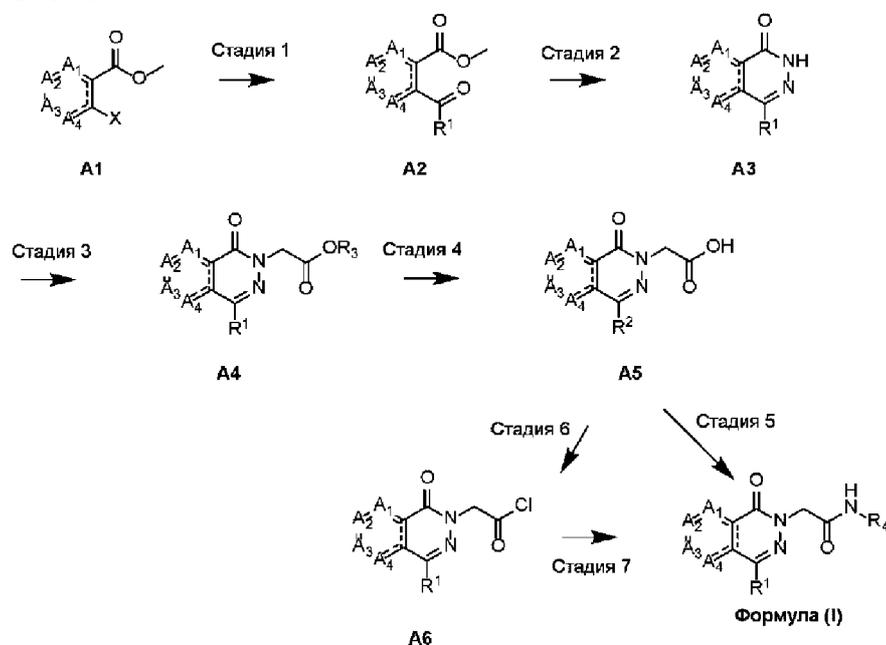
[00452] Более того, используя описанные в настоящем документе процедуры в сочетании с обычными знаниями в данной области техники, можно легко получить дополнительные соединения настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники легко поймут, что для получения этих соединений можно использовать известные вариации условий и процессов следующих препаративных процедур.

[00453] Как будет понятно специалисту в области органического синтеза, соединения настоящего изобретения легко доступны различными способами синтеза, некоторые из которых проиллюстрированы в сопроводительных примерах. Специалист в данной области техники легко поймет, какие реагенты и условия реакции следует использовать, а также как их следует применять и адаптировать в каждом конкретном случае - там, где это необходимо или полезно - для получения соединений настоящего

изобретения. Кроме того, некоторые из соединений настоящего изобретения можно легко синтезировать путем взаимодействия других соединений настоящего изобретения в подходящих условиях, например, путем преобразования одной конкретной функциональной группы, присутствующей в соединении настоящего изобретения или его подходящей молекуле-предшественнике, в другую, применяя стандартные синтетические методы, такие как реакции восстановления, окисления, присоединения или замещения; эти способы хорошо известны специалисту в данной области техники. Аналогично, специалист в данной области техники будет применять - когда это необходимо или полезно - синтетические защищающие (или защитные) группы; подходящие защитные группы, а также способы их введения и удаления хорошо известны специалистам в области химического синтеза и более подробно описаны, например, в P.G.M. Wuts, T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition (2006) (John Wiley & Sons).

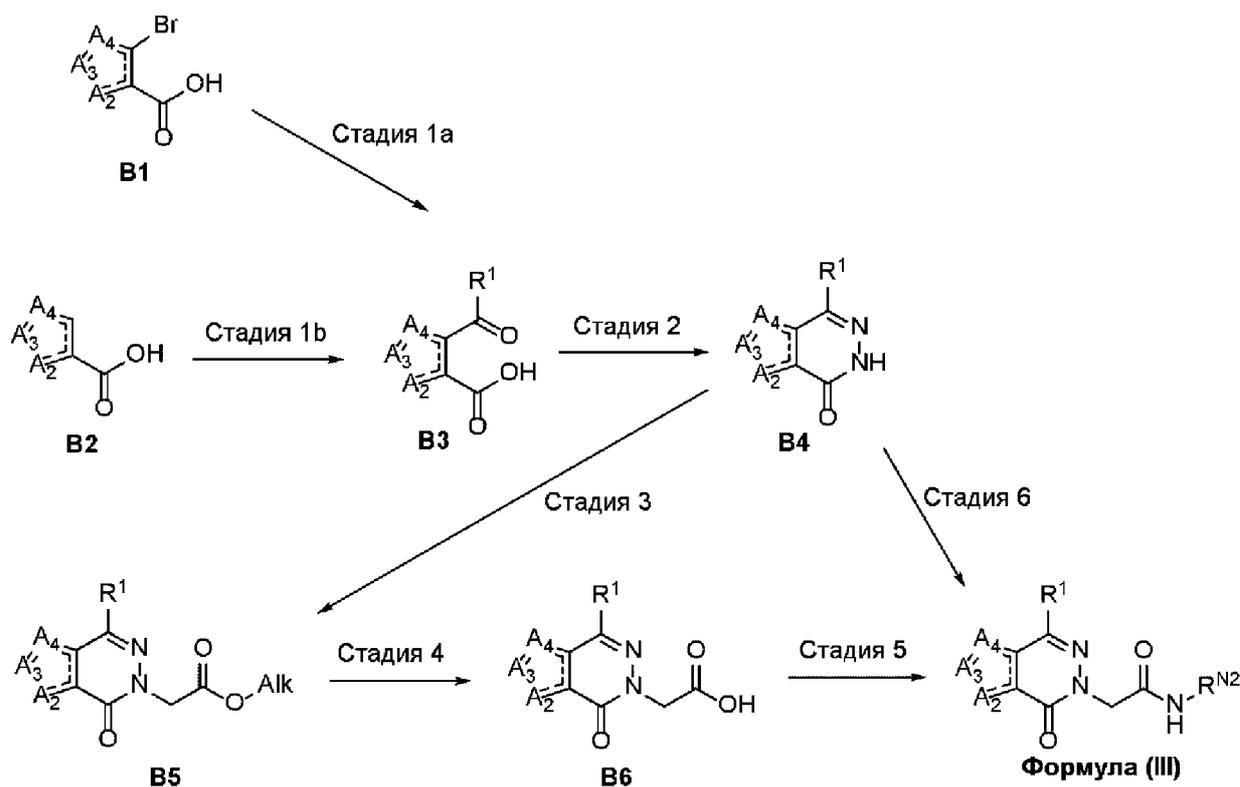
[00454] Общие пути получения соединений Формул (I)-(III) описаны на схемах 1-2.

Схема 1



[00455] На Схеме 1 показано сочетание соответствующим образом замещенного эфира (2-галогенфенил)карбоновой кислоты A1 с альдегидом в условиях палладиевого катализа с образованием дикарбонильных соединений A2. Стадия 2 представляет собой циклизацию дикарбонила A2 с образованием замещенного фталазин-1(2H)-она A3. Алкилирование достигается бром- или хлорацетатным эфиром с получением A4. В результате гидролиза образуется кислота A5, которую можно либо обработать непосредственно подходящим амином в условиях амидного сочетания, используя реагент сочетания, такой как гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурония (ГАТУ), и подходящее основание, либо, альтернативно, преобразовать в хлорангидрид с использованием хлорирующего агента, такого как оксалилхлорид, тионилхлорид или POCl_3 , с последующей обработкой амином с образованием соединения Формулы (III).

Схема 2



[00456] Соединения Формулы (III) можно получить по Схеме 2. Бромгетероарил **V1** можно обработать *n*-бутиллитием с последующей обработкой амидом Вейнреба с получением **V3**. Альтернативно, **V3** можно синтезировать из **V2** путем обработки металлоорганическим основанием (например, ДАЛ) с последующей обработкой амидом Вейнреба. **V3** можно обработать гидразингидратом в подходящем растворителе (например, этаноле) при повышенной температуре с получением **V4**. Соединения Формулы (III) можно синтезировать путем обработки **V4** подходящим алкилирующим агентом в присутствии основания. **V4** также может быть алкилирован, например, этилбромацетатом, с получением **V5** (где Alk представляет собой алкильную группу). **V5** может быть гидролизован с образованием **V6**. Соединения Формулы (III) можно синтезировать из **V6**, используя условия амидного сочетания.

Биологические анализы

[00457] Соединения, созданные, отобранные и/или оптимизированные способами, описанными выше, после получения могут быть охарактеризованы с использованием различных анализов, известных специалистам в данной области техники, для определения того, обладают ли соединения биологической активностью. Например, молекулы можно охарактеризовать с помощью обычных анализов, включая, но не ограничиваясь ими, анализы, описанные ниже, чтобы определить, обладают ли они прогнозируемой активностью, активностью связывания и/или специфичностью связывания.

[00458] Кроме того, высокопроизводительный скрининг можно использовать для ускорения анализа с использованием таких анализов. В результате становится возможным провести быстрый скрининг активности описанных в настоящем документе молекул, используя методы, известные в данной области техники. Общие методологии проведения

высокопроизводительного скрининга описаны, например, в Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker; и патенте США № 5,763,263. В высокопроизводительных анализах можно использовать один или более различных методов анализа, включая, но не ограничиваясь ими, описанные ниже.

[00459] Различные биологические анализы *in vitro* или *in vivo* могут быть пригодны для обнаружения эффекта соединений настоящего изобретения. Эти биологические анализы *in vitro* или *in vivo* могут включать, но не ограничены ими, анализы ферментативной активности, анализы изменения электрофоретической подвижности, анализы генов-репортеров, анализы жизнеспособности клеток *in vitro* и анализы, описанные в настоящем документе.

[00460] В некоторых вариантах осуществления биологический эффект представляет собой тест на ингибирующую активность в отношении высвобождения IL-1 β при активации NLRP3 в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC).

[00461] В некоторых вариантах осуществления биологический анализ представляет собой анализ определения IC₅₀ PBMC. В некоторых вариантах осуществления биологический анализ представляет собой Анализ определения IC₅₀ PBMC, описанный в Примере 36.

[00462] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно тестировать на их ингибирующую активность в отношении высвобождения IL-1 β при активации NLRP3 в клетках крови (например, мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC)).

[00463] В некоторых вариантах осуществления PBMC можно выделить, посеять в лунки планшета и инкубировать в течение определенного периода времени (например, в течение 3 часов с липополисахаридом). После инкубации, среду можно заменить и в лунку добавить соединение (например, соединение по настоящему изобретению), и клетки можно инкубировать. Затем клетки можно стимулировать (например, АТФ или нигерицином) и среду для культивирования клеток собирать для дальнейшего анализа.

[00464] В некоторых вариантах осуществления высвобождение IL-1 β в среду можно определить путем количественного обнаружения IL-1 β в среде (например, с помощью ELISA).

[00465] В некоторых вариантах осуществления PBMC можно выделить (например, из лейкоцитов). Выделенные клетки можно высевать в лунки и инкубировать (например, в течение 3 часов с липополисахаридом). Затем могут быть добавлены соединения настоящего изобретения и клетки могут быть инкубированы. Затем клетки можно стимулировать и среду из лунок собирать для дальнейшего анализа.

[00466] В некоторых вариантах осуществления высвобождение IL-1 β в среду можно определить путем количественного обнаружения (например, IL-1 β в среде с использованием HTRF®).

Фармацевтические композиции

[00467] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает

фармацевтическую композицию, содержащую соединение настоящего изобретения в качестве активного ингредиента.

[00468] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбранное из Таблицы 1.

[00469] В контексте настоящего документа термин «композиция» предназначен для охвата продукта, содержащего указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любого продукта, который получается, прямо или косвенно, в результате комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

[00470] Соединения по настоящему изобретению могут быть составлены для перорального введения в таких формах, как таблетки, капсулы (каждая из которых включает составы с пролонгированным или замедленным высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Соединения по настоящему изобретению также могут быть составлены для внутривенного (болюсного или инфузионного), внутривентриального, местного, подкожного, внутримышечного или трансдермального (*например*, пластыря) введения, при этом везде используют формы, хорошо известные специалистам в области фармацевтики.

[00471] Состав по настоящему изобретению может быть в форме водного раствора, содержащего водный носитель. Водный компонент носителя может содержать воду и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Подходящие приемлемые эксципиенты включают те, которые выбраны из группы, состоящей из агента, повышающего растворимость, хелатирующего агента, консерванта, агента, регулирующего тоничность, агента для вязкости/суспендирования, буфера и агента, модифицирующего pH, и их смеси.

[00472] Можно использовать любой подходящий агент, улучшающий растворимость. Примеры агента, улучшающего растворимость, включают циклодекстрин, например, выбранный из группы, состоящей из гидроксипропил- β -циклодекстрина, метил- β -циклодекстрина, произвольно метилированного β -циклодекстрина, этилированного β -циклодекстрина, триацетил- β -циклодекстрина, перацетилированного β -циклодекстрина, карбоксиметил- β -циклодекстрина, гидроксиэтил- β -циклодекстрина, 2-гидрокси-3-(триметиламмоний)пропил- β -циклодекстрина, глюкозил- β -циклодекстрина, сульфатированного β -циклодекстрина (S- β -CD), мальтозил- β -циклодекстрина, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, разветвленного β -циклодекстрина, гидроксипропил- γ -циклодекстрина, произвольно метилированного γ -циклодекстрина и триметил- γ -циклодекстрина и их смесей.

[00473] Можно использовать любой подходящий хелатирующий агент. Примеры подходящего хелатирующего агента включают агенты, выбранные из группы, состоящей

из этилендиаминтетрауксусной кислоты и ее металлических солей, динатрийэдетата, тринатрийэдетата и тетранатрийэдетата и их смесей.

[00474] Можно использовать любой подходящий консервант. Примеры консервантов включают консерванты, выбранные из группы, состоящей из солей четвертичного аммония, таких как галогениды бензалкония (предпочтительно, хлорид бензалкония), глюконат хлоргексидина, хлорид бензетония, хлорид цетилпиридиния, бензилбромид, нитрат фенилртути, ацетат фенилртути, неоеканоат фенилртути, мертиолат, метилпарабен, пропилпарабен, сорбиновая кислота, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия, этил-п-гидроксibenзоат, пропиламинопропилбигуанид и бутил-п-гидроксibenзоат, сорбиновая кислота и их смеси.

[00475] Водный носитель может также включать агент, регулирующий тоничность (осмотическое давление). Агент, регулирующий тоничность, может быть выбран из группы, состоящей из гликоля (такого как пропиленгликоль, диэтиленгликоль, триэтиленгликоль), глицерина, декстрозы, глицерина, маннита, хлорида калия и хлорида натрия, а также их смесей.

[00476] Водный носитель также может содержать агент, повышающий вязкость/суспендирующий агент. Подходящие агенты, повышающие вязкость/суспендирующие агенты, включают агенты, выбранные из группы, состоящей из производных целлюлозы, таких как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксietилцеллюлоза, полиэтиленгликоли (такие как полиэтиленгликоль 300, полиэтиленгликоль 400), карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и поперечно-сшитые полимеры акриловой кислоты (карбомеры), такие как полимеры акриловой кислоты, поперечно-сшитые полиалкениловыми эфирами или дивинилгликолем (Карбополы - такие как Карбопол 934, Карбопол 934P, Карбопол 971, Карбопол 974 и Карбопол 974P), и их смеси.

[00477] Чтобы довести состав до приемлемого pH (обычно диапазон pH от примерно 5,0 до примерно 9,0, более предпочтительно, от примерно 5,5 до примерно 8,5, в частности, от примерно 6,0 до примерно 8,5, от примерно 7,0 до примерно 8,5, от примерно 7,2 до примерно 7,7, от примерно 7,1 до примерно 7,9 или от примерно 7,5 до примерно 8,0), состав может содержать агент, модифицирующий pH. Агент, модифицирующий pH, обычно представляет собой минеральную кислоту или основание гидроксида металла, выбранное из группы, состоящей из гидроксида калия, гидроксида натрия и хлористоводородной кислоты и их смесей, и предпочтительно, гидроксида натрия и/или хлористоводородной кислоты. Эти кислотные и/или основные агенты, модифицирующие pH, добавляют для доведения состава до целевого приемлемого диапазона pH. Следовательно, не обязательно использовать одновременно кислоту и основание - в зависимости от состава добавление одного из кислоты или основания может быть достаточным для доведения смеси до желаемого диапазона pH.

[00478] Водный носитель также может содержать буферный агент для стабилизации pH. При использовании, буфер выбирают из группы, состоящей из фосфатного буфера

(такого как дигидрофосфат натрия и гидрофосфат динатрия), боратного буфера (такого как борная кислота или ее соли, включая тетраборат динатрия), цитратного буфера (такого как лимонная кислота или ее соли, включая цитрат натрия) и ϵ -аминокапроновой кислоты и их смесей.

[00479] Состав может дополнительно содержать смачивающий агент. Подходящие классы смачивающих агентов включают те, которые выбраны из группы, состоящей из блок-сополимеров полиоксипропилена-полиоксиэтилена (полоксамеров), полиэтиоксилированных простых эфиров касторовых масел, полиоксиэтиленированных сложных эфиров сорбитана (полисорбатов), полимеров оксиэтилированного октилфенола (Тилоксапола), стеарата полиоксила 40, гликолевых эфиров жирных кислот, глицериновых эфиров жирных кислот, жирных эфиров сахарозы и жирных эфиров полиоксиэтилена и их смеси.

[00480] Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или съедобный фармацевтически приемлемый носитель. Их можно заключать в желатиновые капсулы или прессовать в таблетки. С целью перорального терапевтического введения, активное соединение может быть включено с эксципиентами и использовано в форме таблеток, пастилок или капсул. Композиции для перорального применения также могут быть приготовлены с использованием жидкого носителя для использования в качестве жидкости для полоскания рта, при этом соединение в жидком носителе наносится перорально, полощется и выплевывается или проглатывается. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или адъюванты могут быть включены как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и подобные могут содержать любые из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующий агент, такой как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающий агент, такой как стеарат магния или Стеротес; глйдант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[00481] В соответствии с дополнительным аспектом изобретения, предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по изобретению, определенное выше, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[00482] Композиции по настоящему изобретению могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей, водных или масляных растворов или суспензий), для ингаляционного введения (например, в виде мелкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для инфузионного введения (например, в виде мелкодисперсного порошка) или для

парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутрибрюшинного или внутримышечного введения или в виде суппозитория для ректального введения).

[00483] Композиции по настоящему изобретению могут быть получены обычными методами с использованием обычных фармацевтических эксципиентов, хорошо известных в данной области техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или более красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

[00484] Эффективное количество соединения по настоящему изобретению для применения в терапии представляет собой количество, достаточное для лечения или профилактики состояния, связанного с воспалением, упомянутого в настоящем документе, замедления его прогрессирования и/или уменьшения симптомов, связанных с этим состоянием.

[00485] Размер дозы соединения Формулы (III) для терапевтических или профилактических целей, естественно, будет варьироваться в зависимости от характера и тяжести состояния, возраста и пола животного или пациента, и пути введения, в соответствии с хорошо известными принципами медицины.

Способы применения

[00486] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ ингибирования активности инфламмосомы (например, NLRP3 инфламмосомы) (например, *in vitro* или *in vivo*), включающий контакт клетки с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

[00487] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[00488] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[00489] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение связано с вовлеченной активностью инфламмосомы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, в котором задействована активность инфламмосомы.

[00490] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение, нейродегенеративное заболевание или рак.

[00491] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение и/или аутоиммунное нарушение.

[00492] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой синдром высвобождения цитокинов (CRS).

[00493] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение выбрано из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS; например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), хронического детского неврологического кожного и суставного синдрома (CINCA)/мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID)), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), неалкогольной жировой болезни печени (NASH), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронического заболевания почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза, дерматологического заболевания (например, акне) и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях ошибочного сворачивания белков (например, прионовых болезней).

[00494] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание.

[00495] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

[00496] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой дерматологическое заболевание.

[00497] В некоторых вариантах осуществления дерматологическое заболевание представляет собой акне.

[00498] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак.

[00499] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастазирующий рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак кожи, немелкоклеточную карциному легкого, рак головного мозга (например, глиобластому) или колоректальную аденокарциному.

[00500] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики аутовоспалительного нарушения, аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного заболевания или рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[00501] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики аутовоспалительного нарушения, аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного заболевания или рака у субъекта, нуждающегося в этом,

включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[00502] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики воспалительного нарушения, аутовоспалительного нарушения и/или аутоиммунного нарушения, выбранного из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS; например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA)/мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID)), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза, дерматологических заболеваний (например, акне) и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях ошибочного сворачивания белков (например, прионных болезней) субъекту, нуждающемуся в этом, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[00503] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, аутовоспалительного заболевания и/или аутоиммунного заболевания, выбранного из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS; например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA)/мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID)), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза, дерматологических заболеваний (например, акне) и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях ошибочного сворачивания белков (например, прионовых болезней) субъекту, нуждающемуся в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[00504] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики синдрома высвобождения цитокинов (CRS) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

изобретению. В некоторых вариантах осуществления CRS связан с COVID-19. В некоторых вариантах осуществления CRS связан с адоптивной клеточной терапией.

[00505] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики синдрома высвобождения цитокинов (CRS) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления CRS связан с COVID-19. В некоторых вариантах осуществления CRS связан с адоптивной клеточной терапией.

[00506] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания (например, болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера) у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение субъекту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[00507] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания (например, болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера) у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[00508] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики рака у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение субъекту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[00509] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает способ лечения или профилактики рака у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[00510] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения для ингибирования активности инфламмосомы (например, NLRP3 инфламмосомы) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[00511] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем документе.

[00512] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении или профилактике воспалительного нарушения, аутовоспалительного нарушения,

аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного заболевания или рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[00513] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении или профилактике воспалительного нарушения, аутовоспалительного нарушения и/или аутоиммунного нарушения, выбранного из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS; например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA)/мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID)), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях ошибочного сворачивания белков (например, прионовых болезнях) у субъекта, нуждающегося в этом.

[00514] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении или профилактике CRS у субъекта, нуждающегося в этом.

[00515] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении или профилактике нейродегенеративного заболевания (например, болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера) у субъекта, нуждающегося в этом.

[00516] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении или профилактике рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[00517] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для ингибирования активности инфламмосомы (например, NLRP3 инфламмосомы) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[00518] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или нарушения, раскрытого в настоящем документе.

[00519] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики воспалительного нарушения, аутовоспалительного нарушения, аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного заболевания или рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[00520] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает применение

соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики воспалительного нарушения, аутовоспалительного нарушения и/или аутоиммунного нарушения, выбранного из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS; например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA)/мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID)), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, сахарного диабета 2 типа, рассеянного склероза, дерматологических нарушений (например, акне) и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях ошибочного сворачивания белков (например, прионовых болезнях), у субъекта, нуждающегося в этом.

[00521] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики CRS у субъекта, нуждающегося в этом.

[00522] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания (например, болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера) у субъекта, нуждающегося в этом.

[00523] В некоторых аспектах настоящее изобретение предлагает применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[00524] Настоящее изобретение предлагает соединения, которые действуют как ингибиторы активности инфламмосомы. Таким образом, настоящее изобретение предлагает способ ингибирования активности инфламмосомы *in vitro* или *in vivo*, где указанный способ включает контакт клетки с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе.

[00525] Эффективность соединений по настоящему изобретению может быть определена с помощью принятых в отрасли анализов/моделей заболеваний в соответствии со стандартными методами их выяснения, описанными в данной области техники и обнаруженными в текущих общих знаниях.

[00526] Настоящее изобретение также предлагает способ лечения заболевания или нарушения, в котором задействована активность инфламмосомы, у пациента, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанному пациенту соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической

композиции, как определено в настоящем документе.

[00527] Настоящее изобретение также предлагает способ лечения заболевания или нарушения, в котором задействована активность инфламмосомы, у пациента, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[00528] В общем, соединения настоящего изобретения, которые ингибируют созревание цитокинов семейства IL-1, эффективны при всех терапевтических показаниях, которые опосредованы или связаны с повышенными уровнями активных форм цитокинов, принадлежащих к семейству цитокинов IL-1 (Sims J. et al. *Nature Reviews Immunology* 10, 89-102 (February 2010)).

[00529] Примеры заболеваний и соответствующие ссылки будут приведены ниже: воспалительные, аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания, такие как CAPS (Dinarello, C. A. *Immunity*. 2004 Mar;20(3):243-4; Hoffman, H. M. et al. *Reumatologia* 2005; 21(3)), подагра, ревматоидный артрит (Gabay, C. et al. *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:230; Schett, G. et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan; 12(1): 14-24.), болезнь Крона (Jung Mogg Kim *Korean J. Gastroenterol.* Vol. 58 No. 6, 300-310), COPD (Mortaz, E. et al. *Tanaffos*. 2011; 10(2): 9-14.), фиброз (Gasse, P. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009 May 15;179(10):903-13), ожирение, диабет 2 типа ((Dinarello, C. A. et al. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2010 Aug; 17(4):314-21)), рассеянный склероз (см. EAE-модель в Coll, R. C. et al. *Nat. Med*. 2015 Mar;21(3):248-55) и многие другие (Martinon, F. et al. *Immunol*. 2009. 27:229-65), такие как болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера (Michael, T. et al. *Nature* 493, 674-678 (31 January 2013); Halle, A. et al., *Nat. Immunol*. 2008 Aug;9(8):857-65; Saresella, M. et al. *Mol. Neurodegener*. 2016 Mar 3; 11:23) и некоторые онкологические нарушения.

[00530] Соответственно, соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из синдрома высвобождения цитокинов (CRS), воспалительного заболевания, аутовоспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания и рака. Указанное воспалительное, аутовоспалительное и аутоиммунное заболевание соответственно выбрано из группы, состоящей из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS, такого как, например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA)/мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID)), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), хронической болезни почек (CKD), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, COPD, фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза, дерматологических заболеваний (например, акне) и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях ошибочного

сворачивания белков, таких как прионные заболевания. Указанное нейродегенеративное заболевание включает, но не ограничено ими, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера.

[00531] Соответственно, соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS), такого как, например, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA)/мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID)), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), хронической болезни почек (CKD), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, COPD, фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза, дерматологических заболеваний (например, акне), нейровоспаления, возникающего при заболеваниях ошибочного сворачивания белков, таких как прионные заболевания, нейрогенеративных заболеваний (например, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера) и онкологических заболеваний.

Воспалительное заболевание, связанное с инфекцией

[00532] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание.

[00533] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание связано с инфекцией.

[00534] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание связано с вирусной инфекцией.

[00535] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание связано с инфекцией РНК-вирусом. В некоторых вариантах осуществления РНК-вирус представляет собой одноцепочечный РНК-вирус. Вирусы с одноцепочечной РНК включают вирусы с одноцепочечной РНК группы IV (положительная цепь) и группы V (отрицательная цепь). Вирусы группы IV включают коронавирусы.

[00536] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание связано с инфекцией коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV 2), коронавирус SARS (SARS CoV) или коронавирус, связанный с ближневосточным респираторным синдромом (MERS).

[00537] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание связано с инфекцией SARS-CoV 2. В некоторых вариантах осуществления инфекция SARS-CoV 2 приводит к новому коронавирусному заболеванию 2019 года (COVID-19).

[00538] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой воспалительное заболевание легких.

[00539] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание легких связано с инфекцией SARS-CoV 2.

[00540] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание

включает синдром высвобождения цитокинов (CRS).

[00541] В некоторых вариантах осуществления синдром высвобождения цитокинов (CRS) связан с инфекцией SARS-CoV 2.

Синдром высвобождения цитокинов и иммунотерапия

[00542] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание.

[00543] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание связано с иммунотерапией.

[00544] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия вызывает синдром высвобождения цитокинов (CRS).

[00545] Эффективность иммунотерапии, такой как CAR-T, снижается из-за частоты, с которой такая терапия вызывает синдром высвобождения цитокинов. Не желая быть связанными теорией, считается, что тяжесть CRS, вызванного иммунотерапией, опосредована продуцированием IL-6, IL-1 и NO (Giavridis et al. Nature Medicine; doi.org/10.1038/s41591-018-0041-7). Альтернативно или в дополнение к этому, CRS может возникнуть, когда клетки, таргетируемые адоптивной клеточной терапией, подвергаются пироптозу, высоковоспалительной форме запрограммированной гибели клеток. Пироптоз приводит к высвобождению факторов, которые стимулируют макрофаги продуцировать провоспалительные цитокины, что приводит к CRS (Liu et al. Science Immunology (2020) V: eeah7969).

[00546] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает антитело или адоптивную клеточную терапию.

[00547] В некоторых вариантах осуществления адоптивная клеточная терапия включает клеточную терапию CAR-T или TCR-T.

[00548] В некоторых вариантах осуществления адоптивная клеточная терапия включает терапию рака. Например, терапия рака может заключаться в лечении В-клеточной лимфомы или острого В-клеточного лимфобластного лейкоза. Например, адоптивные клетки могут экспрессировать CAR, таргетирующий CD19+ В-клеточные клетки острого лимфобластного лейкоза.

[00549] В некоторых вариантах осуществления адоптивная клеточная терапия включает введение Т-клеток, В-клеток или НК-клеток.

[00550] В некоторых вариантах осуществления адоптивная клеточная терапия является аутологичной.

[00551] В некоторых вариантах осуществления адоптивная терапия является аллогенной.

Лечение рака; связь с инфламмасомой

[00552] Уже давно замечено, что ответы хронического воспаления связаны с различными типами рака. Во время злокачественной трансформации или терапии рака, инфламмосомы могут активироваться в ответ на сигналы опасности, и эта активация может быть как полезной, так и вредной при раке.

[00553] Экспрессия IL-1 β повышена при различных видах рака (включая рак молочной железы, предстательной железы, толстой кишки, легких, головы и шеи и меланом), и пациенты с опухолями, продуцирующими IL-1 β , обычно имеют худший прогноз (Lewis, Anne M., et al. "Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment." *Journal of translational medicine* 4,1 (2006): 48).

[00554] Рак, происходящий из эпителиальных клеток (карцинома) или эпителия желез (аденокарцинома), является неоднородным; состоит из множества различных типов клеток. Сюда могут входить фибробласты, иммунные клетки, адипоциты, эндотелиальные клетки и перициты, среди прочих, все из которых могут секретировать цитокины/хемокины (Grivennikov, Sergei I., Florian R. Greten, and Michael Karin. "Immunity, inflammation, and cancer." *Cell* 140,6 (2010): 883-899). Это может привести к воспалению, связанному с раком, из-за инфильтрации иммунных клеток. Присутствие лейкоцитов в опухолях известно, но лишь недавно стало очевидным, что воспалительное микроокружение является важным компонентом всех опухолей. Большинство опухолей (>90%) являются результатом соматических мутаций или факторов окружающей среды, а не мутаций зародышевой линии, и многие экологические причины рака связаны с хроническим воспалением (20% случаев рака связаны с хронической инфекцией, 30% с курением/вдыханием загрязняющих веществ и 35% с диетическими факторами (20% всех случаев рака связаны с ожирением) (Aggarwal, Bharat B., R. V. Vijayalekshmi, and Bokyung Sung. "Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe." *Clinical Cancer Research* 15,2 (2009): 425-430).

Раки ЖКТ

[00555] Рак желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) часто связан с хроническим воспалением. Например, инфекция *H. pylori* связана с раком желудка (Amieva, Manuel, and Richard M. Peek. "Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer." *Gastroenterology* 150,1 (2016): 64-78). Колоректальный рак связан с воспалительным заболеванием кишечника (Bernstein, Charles N., et al. "Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease." *Cancer* 91,4 (2001): 854-862). Хроническое воспаление в желудке приводит к повышению регуляции IL-1 и других цитокинов (Basso, D. et al., (1996) *Helicobacter pylori* infection enhances mucosal interleukin-1 beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2. *Int J Clin Lab Res* 26:207-210) и полиморфизмы в гене IL-1 β могут увеличить риск рака желудка (Wang, P. et al., (2007) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 120:552-562).

[00556] В 19% случаев рака желудка, экспрессия каспазы-1 снижается, что коррелирует со стадией, метастазами в лимфатические узлы и выживаемостью (Jee et al., 2005). *Mycoplasma hyorhinis* связана с развитием рака желудка, ее активация NLRP3 инфламмосомы может быть связана со стимулированием метастазирования рака желудка (Xu et al., 2013).

Раки кожи

[00557] Ультрафиолетовое излучение представляет собой наибольший экологический риск развития рака кожи, которому способствуют повреждения ДНК, иммунодепрессия и воспаление. Наиболее злокачественный рак кожи, меланома, характеризуется активацией воспалительных цитокинов, все из которых могут регулироваться IL-1 β (Lazar-Molnar, Eszter, et al. "Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma." *Cytokine* 12,6 (2000): 547-554). Системное воспаление индуцирует усиление метастазирования и роста клеток меланомы с помощью IL-1-зависимых механизмов *in vivo*. Было показано, что использование тимоквинона для ингибирования метастазирования на модели меланомы мышей B16F10 зависит от ингибирования NLRP3 инфламмосомы (Ahmad, Israr, et al. "Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome." *Toxicology and applied pharmacology* 270,1 (2013): 70-76).

Глиобластома

[00558] NLRP3 способствует резистентности глиомы к лучевой терапии. Ионизирующее излучение может индуцировать экспрессию NLRP3, тогда как ингибирование NLRP3 снижает рост опухоли и продлевает выживаемость мышей после лучевой терапии. Таким образом, ингибирование NLRP3 инфламмосомы может обеспечить терапевтическую стратегию для радиационно-резистентной глиомы (Li, Lianling, and Yuguang Liu. "Aging-related gene signature regulated by Nlrp3 predicts glioma progression." *American journal of cancer research* 5,1 (2015): 442).

Метастазирование

[00559] В более широком смысле, заявители считают, что NLRP3 участвует в стимулировании метастазирования, и, следовательно, модуляция NLRP3 должна вероятно блокировать это. IL-1 участвует в генезе опухолей, инвазивности опухоли, метастазировании, взаимодействии опухоли с хозяином (Apte, Ron N., et al. "The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumour invasiveness, metastasis and tumour-host interactions." *Cancer and Metastasis Reviews* 25,3 (2006): 387-408) и ангиогенезе (Voronov, Elena, et al. "IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100,5 (2003): 2645-2650).

[00560] Ген IL-1 часто экспрессируется в метастазах пациентов с несколькими типами рака человека. Например, мРНК IL-1 была высоко экспрессирована более чем в половине всех протестированных образцов метастатических опухолей человека, включая, в частности, образцы опухолей немелкоклеточной карциномы легких, колоректальной аденокарциномы и меланомы (Elaraj, Dina M., et al. "The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts." *Clinical Cancer Research* 12,4 (2006): 1088-1096), и IL-1RA ингибирует рост ксенотрансплантата в опухолях, продуцирующих IL-1, но без антипролиферативного действия *in vitro*.

[00561] Кроме того, передача сигналов IL-1 является биомаркером для прогнозирования пациентов с раком молочной железы с повышенным риском развития метастазов в кости. В мышинных моделях, IL-1 β и его рецептор активируются в клетках рака

молочной железы, которые метастазируют в кости, по сравнению с клетками, которые этого не делают. На мышинной модели, антагонист рецептора IL-1 анакинра уменьшал пролиферацию и ангиогенез, а также оказывал значительное влияние на опухолевую среду, снижая маркеры костного ремоделирования, IL-1 β и TNF-альфа (Holen, Ingunn, et al. "IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis in vivo." *Oncotarget* (2016)).

[00562] IL-18 индуцировал продуцирование MMP-9 в линии клеток лейкоза человека HL-60, способствуя тем самым деградации внеклеточного матрикса, а также миграции и инвазивности раковых клеток (Zhang, Bin, et al. "IL-18 increases invasiveness of HL-60 myeloid leukemia cells: up-regulation of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) expression." *Leukemia research* 28,1 (2004): 91-95). Кроме того, IL-18 может способствовать развитию метастазов опухоли в печени путем индуцирования экспрессии VCAM-1 на синусоидном эндотелии печени (Carrascal, Maria Teresa, et al. "Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma hepatic metastasis by neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal endothelium." *Cancer Research* 63,2(2003): 491-497).

CD36

[00563] Фагоцитарный рецептор жирной кислоты CD36 выполняет двойную роль в примировании транскрипции гена про-IL-1 β и индуцировании сборки комплекса NLRP3 инфламмосомы. CD36 и TLR4-TLR6 гетеродимер распознают oxLDL, который инициирует сигнальный путь, ведущий к активации транскрипции NLRP3 и про-IL-1 β (сигнал 1). CD36 также опосредует интернализацию oxLDL в лизосомальный компартмент, где образуются кристаллы, которые вызывают разрыв лизосом и активацию NLRP3 инфламмосомы (сигнал 2) (Kagan, J. and Horng T., "NLRP3 inflammasome activation: CD36 serves double duty." *Nature immunology* 14,8 (2013): 772-774).

[00564] Субпопуляция клеток карциномы полости рта человека экспрессирует высокие уровни фагоцитарного рецептора жирных кислот CD36 и уникальна своей способностью инициировать метастазирование. Пальмитиновая кислота или диета с высоким содержанием жиров повышали метастатический потенциал CD36⁺ клеток. Нейтрализующие анти-CD36 антитела блокировали метастазирование в ортотопических мышинных моделях рака полости рта человека. Присутствие CD36⁺ клеток, инициирующих метастазирование, коррелирует с плохим прогнозом для многих типов карцином. Предполагается, что пищевые липиды могут способствовать метастазированию (Pasqual, G., Avgustinova, A., Mejetta, S, Martin, M, Castellanos, A, Attolini, CS-O, Berenguer, A., Prats, N, Toll, A, Hueto, JA, Bescos, C, Di Croce, L, and Benitah, SA. 2017 "Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36" *Nature* 541:41-45).

[00565] При гепатоцеллюлярной карциноме, экзогенная пальмитиновая кислота активировала программу, подобную эпителиально-мезенхимальному переходу (EMT), и индуцировала миграцию, которая уменьшалась ингибитором CD36, сульфо-N-сукцинимидилолеатом (Nath, Aritro, et al. "Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma." *Scientific reports* 5 (2015)). Индекс массы тела не был связан со степенью EMT, что подчеркивает, что на самом деле

важны CD36 и свободные жирные кислоты.

[00566] Раковые стволовые клетки (CSC) используют CD36 для поддержания своего существования. Окисленные фосфолипиды, лиганды CD36, присутствовали в глиобластоме, и пролиферация CSC, но не не-CSC, увеличивалась при воздействии окисленных LDL. CD36 также коррелировал с прогнозом пациента.

Резистентность к химиотерапии

[00567] Помимо прямого цитотоксического действия, химиотерапевтические агенты используют иммунную систему хозяина, что способствует противоопухолевой активности. Однако было показано, что гемцитабин и 5-FU активируют NLRP3 в супрессорных клетках миелоидного происхождения, что приводит к продуцированию IL-1 β , что снижает противоопухолевую эффективность. Механически эти агенты дестабилизировали лизосому, высвобождая катепсин В для активации NLRP3. IL-1 β стимулировал продуцирование IL-17 CD4+ Т-клетками, что, в свою очередь, снижало эффективность химиотерапии. Более высокие противоопухолевые эффекты как для гемцитабина, так и для 5-FU наблюдались при возникновении опухолей у мышей NLRP3 $^{-/-}$ или Caps1 $^{-/-}$ или мышей дикого типа, леченных IL-1RA. Таким образом, активация супрессорных клеток NLRP3 миелоидного происхождения ограничивает противоопухолевую эффективность гемцитабина и 5-FU (Bruchard, Mdlanie, et al. "Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumour growth." Nature medicine 19,1 (2013): 57-64.). Таким образом, соединения настоящего изобретения могут быть полезны в химиотерапии для лечения ряда видов рака.

[00568] Соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить отдельно в качестве единственной терапии, или можно вводить в дополнение к одному или более другим веществам и/или методам лечения. Такое совместное лечение может быть достигнуто путем одновременного, последовательного или раздельного введения отдельных компонентов лечения.

[00569] Например, терапевтическая эффективность может быть повышена путем введения адьюванта (т.е. сам по себе адьювант может иметь лишь минимальную терапевтическую пользу, но в комбинации с другим терапевтическим агентом, общая терапевтическая польза для индивидуума увеличивается). Альтернативно, только в качестве примера, польза, которую испытывает индивидуум, может быть увеличена путем введения соединения Формулы (III) с другим терапевтическим агентом (который также включает терапевтическую схему), который также имеет терапевтическую пользу.

[00570] В тех случаях, когда соединение по настоящему изобретению вводят в комбинации с другими терапевтическими агентами, соединение по настоящему изобретению не обязательно вводить тем же путем, что и другие терапевтические агенты, и из-за различных физических и химических характеристик его можно вводить другим путем. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить перорально для создания и поддержания его хорошего уровня в крови, тогда как другой терапевтический агент можно вводить внутривенно. Первоначальное введение может быть произведено в

соответствии с установленными протоколами, известными в данной области техники, а затем, на основе наблюдаемых эффектов, дозировка, способы введения и время введения могут быть изменены квалифицированным клиницистом.

[00571] Конкретный выбор другого терапевтического агента будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их оценки состояния человека и соответствующего протокола лечения. В соответствии с этим аспектом изобретения, предложена комбинация для применения при лечении заболевания, в котором задействована активность инфламмосомы, включающая соединение по изобретению, определенное в настоящем документе ранее, или его фармацевтически приемлемую соль, и другой подходящий агент.

[00572] Согласно дополнительному аспекту изобретения, предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с подходящим фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[00573] Помимо использования в терапевтической медицине, соединения Формулы (III) и их фармацевтически приемлемые соли также полезны в качестве фармакологических инструментов при разработке и стандартизации тест-систем *in vitro* и *in vivo* для оценки эффектов ингибиторов инфламмосомы у лабораторных животных, таких как собаки, кролики, обезьяны, крысы и мыши, в рамках поиска новых терапевтических агентов.

[00574] К любой из вышеупомянутых фармацевтических композиций, процессов, способов, применений, лекарственных средств и особенностей производства настоящего изобретения также применимы любые альтернативные варианты осуществления макромолекул настоящего изобретения, описанные в настоящем документе.

Пути введения

[00575] Соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, можно вводить субъекту любым удобным путем введения, будь то системно/периферически или местно (т.е. в месте желаемого действия).

[00576] Пути введения включают, но не ограничены ими, пероральный (например, путем приема внутрь); буккальный; сублингвальный; трансдермальный (в том числе, например, с помощью пластыря, лейкопластыря и т.п.); трансмукозальный (в том числе, например, с помощью пластыря, лейкопластыря и т.п.); интраназальный (например, с помощью назального спрея); глазной (например, с помощью глазных капель); легочный (например, путем ингаляционной или инсуффляционной терапии с использованием, например, аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, с помощью пессария); парентеральный, например, путем инъекции, включая подкожную, интрадермальную, внутримышечную, внутривенную, внутриартериальную, внутрисердечную, интратекальную, интраспинальную, внутрикапсулярную, субкапсулярную, внутриглазничную, внутрибрюшинную, внутритрахеальную, подкожную, внутрисуставную, субарахноидальную и внутригрудинную; путем имплантации депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

Определения

[00577] Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и Формуле изобретения, имеют следующие значения, изложенные ниже.

[00578] Не желая ограничиваться этим утверждением, следует понимать, что, хотя в настоящем документе описаны различные варианты переменных, изобретение подразумевает охват работоспособных вариантов осуществления имеющих комбинации вариантов. Раскрытие можно интерпретировать как исключение неработоспособных вариантов осуществления вызванных определенными комбинациями вариантов.

[00579] Следует понимать, что соединение настоящего изобретения может быть изображено в нейтральной форме, катионной форме (например, несущей один или более положительных зарядов) или анионной форме (например, несущей один или более отрицательных зарядов), все из которых предназначены для включения в объем настоящего изобретения. Например, когда соединение по настоящему изобретению изображено в анионной форме, такое изображение также относится к различным нейтральным формам, катионным формам и анионным формам соединения. В другом примере, когда соединение по настоящему изобретению изображено в анионной форме, такое изображение также относится к различным солям (например, натриевой соли) анионной формы соединения. В некоторых вариантах осуществления амин соединения настоящего изобретения протонирован.

[00580] «Терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. «Терапевтически эффективное количество» будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т.д. млекопитающего, подлежащего лечению.

[00581] В контексте настоящего документа термин «алкил», «C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ алкил» или «C₁-C₆ алкил» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ прямые (линейные) насыщенные алифатические углеводородные группы и C₃, C₄, C₅ или C₆ разветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы. Например, предполагается, что C₁-C₆ алкил включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкильные группы. Примеры алкила включают фрагменты, имеющие от одного до шести атомов углерода, такие как, но не ограниченные ими, метил (*m.e.* CH₃), этил (*m.e.* CH₂CH₃), н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил или н-гексил. В некоторых вариантах осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью имеет шесть или меньше атомов углерода (*например*, C₁-C₆ для прямой цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи), и в другом варианте осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью имеет четыре или менее атомов углерода.

[00582] В контексте настоящего документа термин «необязательно замещенный алкил» относится к незамещенному алкилу или алкилу, имеющему указанные заместители, замещающие один или более атомов водорода на одном или более атомах углерода углеводородной основной цепи. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси,

алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[00583] В контексте настоящего документа термин «алкенил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин «алкенил» включает алкенильные группы с прямой цепью (*например*, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил) и разветвленные алкенильные группы. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа с прямой или разветвленной цепью имеет шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (*например*, C₂-C₆ для прямой цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Термин «C₂-C₆» включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C₃-C₆» включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

[00584] В контексте настоящего документа термин «необязательно замещенный алкенил» относится к незамещенному алкенилу или алкенилу, имеющему указанные заместители, замещающие один или более атомов водорода на одном или более атомах углерода основной цепи углеводорода. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкоксикарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[00585] В контексте настоящего документа термин «алкинил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну тройную связь. Например, «алкинил» включает алкинильные группы с прямой цепью (*например*, этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил) и разветвленные алкинильные группы. В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа с прямой или разветвленной цепью имеет шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (*например*, C₂-C₆ для прямой цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Термин

«C₂-C₆» включает алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C₃-C₆» включает алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода. В контексте настоящего документа, термин «C₂-C₆ алкениленовый линкер» или «C₂-C₆ алкиниленовый линкер» включает в себя двухвалентные ненасыщенные алифатические углеводородные группы с C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ цепью (линейной или разветвленной). Например, предполагается, что C₂-C₆ алкениленовый линкер включает C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ алкениленовые линкерные группы.

[00586] В контексте настоящего документа термин «необязательно замещенный алкинил» относится к незамещенному алкинилу или алкинилу, имеющему указанные заместители, замещающие один или более атомов водорода на одном или более атомах углерода углеводородной основной цепи. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[00587] Другие необязательно замещенные фрагменты (такие как необязательно замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил) включают как незамещенные фрагменты, так и фрагменты, имеющие один или более указанных заместителей. Например, замещенный гетероциклоалкил включает те, которые замещены одной или более алкильными группами, такие как 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил и 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

[00588] В контексте настоящего документа термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной моноциклической или полициклической (например, конденсированной, мостиковой или спирокольцевой) системе, имеющей от 3 до 30 атомов углерода (например, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ или C₃-C₈). Примеры циклоалкила включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил и адамантил. В случае полициклического циклоалкила, только одно из колец циклоалкила должно быть неароматическим.

[00589] В контексте настоящего документа термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной 3-8-членной моноциклической, 6-12-членной бициклической (конденсированной, мостиковой или спирокольцевой) или 11-14-членной трициклической кольцевой системе (слитой, мостиковой, или спирокольцевой), имеющей один или более гетероатомов (таких как O, N, S, P или Se), например, 1 или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5, или 1-6 гетероатомов, или *например*, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов,

независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, если не указано иное. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничены ими, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, тетрагидротиопиранил, 1,4-диазепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2,2,1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептанил, 2,6-диазаспиро[3,3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]деканил, 1,4-диоксаспиро[4,5]деканил, 1-оксаспиро[4,5]деканил, 1-азаспиро[4,5]деканил, 3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран]-ил, 7'Н-спиро[циклогексан-1,5'-фуоро[3,4-b]пиридин]-ил, 3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-фуоро[3,4-c]пиридин]-ил, 3-азабицикло[3,1,0]гексанил, 3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[3,4-c]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3,3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3,3]гептанил, 2-азаспиро[3,5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3,5]нонанил, 2-азаспиро[4,5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4,5]деканил, 2-окса-азаспиро[3,4]октанил, 2-окса-азаспиро[3,4]октан-6-ил и подобные. В случае полициклического гетероциклоалкила только одно из колец гетероциклоалкила должно быть неароматическим.

[00590] В контексте настоящего документа термин «арил» включает группы с ароматичностью, включая «конъюгированные» или мультициклические системы с одним или более ароматическими кольцами и не содержащие каких-либо гетероатомов в кольцевой структуре. Термин арил включает как одновалентные, так и двухвалентные виды. Примеры арильных групп включают, но не ограничены ими, фенил, бифенил, нафтил и подобные. Обычно арил представляет собой фенил.

[00591] В контексте настоящего документа термин «гетероарил» включает стабильное 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и одного или более гетероатомов, *например*, 1, или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5, или 1-6 гетероатомов, или, *например*, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (*m.e.* N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, как определено). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (*m.e.* N→O и S(O)_p, где p=1 или 2). Следует отметить, что общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле не превышает 1. Примеры гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и подобные. Гетероарильные группы также могут быть конденсированы или соединены мостиком с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, с образованием мультициклической системы (*например*, 4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазолил).

[00592] Кроме того, термины «арил» и «гетероарил» включают мультициклические арильные и гетероарильные группы, *например*, трициклические, бициклические, *например*, нафталин, бензоксазол, бензодиазоксазол, бензотиазол, бензимидазол, бензотиаофен, хинолин, изохинолин, нафтиридин, индол, бензофуран, пурин, деазапурин, индолизин.

[00593] Циклоалкильное, гетероциклоалкильное, арильное или гетероарильное кольцо может быть замещено в одном или более положениях кольца (например, образующего кольцо углерода или гетероатома, такого как N) такими заместителями, как описано выше, например, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, гидроксилем, алкокси, алкилкарбонилем, арилкарбонилем, алкоксикарбонилем, арилоксикарбонилем, карбоксилатом, алкилкарбонилем, алкиламинокарбонилем, аралкиламинокарбонилем, алкениламинокарбонилем, алкилкарбонилем, арилкарбонилем, аралкилкарбонилем, алкенилкарбонилем, алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, алкилтиокарбонилем, фосфатом, фосфинатом, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрилом, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилатом, сульфатами, алкилсульфинилом, сульфонатом, сульфоамидом, сульфонамидом, нитро, трифторметилом, циано, азидо, гетероциклическим, алкиларилом или ароматическим или гетероароматическим фрагментом. Арильные и гетероарильные группы также могут быть конденсированы или соединены мостиками с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, с образованием мультициклической системы (*например*, тетралина, метилendiоксифенила, такого как бензо[d][1,3]диоксол-5-ил). В контексте настоящего документа термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода в обозначенном атоме замещен выбранным из указанных групп, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышает и что замещение приводит к стабильному соединению. Когда заместителем является оксо или кето (*m.e.* =O), тогда замещаются 2 атома водорода в атоме. Кето-заместители в ароматических фрагментах отсутствуют. Двойные связи кольца, в контексте настоящего документа, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними атомами кольца (*например*, C=C, C=N или N=N). «Стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для обозначения соединения, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с полезной степенью чистоты и превращение в эффективный терапевтический агент.

[00594] Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель указан без указания атома, посредством которого такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в такой формуле. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

[00595] Когда какая-либо переменная (*например*, R) встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит

от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-2 фрагментами R, то группа необязательно может быть замещена максимум двумя фрагментами R, и R в каждом случае выбран независимо от определения R. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

[00596] В контексте настоящего документа термин «гидрокси» или «гидроксил» включает группы с -ОН или -О[•].

[00597] В контексте настоящего документа термин «гало» или «галоген» относится к фтору, хлору, бромю и йоду.

[00598] Термин «галогеналкил» или «галогеналкоксил» относится к алкилу или алкоксилу, замещенному одним или более атомами галогена.

[00599] В контексте настоящего документа термин «необязательно замещенный галогеналкил» относится к незамещенному галогеналкилу, имеющему указанные заместители, замещающие один или более атомов водорода на одном или более атомах углерода углеводородной основной цепи. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[00600] В контексте настоящего документа термин «алкокси» или «алкоксил» включает замещенные и незамещенные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкоксигрупп или алкоксильных радикалов включают, но не ограничены ими, метокси-, этокси-, изопропилокси-, пропокси-, бутокси- и пентоксигруппы. Примеры замещенных алкоксигрупп включают галогенированные алкоксигруппы. Алкоксигруппы можно заменить такими группами, как алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматические или гетероароматические фрагменты. Примеры галогензамещенных алкоксигрупп включают, но не ограничены ими, фторметокси, дифторметокси,

трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси и трихлорметокси.

[00601] В контексте настоящего документа выражения «один или более из А, В или С», «один или более А, В или С», «один или более из А, В и С», «один или более А, В и С», «выбранные из группы, состоящей из А, В и С», «выбранные из А, В и С» и подобные используются взаимозаменяемо, и все они относятся к выбору из группы, состоящей из А, В и/или С, т.е. одному или более А, одному или более В, одному или более С или любой их комбинации, если не указано иное.

[00602] В настоящем документе термин «коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV 2)» относится к коронавирусу, который вызывает новое коронавирусное заболевание 2019 года (COVID-19). COVID-19 был впервые выявлен в 2019 году в Ухане, Китай, и привел к продолжающейся глобальной пандемии. По состоянию на август 2020 года во всем мире было зарегистрировано более 25 миллионов случаев заболевания, в результате чего, по оценкам, 848000 человек умерли. Общие симптомы COVID-19 включают жар, кашель, усталость, одышку и потерю обоняния и вкуса. Хотя у многих людей наблюдаются легкие симптомы, у некоторых развивается острый респираторный дистресс-синдром, возможно, вызванный синдромом высвобождения цитокинов (CRS), полиорганной недостаточностью, септическим шоком и образованием тромбов. Время от контакта с вирусом до появления симптомов обычно составляет примерно 5 дней, но может варьироваться от 2 до 14 дней.

[00603] В контексте настоящего документа «синдром высвобождения цитокинов (CRS)» относится к системному воспалительному ответу, который может быть вызван множеством факторов, включая, но не ограничиваясь ими, лекарственные препараты, инфекции, такие как SARS-CoV 2, и иммунотерапию, такую как терапия химерным антигенным рецептором Т клетки (CAR-T). При CRS большое количество иммунных клеток (например, Т-клеток) активируются и выделяют воспалительные цитокины, которые, в свою очередь, активируют дополнительные иммунные клетки. Симптомы включают лихорадку, утомляемость, потерю аппетита, боли в мышцах и суставах, тошноту, рвоту, диарею, сыпь, дыхательную недостаточность, низкое кровяное давление, судороги, головную боль и спутанность сознания. CRS может отвечать на ингибирование рецептора IL-6 и высокие дозы стероидов.

[00604] В контексте настоящего документа термин «адоптивная клеточная терапия» относится к форме лечения, при которой иммунные клетки используют для лечения таких заболеваний, как рак. Иммунные клетки, например Т-клетки, собирают у субъекта или из другого источника, выращивают в больших количествах и имплантируют субъекту, чтобы помочь иммунной системе бороться с заболеванием. Типы адоптивной клеточной терапии включают терапию антигенным химерным рецептором Т-клетки (CAR-T), терапию инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (TIL) и терапию Т-клеточным рецептором Т-клетки (TCR-T).

[00605] Термин «химерные антигенные рецепторы (CAR)», в контексте настоящего документа, может относиться, например, к искусственным рецепторам Т-клеток, химерным

рецепторам Т-клеток или химерным иммунорецепторам и включать в себя сконструированные рецепторы, которые прививают искусственную специфичность конкретной иммунной эффекторной клетке. CAR можно использовать для придания специфичности моноклонального антитела Т-клетке, тем самым позволяя создавать большое количество специфических Т-клеток, например, для использования в адоптивной клеточной терапии. Например, CAR могут направлять специфичность клетки, экспрессирующей CAR, к опухолеассоциированному антигену. В некоторых вариантах осуществления CAR содержат внутриклеточный домен активации, трансмембранный домен и внеклеточный домен, содержащий антигенсвязывающий домен и, необязательно, внеклеточный шарнир. Антигенсвязывающий домен может представлять собой любой антигенсвязывающий домен, известный в данной области техники, включая антигенсвязывающие домены, полученные из антител, Fab, F(ab')₂, нанотела, однодоменные антигенсвязывающие домены, scFv, VHH и подобные. В конкретных аспектах, CAR включают слитые одноцепочечные переменные фрагменты (scFv), полученные из моноклональных антител, слитые с трансмембранным доменом CD3 и эндодоменом. В некоторых случаях, CAR содержат домены для дополнительной костимулирующей передачи сигналов, такие как CD3, FcR, CD27, CD28, CD137, DAP10 и/или OX40.

[00606] «Т-клеточный рецептор (TCR)» представляет собой белковый комплекс, обнаруженный на поверхности Т-клеток или Т-лимфоцитов, который отвечает за распознавание фрагментов антигена в виде пептидов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС). Т-клеточные рецепторы можно сконструировать для экспрессии антигенсвязывающих доменов, специфичных к конкретным антигенам, и использовать их в адоптивной клеточной терапии, описанной в настоящем документе.

[00607] Следует понимать, что настоящее описание предлагает способы синтеза соединений любой из описанных в настоящем документе Формул. Настоящее изобретение также предлагает подробные способы синтеза различных раскрытых соединений настоящего изобретения в соответствии со следующими схемами, а также схемами, показанными в Примерах.

[00608] Следует понимать, что на протяжении всего описания, где композиции описываются как имеющие, включающие или содержащие определенные компоненты, предполагается, что эти композиции также состоят по существу из или состоят из перечисленных компонентов. Аналогичным образом, когда способы или процессы описаны как имеющие, включающие или содержащие определенные стадии процесса, процессы также состоят по существу или состоят из перечисленных стадий обработки. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не имеет значения, пока изобретение остается работоспособным. Более того, две или более стадий или действия могут выполняться одновременно.

[00609] Следует понимать, что способы синтеза по настоящему изобретению допускают использование широкого разнообразия функциональных групп, поэтому можно

использовать различные замещенные исходные материалы. Процессы обычно обеспечивают получение желаемого конечного соединения в конце или ближе к концу всего процесса, хотя в некоторых случаях может быть желательно дополнительно превратить соединение в его фармацевтически приемлемую соль.

[00610] Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению можно получить различными способами, используя коммерчески доступные исходные материалы, соединения, известные в литературе, или из легко получаемых промежуточных соединений, используя стандартные синтетические методы и процедуры, известные специалистам в данной области техники, или которые будут очевидны специалисту в данной области техники в свете изложенных в настоящем документе идей. Стандартные синтетические методы и процедуры получения органических молекул, а также преобразований и манипуляций с функциональными группами можно получить из соответствующей научной литературы или из стандартных учебников в этой области. Классические тексты, не ограничиваясь одним или более источниками, такие как Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), включенные в настоящий документ посредством ссылки, являются полезными и признанными справочными учебниками по органическому синтезу, известными специалистам в данной области техники.

[00611] Специалист в данной области техники заметит, что во время последовательностей реакций и схем синтеза, описанных в настоящем документе, порядок определенных стадий может быть изменен, например, введение и удаление защитных групп. Специалист в данной области техники поймет, что определенные группы могут нуждаться в защите от условий реакции посредством использования защитных групп. Защитные группы также можно использовать для дифференциации сходных функциональных групп в молекулах. Список защитных групп и способы введения и удаления этих групп можно найти в Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999.

[00612] Следует понимать, что, если не указано иное, любое описание способа лечения включает использование соединений для обеспечения такого лечения или профилактики, как описано в настоящем документе, а также использование соединений для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики таких состояний. Лечение включает лечение людей или животных, не являющихся людьми, включая грызунов и другие модели заболеваний.

[00613] В контексте настоящего документа термин «субъект» включает человека и животных, отличных от человека, а также клеточные линии, клеточные культуры, ткани и

органы. В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее. Млекопитающим может быть, *например*, человек или подходящее млекопитающее, отличное от человека, такое как примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Субъектом также может быть птица или домашняя птица. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

[00614] В контексте настоящего документа термин «субъект, нуждающийся в этом» относится к субъекту, имеющему заболевание или имеющему повышенный риск развития заболевания. Субъектом, нуждающимся в этом, может быть такой, у кого ранее было диагностировано или идентифицировано заболевание или нарушение, раскрытое в настоящем документе. Субъект, нуждающийся в этом, также может быть человеком, страдающим заболеванием или нарушением, описанным в настоящем документе. Альтернативно, субъектом, нуждающимся в этом, может быть субъект, имеющий повышенный риск развития такого заболевания или нарушения по сравнению с популяцией в целом (т.е. субъект, который предрасположен к развитию такого заболевания по сравнению с популяцией в целом). Субъект, нуждающийся в этом, может иметь трудно поддающееся лечению или резистентное заболевание или нарушение, раскрытое в настоящем документе (т.е. заболевание или нарушение, раскрытое в настоящем документе, которое не отвечает или еще не ответило на лечение). Субъект может быть резистентным в начале лечения или может стать резистентным во время лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получил все известные эффективные методы лечения заболевания или нарушения, описанные в настоящем документе, но они были неэффективны. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получил по меньшей мере одну предварительную терапию.

[00615] В контексте настоящего документе термин «лечение» или «лечить» описывает ведение и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением, и включает введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа или сольвата, для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения или для устранения заболевания, состояния или нарушения. Термин «лечение» может также включать обработку клетки *in vitro* или в животной модели.

[00616] Следует понимать, что соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф или сольват могут или также используются для профилактики соответствующего заболевания, состояния или нарушения или используются для идентификации подходящих кандидатов для таких целей.

[00617] В контексте настоящего документа термин «профилактика», «предотвращать» или «защита от» описывает уменьшение или устранение появления симптомов или осложнений такого заболевания, состояния или нарушения.

[00618] Следует понимать, что специалист в данной области техники может обратиться к общим справочным текстам для подробного описания известных технологий, обсуждаемых в настоящем документе, или эквивалентных технологий. Эти тексты

включают Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990). Разумеется, на эти тексты также можно ссылаться при создании или использовании аспекта раскрытия.

[00619] Следует понимать, что настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим любое соединение, описанное в настоящем документе, в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем.

[00620] В контексте настоящего документа термин «фармацевтическая композиция» представляет собой состав, содержащий соединения настоящего изобретения в форме, подходящей для введения субъекту. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в нерасфасованной форме или в виде стандартной дозированной формы. Стандартная дозированная форма представляет собой любую из множества форм, включая, например, капсулу, пакет для в/в вливания, таблетку, одинарный насос в аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (*например*, состава раскрытого соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в стандартной дозе композиции является эффективным количеством и варьируется в зависимости от конкретного применяемого лечения. Специалист в данной области техники поймет, что иногда необходимо вносить обычные изменения в дозировку в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка также будет зависеть от пути введения. Предполагаются различные пути введения, включая пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, ингаляционный, буккальный, сублингвальный, внутривлепуральный, интратекальный, интраназальный и подобные. Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. В одном варианте осуществления активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

[00621] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, анионам, катионам, материалам, композициям, носителям и/или дозированным формам, которые, в пределах здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно разумному соотношению польза/риск.

[00622] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» означает эксципиент, который можно использовать при приготовлении фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не является ни

биологически, ни иным образом нежелательной, и включает эксципиент, который приемлем для фармацевтического применения в ветеринарии, а также в медицине. «Фармацевтически приемлемый наполнитель», используемый в описании и Формуле изобретения, включает как один, так и более одного такого наполнителя.

[00623] Следует понимать, что фармацевтическая композиция по настоящему изобретению составлена так, чтобы быть совместимой с предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают парентеральное, *например*, внутривенное, интрадермальное, подкожное, пероральное (*например*, проглатывание), ингаляционное, трансдермальное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, интрадермального или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы из стекла или пластика.

[00624] Следует понимать, что соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить субъекту многими хорошо известными способами, используемыми в настоящее время для химиотерапевтического лечения. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить в кровоток или полости тела, принимать перорально или наносить через кожу с помощью пластырей. Выбранная доза должна быть достаточной для эффективного лечения, но не настолько высокой, чтобы вызывать неприемлемые побочные эффекты. Статус болезненного состояния (*например*, заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе) и здоровье пациента предпочтительно следует тщательно контролировать во время и в течение разумного периода после лечения.

[00625] В контексте настоящего документа термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству фармацевтического агента для лечения, облегчения или профилактики выявленного заболевания или состояния или для проявления обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект можно обнаружить любым способом анализа, известным в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и здоровья субъекта; характера и степени состояния; и терапевтического агента или комбинации терапевтических агентов, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества для данной ситуации могут быть определены путем рутинных экспериментов, которые находятся в пределах навыков и суждений клинициста.

[00626] Следует понимать, что для любого соединения терапевтически эффективное количество может быть первоначально оценено либо в анализах клеточных культур, *например*, опухолевых клеток, либо на животных моделях, обычно на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно использовать для определения подходящего диапазона концентраций и пути введения. Такая информация затем может быть использована для определения полезных доз и путей введения людям. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, *например*, ED_{50} (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции) и LD_{50} (доза, смертельная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено как соотношение LD_{50}/ED_{50} . Предпочтительны фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[00627] Дозировку и введение корректируют для обеспечения достаточных уровней активного(ых) агента(ов) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, диету, время и частоту введения, комбинацию лекарственных средств, чувствительность реакции и переносимость/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полужизни и скорости клиренса конкретного состава.

[00628] Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения по настоящему изобретению, могут быть изготовлены общеизвестным способом, *например*, с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, выщелачивания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть составлены обычным способом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые можно использовать фармацевтически. Конечно, подходящий состав зависит от выбранного пути введения.

[00629] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (если они водорастворимы) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций непосредственно перед применением. Для внутривенного введения, подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Во всех случаях, композиция должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть стабильной в условиях производства и

хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси. Соответствующую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и за счет использования поверхностно-активных веществ. Профилактика действия микроорганизмов может быть достигнута различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и подобными. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например, сахара, полиспирты, такие как маннит и сорбит и хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить путем включения в композицию агента, замедляющего всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00630] Стерильные растворы для инъекций можно приготовить путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, в зависимости от необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии готовят путем включения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, способами приготовления являются вакуумная сушка и сушка вымораживанием, в результате которой получают порошок активного ингредиента плюс любого дополнительного желаемого ингредиента из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

[00631] Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или съедобный фармацевтически приемлемый носитель. Их можно заключать в желатиновые капсулы или спрессовать в таблетки. Для перорального терапевтического введения, активное соединение может быть включено с эксципиентами и использовано в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также могут быть приготовлены с использованием жидкого носителя для использования в качестве жидкости для полоскания рта, при этом соединение в жидком носителе наносится перорально, полощется и выплевывается или проглатывается. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или адъюванты могут быть включены как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и подобные могут содержать любые из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующий агент, такой как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Примогель или кукурузный крахмал; смазывающий агент, такой как стеарат магния или Стеротес; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или

ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[00632] Для введения путем ингаляции, соединения доставляют в форме аэрозольного распыления из контейнера или дозатора под давлением, который содержит подходящий пропеллент, *например*, газ, такой как диоксид углерода, или небулайзера.

[00633] Системное введение также может осуществляться трансмукозальным или трансдермальным путем. Для трансмукозального или трансдермального введения, в составе препарата используют пенетранты, соответствующие барьеру, через который он должен проникнуть. Такие пенетранты обычно известны в данной области техники и включают, например, детергенты для трансмукозального введения, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Трансмуккозальное введение можно осуществлять с помощью назальных спреев или суппозиторияев. Для трансдермального введения, активные соединения составлены в виде мазей, мазей, гелей или кремов, общеизвестных в данной области техники.

[00634] Активные соединения могут быть получены с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, например, в составе с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы приготовления таких составов будут очевидны специалистам в данной области техники. Материалы также можно получить коммерчески от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии (включая липосомы, таргетирующие инфицированные клетки с помощью моноклональных антител к вирусным антигенам) также можно использовать в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно получить способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4,522,811.

[00635] Особенно выгодно составлять пероральные или парентеральные композиции в стандартной дозированной форме для простоты введения и единообразия дозировки. Стандартная дозированная форма, используемая в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых доз для субъекта, подлежащего лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное на получение желаемого терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация для стандартных дозированных форм по настоящему изобретению продиктована и напрямую зависит от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, которого необходимо достичь.

[00636] При терапевтических применениях, дозировки фармацевтических композиций, используемых в соответствии с изобретением, варьируются в зависимости от агента, возраста, веса и клинического состояния пациента-реципиента, а также опыта и решения клинициста или практикующего врача, проводящего терапию, среди других

факторов, влияющих на выбранную дозировку. Как правило, доза должна быть достаточной, чтобы привести к замедлению и предпочтительно регрессу симптомов заболевания или нарушения, описанных в настоящем документе, а также предпочтительно вызвать полную регрессию заболевания или нарушения. Дозировки могут варьироваться от примерно 0,01 мг/кг в день до примерно 5000 мг/кг в день. В предпочтительных аспектах, дозировки могут находиться в диапазоне от примерно 1 мг/кг в день до примерно 1000 мг/кг в день. В одном аспекте, доза будет находиться в диапазоне от примерно 0,1 мг/день до примерно 50 г/день; от примерно 0,1 мг/день до примерно 25 г/день; от примерно 0,1 мг/день до примерно 10 г/день; от примерно 0,1 мг до примерно 3 г/день; или от примерно 0,1 мг до примерно 1 г/день в виде однократных, разделенных или непрерывных доз (где доза может быть скорректирована с учетом веса пациента в кг, площади поверхности тела в м² и возраста в годах). Эффективным количеством фармацевтического агента является такое количество, которое обеспечивает объективно определяемое улучшение, отмеченное врачом или другим квалифицированным наблюдателем. Улучшение выживаемости и роста указывает на регресс. В контексте настоящего документе термин «эффективная дозировка» относится к количеству активного соединения, обеспечивающему желаемый биологический эффект у субъекта или в клетке.

[00637] Следует понимать, что фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями по введению.

[00638] Следует понимать, что поскольку соединения настоящего изобретения способны дополнительно образовывать соли, все эти формы также рассматриваются в объеме заявленного изобретения.

[00639] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным соединений по настоящему изобретению, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины, щелочные или органические соли с кислотными остатками, такими как карбоновые кислоты, и подобные. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, но не ограничены ими, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, двухосновной карбоновой, карбоновой, лимонной, этилендиминтетрауксусной, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюкогоптоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликоллиарсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабиаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изетионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсиловой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой,

фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой и часто встречающихся аминокислот, *например*, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т. д.

[00640] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль натрия, соль калия, соль кальция, соль магния, соль диэтиламина, соль холина, соль меглумина, соль бензатина, соль трометамина, соль аммиака, соль аргинина или соль лизина.

[00641] Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают гексановую кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойную кислоту, коричную кислоту, 4-хлорбензолсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, 4-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, 4-метилбицикло-[2,2,2]-окт-2-ен-1-карбоновую кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, триметилуксусную кислоту, третичную бутилуксусную кислоту, муконовую кислоту и подобные. Настоящее изобретение также охватывает соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, замещен ионом металла, *например*, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и подобные. Понятно, что в форме соли соотношение соединения к катиону или аниону соли может составлять 1:1 или любое соотношение, отличное от 1:1, например, 3:1, 2:1, 1:2. или 1:3.

[00642] Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают аддитивные формы растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), определенные в настоящем документе, одной и той же соли.

[00643] Соединения или их фармацевтически приемлемые соли вводят перорально, назально, трансдермально, легочно, ингаляционно, буккально, сублингвально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, внутривенно, интратекально и парентерально. В одном варианте осуществления соединение вводят перорально. Специалист в данной области техники поймет преимущества определенных путей введения.

[00644] Схема дозирования с использованием соединений выбрана в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функцию почек и печени пациента; и конкретное используемое соединение или его соль. Врач или ветеринар с обычной квалификацией может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для профилактики, противодействия или остановки прогрессирования заболевания.

[00645] Методики составления и введения раскрытых соединений по настоящему изобретению можно найти в *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition,

Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном из вариантов осуществления соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли используют в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединения будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения желаемой дозы в диапазоне, описанном в настоящем документе.

[00646] Все проценты и соотношения, используемые в настоящем документе, если не указано иное, даны по массе. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения очевидны из различных примеров. Предоставленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, полезные при осуществлении настоящего изобретения. Примеры не ограничивают заявленное раскрытие. На основании настоящего изобретения, специалист в данной области техники может идентифицировать и использовать другие компоненты и методологию, полезные для осуществления настоящего изобретения.

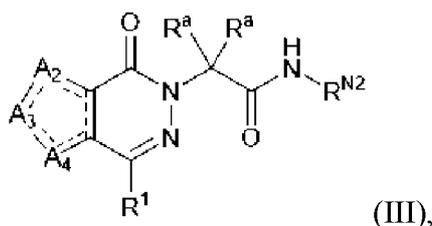
[00647] В синтетических схемах, описанных в настоящем документе, для простоты соединения могут быть изображены с одной конкретной конфигурацией. Такие конкретные конфигурации не следует рассматривать как ограничение описания тем или иным изомером, таутомером, региоизомером или стереоизомером, а также не исключают смеси изомеров, таутомеров, региоизомеров или стереоизомеров; однако следует понимать, что данный изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер может иметь более высокий уровень активности, чем другой изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер.

[00648] Все публикации и патентные документы, цитированные в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы каждая такая публикация или документ была конкретно и индивидуально указана как включенная в настоящий документ посредством ссылки. Цитирование публикаций и патентных документов не является признанием того, что какие-либо из них относятся к известному уровню техники, а также не является признанием их содержания или даты. Поскольку изобретение теперь описано посредством письменного описания, специалисты в данной области техники поймут, что изобретение может быть реализовано на практике в различных вариантах осуществления и что приведенное выше описание и приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения формулы изобретения, представленной ниже.

[00649] В контексте настоящего документа фраза «соединение по настоящему изобретению» относится к тем соединениям, которые раскрыты в настоящем документе, как в общем, так и конкретно.

Типовые варианты осуществления

[00650] Вариант осуществления 1. Соединение Формулы (III):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где:

каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь, насколько позволяет валентность;

A_2 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность;

A_3 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность;

A_4 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность,

где по меньшей мере один из A_2 , A_3 или A_4 представляет собой N, NR^{2a} , O или S, где если A_2 представляет собой S, A_4 представляет собой CR^2 , NR^{2a} , O или S;

R^1 представляет собой H, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_{12} циклоалкил, где $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_{12} циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{1S} ;

каждый R^{1S} независимо представляет собой галоген, циано, -OH или C_1-C_6 алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H, галоген, циано, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $C(=O)NH_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{2S} ,

или два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_3-C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{2S} ;

каждый R^{2S} независимо представляет собой галоген, -OH, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или C_3-C_{12} циклоалкил;

каждый R^{2a} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил или $-(CH_2)_{0-3}-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$;

каждый R^a независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил; или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил;

R^{N2} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-O(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-O(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-O(C_2-C_6$

алкенил), $-O-(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-NH-(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^{N2a} ;

каждый R^{N2a} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^{N2ab} ; и

каждый R^{N2ab} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$.

[00651] Вариант осуществления 2. Соединение по Варианту осуществления 1, где:

R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_7 циклоалкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1S} ;

каждый R^{1S} независимо представляет собой галоген;

каждый R^2 независимо представляет собой H , галоген, циано, $-NH_2$, C_1-C_6 алкил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, где C_1-C_6 алкил и $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ необязательно замещен одним или более R^{2S} ,

каждый R^{2S} независимо представляет собой галоген, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или $-NH_2$;

каждый R^{2a} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил;

R^{N2} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{N2a} ; и

каждый R^{N2a} независимо представляет собой галоген, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{N2ab} ; и

каждый R^{N2ab} независимо представляет собой $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$.

[00652] Вариант осуществления 3. Соединение по Варианту осуществления 1 или

Варианту осуществления 2, где:

- A₂ представляет собой S, A₃ представляет собой CR² и A₄ представляет собой CR²;
- или
- A₂ представляет собой CR², A₃ представляет собой CR² и A₄ представляет собой S;
- или
- A₂ представляет собой N, A₃ представляет собой NR^{2a} и A₄ представляет собой CR²;
- или
- A₂ представляет собой O, A₃ представляет собой CR² и A₄ представляет собой CR²;
- или
- A₂ представляет собой NR^{2a}, A₃ представляет собой N и A₄ представляет собой CR²;
- или
- A₂ представляет собой N, A₃ представляет собой CR² и A₄ представляет собой NR^{2a};
- или
- A₂ представляет собой CR², A₃ представляет собой N и A₄ представляет собой NR^{2a};
- или
- A₂ представляет собой CR², A₃ представляет собой NR^{2a} и A₄ представляет собой N;
- или
- A₂ представляет собой CR², A₃ представляет собой CR² и A₄ представляет собой O.

[00653] Вариант осуществления 4. Соединение по любому из предшествующих Вариантов осуществления где R² независимо представляет собой H, галоген, циано, -NH₂, C₁-C₆ алкил -O(C₁-C₆ алкил), -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₁₂ циклоалкил, где C₁-C₆ алкил и -NH(C₁-C₆ алкил) необязательно замещен одним или более R^{2S}.

[00654] Вариант осуществления 5. Соединение по любому из предшествующих Вариантов осуществления где R² независимо представляет собой H, галоген (такой как хлор или бром), циано, -NH₂, C₁-C₆ алкил (такой как метил, этил или пропил), -O(C₁-C₆ алкил) (такой как -O-метил или -O-этил), -NH(C₁-C₆ алкил) (такой как -NH-метил, -NH-CD₃, -NH-этил или -NH-изопропил), -N(C₁-C₆ алкил)₂ (такой как (-N(Me)(Et)), C₃-C₁₂ циклоалкил (такой как циклопропил), где C₁-C₆ алкил и -NH(C₁-C₆ алкил) необязательно замещен одним или более R^{2S} (такой как -CH₂-CF₃, -NHCH₂CHF₂, -CH₂-O-метил, -NHCH₂CH₂OMe или -CH₂-NH₂).

[00655] Вариант осуществления 6. Соединение по любому из Вариантов осуществления 1-4, где R² независимо представляет собой H, хлор, бром, циано, -NH₂, метил, этил, пропил, -O-метил, -O-этил, -NH-метил, -NH-CD₃, -NH-этил, -NH-изопропил, -N(Me)(Et), циклопропил, -CH₂-CF₃, -NHCH₂CHF₂, -CH₂-O-метил, -NHCH₂CH₂OMe или -CH₂-NH₂.

[00656] Вариант осуществления 7. Соединение по любому из предшествующих Вариантов осуществления где каждый R^{2a} независимо представляет собой C₁-C₆ алкил или -(CH₂)₀₋₃-C₃-C₁₂ циклоалкил.

[00657] Вариант осуществления 8. Соединение по любому из Вариантов осуществления 1-6, где каждый R^{2a} независимо представляет собой C₁-C₆ алкил (такой как

метил, этил, изопропил) или $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ циклоалкил (такой как циклопропил или циклобутил).

[00658] Вариант осуществления 9. Соединение по любому из Вариантов осуществления 1-6, где каждый R^{2a} независимо представляет собой метил, этил, изопропил, циклопропил или циклобутил.

[00659] Вариант осуществления 10. Соединение по любому из предшествующих Вариантов осуществления где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_7 циклоалкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1S} .

[00660] Вариант осуществления 11. Соединение по любому из Вариантов осуществления 1-9, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил (такой как метил, этил или изопропил), C_2-C_6 алкенил (такой как изопропенил), C_3-C_7 циклоалкил (такой как циклопропил) или C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1S} (такой как фторметил).

[00661] Вариант осуществления 12. Соединение по любому из Вариантов осуществления 1-9, где R^1 представляет собой метил, этил, изопропил, изопропенил, циклопропил или фторметил.

[00662] Вариант осуществления 13. Соединение по любому из предшествующих Вариантов осуществления где оба R^a представляют собой Н или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил.

[00663] Вариант осуществления 14. Соединение по любому из Вариантов осуществления 1-12, где оба R^a представляют собой Н или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_7 циклоалкил.

[00664] Вариант осуществления 15. Соединение по любому из Вариантов осуществления 1-12, где оба R^a представляют собой Н или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют, C_3-C_6 циклоалкил.

[00665] Вариант осуществления 16. Соединение по любому из Вариантов осуществления 1-12, где оба R^a представляют собой Н или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют, циклопропил.

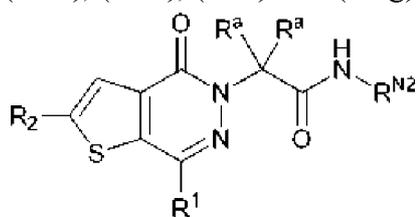
[00666] Вариант осуществления 17. Соединение по любому из предшествующих Вариантов осуществления где R^{N2} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил (такой как циклобутил), 3-12-членный гетероциклоалкил (такой как пиперидинил, октагидроиндолизин-8-ил или оксаспиро[3,3] гептан-6-ил) или 5-10-членный гетероарил (такой как оксазол, пиримидинил или триазолилпиримидинил), где C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{N2a} .

[00667] Вариант осуществления 18. Соединение по любому из Вариантов осуществления 1-16, где R^{N2} представляет собой циклобутил, пиперидинил, октагидроиндолизин-8-ил, оксаспиро[3,3] гептан-6-ил), оксазол, пиримидинил или триазолилпиримидинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{N2a} .

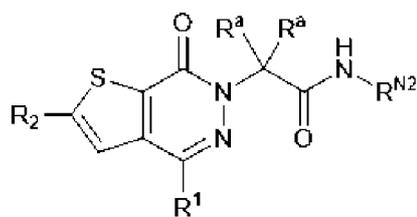
[00668] Вариант осуществления 19. Соединение по любому из предшествующих

Вариантов осуществления где R^{N2a} независимо представляет собой галоген (такой как F или Cl), циано, -OH, C_1 - C_6 алкил (такой как метил), C_3 - C_{12} циклоалкил (такой как циклопропил или циклобутил), $-C(=O)O(C_1-C_6$ алкил) (такой как -COO-этил), где C_1-C_6 алкил (такой как метил) необязательно замещен одним или более R^{N2ab} (такой как $-C(=O)O(C_1-C_6$ алкил), в частности $-C(=O)O$ (этил)).

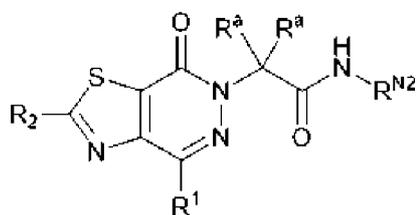
[00669] Вариант осуществления 20. Соединение по любому из предшествующих Вариантов осуществления которое представляет собой соединение Формулы (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f) или (III-g):



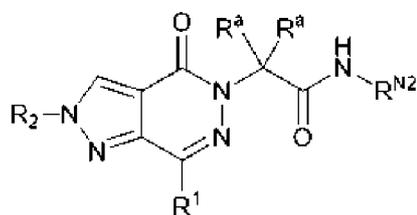
(III-a),



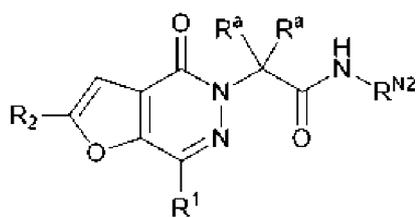
(III-b),



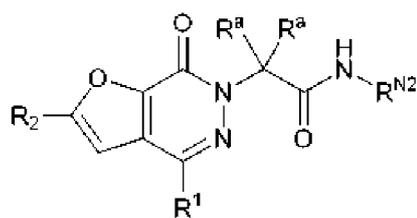
(III-c),



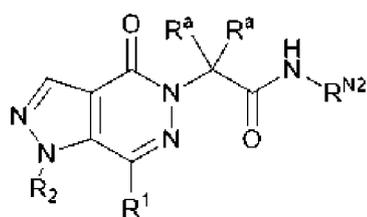
(III-d),



(III-e),



(III-f) или



(III-g),

или его пролекарству, сольвату или фармацевтически приемлемой соли.

[00670] Вариант осуществления 21. Соединение по любому из Вариантов осуществления 1-19, который представляет собой Формулы (III-b), Формулы (III-d) или Формулы (III-e).

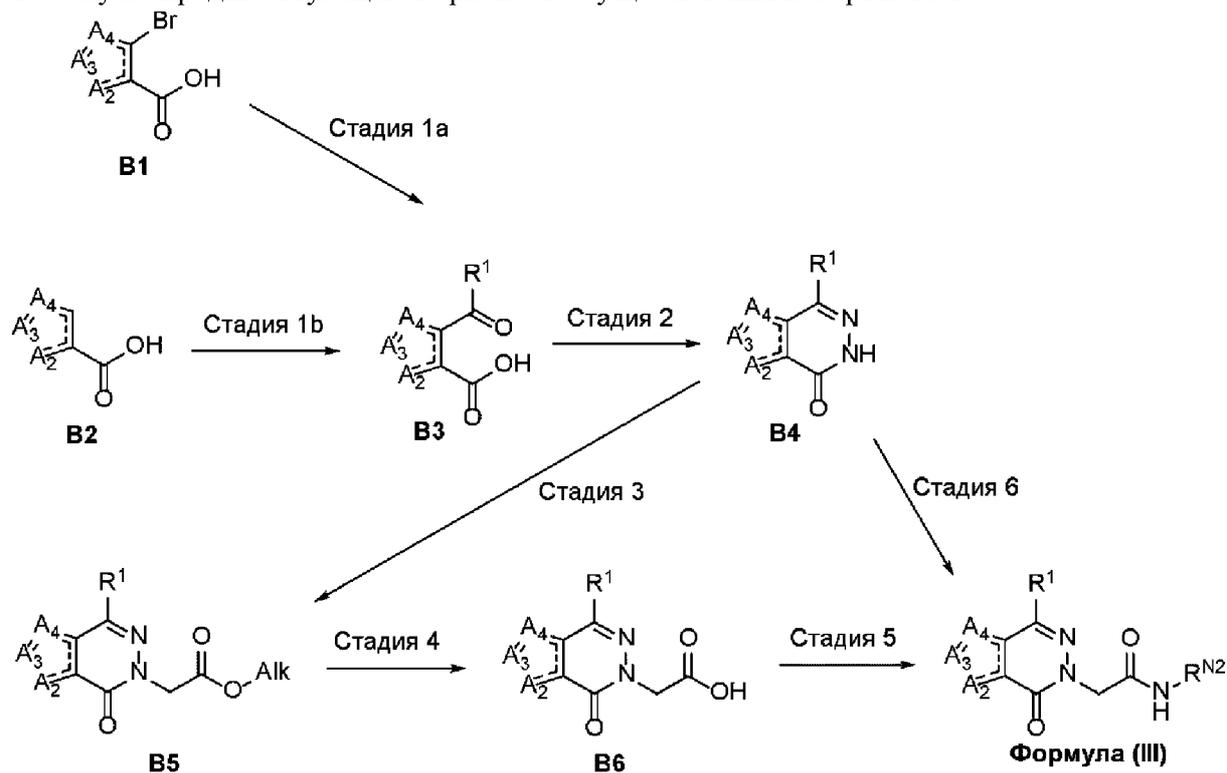
[00671] Вариант осуществления 22. Соединение по любому из Вариантов осуществления 1-19, который представляет собой Формулы (III-e).

[00672] Вариант осуществления 23. Соединение по любому из предшествующих Вариантов осуществления где соединение выбрано из соединений в Таблице 1 и его пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

[00673] Вариант осуществления 24. Соединение, являющееся изотопным производным соединения по любому из предшествующих Вариантов осуществления.

[00674] Вариант осуществления 25. Способ получения соединения Формулы (III) по

любому из предшествующих Вариантов осуществления который включает:



[00675] Вариант осуществления 26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из Вариантов осуществления 1-24 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

[00676] Вариант осуществления 27. Способ ингибирования активности инфламماسомы, включающий контакт клетки с эффективным количеством соединения по любому из вариантов осуществления 1-24; необязательно, инфламماسома представляет собой NLRP3 инфламмасому, и ее активность проявляется *in vitro* или *in vivo*.

[00677] Вариант осуществления 28. Способ лечения или профилактики заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из Вариантов осуществления 1-24 или фармацевтической композиции по Варианту осуществления 26.

[00678] Вариант осуществления 29. Соединение по любому из Вариантов осуществления 1-24 или фармацевтическая композиция по Варианту осуществления 26 для применения для ингибирования активности инфламماسомы; необязательно, где инфламмасома представляет собой NLRP3 инфламмасому, и активность проявляется *in vitro* или *in vivo*.

[00679] Вариант осуществления 30. Соединение по любому из Вариантов осуществления 1-24 или фармацевтическая композиция по Варианту осуществления 26 для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения.

[00680] Вариант осуществления 31. Применение соединения по любому из Вариантов осуществления 1-24 при производстве лекарственного средства для ингибирования активности инфламмасомы; необязательно, инфламмасома представляет

собой NLRP3 инфламмасому, и ее активность проявляется *in vitro* или *in vivo*.

[00681] Вариант осуществления 32. Применение соединения по любому из Вариантов осуществления 1-24 при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или нарушения.

[00682] Вариант осуществления 33. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение любого из Вариантов осуществления 27-32, где заболевание или нарушение связано с вовлеченной активностью инфламмасы; необязательно, заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, в котором задействована активность инфламмасы.

[00683] Вариант осуществления 34. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение любого из Вариантов осуществления 27-32, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение, нейродегенеративное заболевание или рак.

[00684] Вариант осуществления 35. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение любого из Вариантов осуществления 27-34, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение или аутоиммунное нарушение; необязательно, заболевание или нарушение выбрано из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS; например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA)/мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID)), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза, дерматологических заболеваний (например, акне) и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях ошибочного сворачивания белков (например, прионных болезней).

[00685] Вариант осуществления 36. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение любого из Вариантов осуществления 27-34, где заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание; необязательно, заболевание или нарушение представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

[00686] Вариант осуществления 37. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение любого из Вариантов осуществления 27-34, где заболеванием или нарушением является рак; необязательно, рак представляет собой метастазирующий рак, рак головного мозга, рак желудочно-кишечного тракта, рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточную карциному головы и шеи или колоректальную аденокарциному.

[00687] Вариант осуществления 38. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение любого из Вариантов осуществления 27-34, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание.

[00688] Вариант осуществления 39. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение Варианта осуществления 38, где воспалительное заболевание связано с инфекцией.

[00689] Вариант осуществления 40. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение Варианта осуществления 39, где инфекция представляет собой вирусную инфекцию.

[00690] Вариант осуществления 41. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение Варианта осуществления 40, где вирусная инфекция вызвана одноцепочечным РНК-вирусом.

[00691] Вариант осуществления 42. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение Варианта осуществления 41, где одноцепочечный РНК-вирус представляет собой коронавирус.

[00692] Вариант осуществления 43. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение Варианта осуществления 42, где коронавирус представляет собой коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV 2).

[00693] Вариант осуществления 44. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение Варианта осуществления 38, где воспалительное заболевание связано с инфекцией SARS-CoV 2, приводящей к новому коронавирусному заболеванию 2019 года (COVID-19).

[00694] Вариант осуществления 45. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение Варианта осуществления 38, где воспалительное заболевание включает синдром высвобождения цитокинов (CRS).

[00695] Вариант осуществления 46. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение Варианта осуществления 45, где CRS связан с COVID-19.

[00696] Вариант осуществления 47. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение Варианта осуществления 45, где CRS связан с адоптивной клеточной терапией.

[00697] Вариант осуществления 48. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение Варианта осуществления 47, где адоптивная клеточная терапия включает терапию химерным антигенным рецептором Т-клетки (CAR-T).

ПРИМЕРЫ

[00698] В иллюстративных целях соли соединений Формулы (III) синтезируют и тестируют в примерах. Понятно, что нейтральные соединения Формулы (III) могут быть синтезированы и протестированы аналогичным образом с использованием типовых

процедур, описанных в примерах. Кроме того, понятно, что соли (например, соль натрия) соединений Формулы (III) могут быть превращены в соответствующие нейтральные соединения с использованием обычных методов в данной области техники (например, регулированием pH и, необязательно, экстракцией (например, в водную фазу)).

Синтез соединений

[00699] Соединения Формулы (III) могут быть получены с использованием способов, подробно описанных в настоящем документе. Специалисты в данной области техники могут предусмотреть альтернативные пути синтеза с использованием различных исходных материалов и реагентов для получения раскрытых соединений Формулы (III) и внесения дальнейших модификаций. В качестве примера, соли некоторых соединений Формулы (III) синтезируют и тестируют в примерах. Понятно, что нейтральные соединения Формулы (III) могут быть синтезированы и протестированы аналогичным образом с использованием типовых процедур, описанных в примерах. Кроме того, понятно, что соли (например, гидрохлорид) соединений Формулы (III) могут быть превращены в соответствующие нейтральные соединения с использованием обычных методов в данной области техники (например, регулирования pH и, необязательно, экстракции (например, в водную фазу)).

[00700] ^1H , ^{13}C и ^{19}F записывают при 400 МГц или 300 МГц, как указано, и при 300,3 К, если не указано иное; химические сдвиги (δ) указаны в частях на миллион (ч/млн) относительно пика остаточного растворителя, и мультиплетность указана вместе с соответствующей константой сочетания (J), где это применимо. Спектры записывают с использованием прибора Bruker или Varian при 8, 16, 32 или 64 сканах.

[00701] Хроматограммы и спектры ЖХ-МС записывают с использованием прибора Agilent 1200 или Shimadzu LC-20 AD&MS 2020 с использованием колонки C-18, такой как Luna-C18 2,0×30 мм или Xbridge Shield RPC18 2,1×50 мм. Объемы впрыска составляют 0,7-8,0 мкл, и скорость потока обычно составляет 0,8 или 1,2 мл/мин. Способы обнаружения включают диодную матрицу (DAD) или испарительное светорассеяние (ELSD), а также ионизацию электрораспылением положительных ионов. Диапазон МС составляет 100-1000 Да. Растворители представляют собой градиенты воды и ацетонитрила, оба из которых содержат модификатор (обычно 0,01-0,04%), такой как трифторуксусная кислота или карбонат аммония.

[00702] Анализ СВЭЖХ-МС проводят на системе Waters Acquity UPLC, состоящей из Acquity I-Class Sample Manager-FL, Acquity I-Class Binary Solvent Manager и Acquity UPLC Column Manager. УФ-обнаружение осуществляют с использованием детектора Acquity UPLC PDA (сканирование от 210 до 400 нм), тогда как обнаружение массы проводят с использованием детектора Acquity QDa (сканирование массы 100-1250 Да; одновременно положительный и отрицательный режимы) и ELS обнаружение проводят с применением Acquity UPLC ELS Detector. Для разделения анализируемых веществ используют колонку Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50 мм, 1,7 мм).

[00703] Образцы обычно готовят путем растворения (с ультразвуковой обработкой

или без нее) в 1 мл 50% (об./об.) MeCN в воде. Полученные растворы затем фильтруют через 0,2 мм шприцевой фильтр перед отправкой на анализ. Все растворители, включая муравьиную кислоту и 36% раствор аммиака, приобретают с чистотой для ВЭЖХ. Растворители представляют собой градиенты воды и ацетонитрила, оба из которых содержат модификатор (обычно 0,01-0,04%), такой как муравьиная кислота или аммиак.

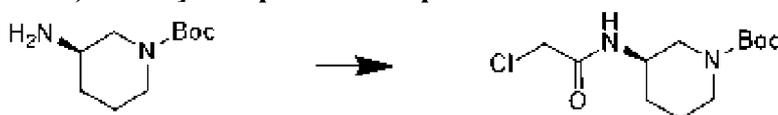
Сокращения

Ac	Ацетат
АЦН,	Ацетонитрил
MeCN	
AcOH	Уксусная кислота
CAN	Нитрат церия аммония
CDCl ₃	Хлороформ- <i>d</i>
ДХМ	Дихлорметан
ДИПЭА	N,N-Диизопропилэтиламин
ДМЭ	Диметиловый эфир
ДМЭДА	1,2-Диметилэтилендиамин
ДМФ	N,N-Диметилформаид
DMCO- <i>d</i> ₆	Диметилсульфоксид- <i>d</i> ₆
dppf	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
dtbbpy	4,4'-Ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин
экв.	Эквиваленты
ИЭР	Ионизация электрораспылением
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
FCC	Флэш-колоночная хроматография
ч	Час(ы)
ГАТУ	гексафторфосфат 3-оксида (1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния, Гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурония
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХМС	Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
LiHMDS	Бис(триметилсилил)амид лития
MeOH- <i>d</i> ₄	Дейтерированный метанол
MeOH	Метанол
мин	Минута(ы)

n-BuLi	n-Бутиллитий
МТБЭ	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
РС	Реакционная смесь
ОФ	Обращенная фаза
кт	Комнатная температура
s-Phos	2-Дидициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
ТБГП	<i>Трет</i> -бутилгидропероксид
ТЭА	Триэтиламин
ТФК	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТМС	Триметилсилил
ТТМСС	<i>Трис</i> -(триметилсилил)силан
У	Выход

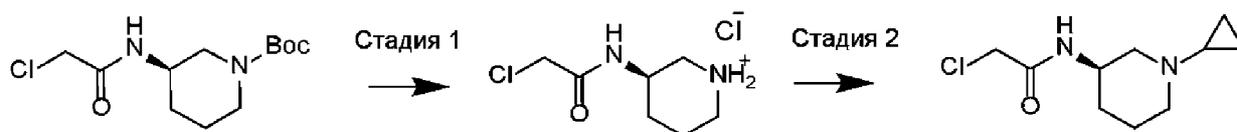
Общие пути получения соединения настоящего изобретения описаны на Схемах 1-3.

Промежуточное соединение А1. *Трет*-бутил-(3R)-3-[(2-хлорацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат



[00704] К смеси *трет*-бутил-(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (10 г, 49,9 ммоль) в ТГФ (150 мл) при 25° С добавляют ТЭА (10,4 мл, 74,9 ммоль). Раствор перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют 2-хлорацетилхлорид (3,97 мл, 49,93 ммоль). РС перемешивают в течение 1 ч, разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические фазы сушат над Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (У=98%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (д, *J*=7 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,85-3,50 (м, 3H), 3,00-2,57 (м, 2H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,46-1,24 (м, 11H). ЖХМС (ИЭР): *m/z*: [M-55]⁺=221,0.

Промежуточное соединение А2. 2-Хлор-N-[(3R)-1-циклопропил-3-пиперидил]ацетамид

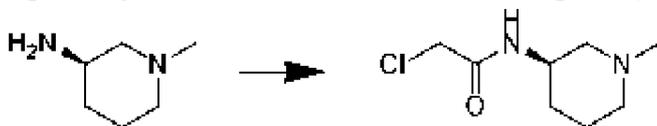


[00705] *Стадия 1.* 2-Хлор-N-[(3R)-3-пиперидил]ацетамида гидрохлорид. *Трет*-бутил (3R)-3-[(2-хлорацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 5,42 ммоль) перемешивают в 4 N HCl в EtOAc (50 мл) при 25°С в течение 1 ч. РС концентрируют в вакууме с получением

указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (количественный), которое используют без очистки.

[00706] *Стадия 2. Трет-бутил-(3R)-3-[(2-хлорацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат.* К смеси 2-хлор-N-[(3R)-3-пиперидил]ацетамида гидрохлорида (1,16 г, 5,44 ммоль) и (1-этоксциклопропокси)-триметилсилана (6,02 мл, 29,9 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют AcOH (0,25 мл, 4,35 ммоль) и NaBH₃CN (1,37 г, 21,8 ммоль). Реакцию перемешивают при 45°C в течение 8 ч. Реакцию проводят всего три раза и партии объединяют и концентрируют *в вакууме*. Остаток разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (3×10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, которое используют в следующей реакции без очистки. (5,4 г, неочищенное).

Промежуточное соединение А3. 2-Хлор-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]ацетамид



[00707] К раствору (3R)-1-метилпиперидин-3-амина (1,0 г, 8,76 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 25°C добавляют по каплям ТЭА (1,83 мл, 13,1 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (836 мкл, 10,5 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч, разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют ДХМ (3×10 мл). Органические слои объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 80×40 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl) - АЦН]; В: 1-5%, 4 мин). АЦН удаляют из фракций при пониженном давлении. Водную фазу подщелачивают до pH 8 насыщенным водным раствором Na₂CO₃ и раствор экстрагируют ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=60%.

Промежуточное соединение А4

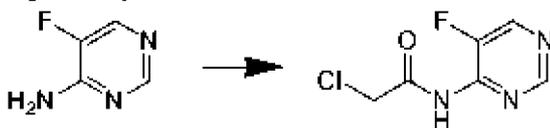


[00708] *Стадия 1. Трет-бутил-N-[(3R)-1-циклобутил-3-пиперидил]карбамат.* К смеси *трет*-бутил-N-[(3R)-3-пиперидил]карбамата (100 г, 499 ммоль) и циклобутанона (48,5 мл, 649 ммоль) в ДХЭ (500 мл) при 25°C добавляют AcOH (71,4 мл, 1,25 моль). После перемешивания в течение 30 мин, добавляют NaBH(OAc)₃ (265 г, 1,25 моль) и смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Добавляют насыщенный водный Na₂CO₃ (500 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 5 мин. Раствор экстрагируют ДХМ (3×300 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=95%.

[00709] *Стадия 2. (3R)-1-Циклобутилпиперидин-3-амин гидрохлорид. Трет-бутил-N-[(3R)-1-циклобутил-3-пиперидил]карбамат* (120 г, 472 ммоль) перемешивают в 4 N HCl в EtOAc (1 л) при 25°C в течение 30 мин. Реакцию концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде масла. Его используют без дальнейшей очистки.

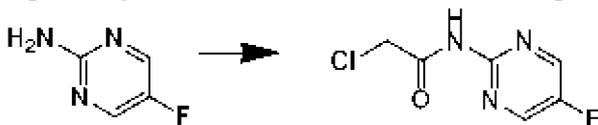
[00710] *Стадия 3. 2-Хлор-N-[(3R)-1-циклобутил-3-пиперидил]ацетамид*. К смеси (3R)-1-циклобутилпиперидин-3-амин гидрохлорида (90 г, 1,42 моль) в ТГФ (1 л) при 25°C добавляют ТЭА (197 мл, 1,42 моль) и 2-хлорацетилхлорид (37,5 мл, 472 ммоль). РС перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем концентрируют *в вакууме*. Остаток выливают в воду (300 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. Y=66%.

Промежуточное соединение В1. 2-Хлор-N-(5-фторпиримидин-4-ил)ацетамид



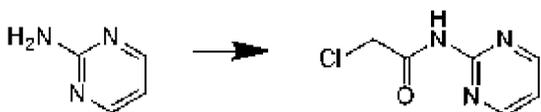
[00711] К раствору 5-фторпиримидин-4-амин (1,0 г, 8,84 ммоль) в CHCl₃ (10 мл) и Et₃N (1,84 мл, 13,2 ммоль) при 25°C под N₂ добавляют раствор 2-хлорацетилхлорида (773 мкл, 9,72 ммоль) в CHCl₃ (4 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 4 ч. Добавляют воду (15 мл) и полученную смесь экстрагируют ДХМ (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 50% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. Y=48%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,14 (с, 1H), 8,90-8,80 (м, 2H), 4,49 (с, 2H).

Промежуточное соединение В2. 2-Хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид



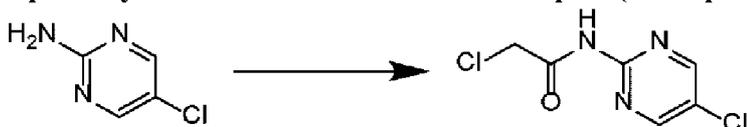
[00712] К раствору 5-фторпиримидин-2-амин (2,0 г, 17,7 ммоль) в CHCl₃ (20 мл) добавляют ТЭА (3,69 мл, 26,5 ммоль). РС перемешивают в течение 30 мин при 0°C, затем добавляют раствор 2-хлорацетилхлорида (2,11 мл, 26,5 ммоль) в CHCl₃ (8 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 4 ч, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Преп. ТСХ (SiO₂, 100% EtOAc) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=54%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 4,45 (с, 2H).

Промежуточное соединение В3. Хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамид.



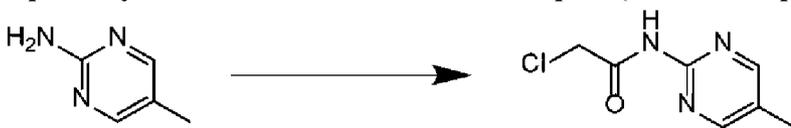
[00713] К раствору пиримидин-2-амина (50 г, 526 ммоль) в ДХМ (500 мл) при 0°C добавляют ТЭА (110 мл, 789 ммоль) и раствор 2-хлорацетилхлорида (62,7 мл, 789 ммоль) в ДХМ (50 мл). РС перемешивают при 25°C в течение 2 ч, затем разбавляют водой (500 мл) и ДХМ (500 мл), фильтруют и твердое вещество сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества. $Y=61\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,91 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,21 (т, $J=5$ Гц, 1H), 4,52 (с, 2H).

Промежуточное соединение В4. 2-Хлор-N-(5-хлорпиримидин-2-ил)ацетамид.



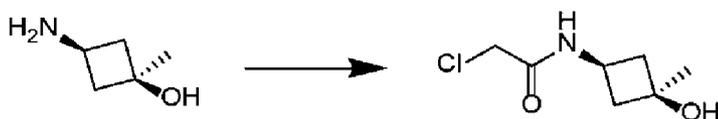
[00714] К перемешиваемому раствору 5-хлорпиримидин-2-амина (10,0 г, 77,2 ммоль) в CHCl_3 (100 мл) при 0°C под N_2 добавляют Et_3N (16,1 мл, 115 ммоль), затем раствор 2-хлорацетилхлорида (116 ммоль, 9,2 мл) в CHCl_3 (20 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч, затем разбавляют H_2O (150 мл) и полученную смесь экстрагируют ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, $Y=50\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,14 (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 4,48 (с, 2H).

Промежуточное соединение В5. 2-Хлор-N-(5-метилпиримидин-2-ил)ацетамид.



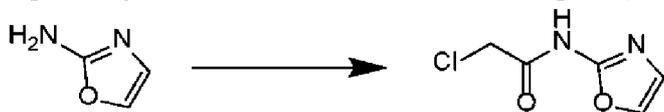
[00715] К раствору 5-метилпиримидин-2-амина (0,30 г, 2,75 ммоль) в CHCl_3 (3 мл) добавляют Et_3N (572 мкл, 4,11 ммоль) при 0°C под N_2 , затем обрабатывают раствором 2-хлорацетилхлорида (328 мкл, 4,12 ммоль) в CHCl_3 (1 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч, затем разбавляют H_2O (5 мл) и экстрагируют ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, $Y=39\%$.

Промежуточное соединение В6. 2-Хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамида



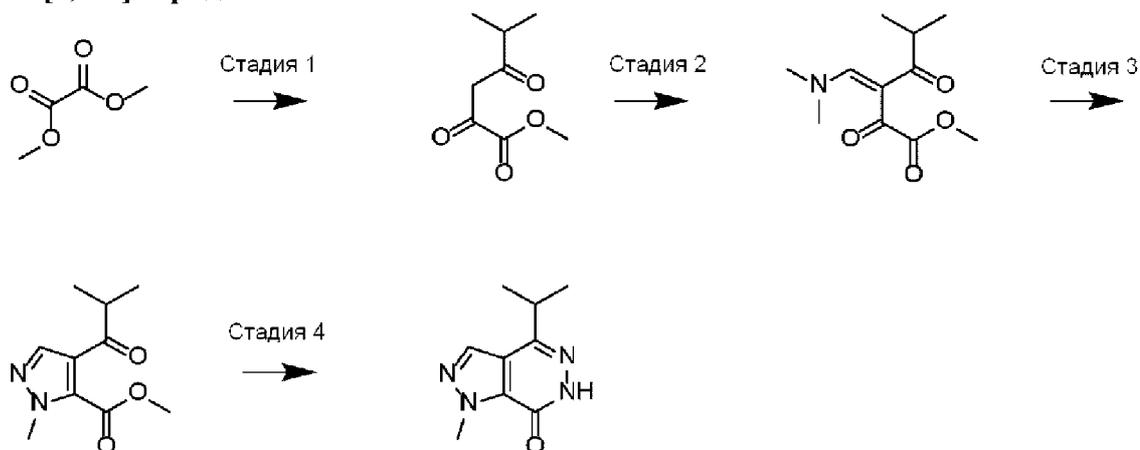
[00716] К раствору цис-3-амино-1-метил-циклобутанола (1,4 г, 13,8 ммоль) в CHCl_3 (300 мл) добавляют ТЭА (2,9 мл, 20,8 ммоль) при 0°C и вышеуказанную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин, затем в полученную смесь добавляют раствор 2-хлорацетилхлорида (1,21 мл, 15,2 ммоль) в CHCl_3 (30 мл) при 0°C . Смесь перемешивают при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (SiO_2 , 100% этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=45\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38 (д, $J=7$ Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,85-3,60 (м, 1H), 2,32-2,13 (м, 2H), 1,98-1,82 (м, 2H), 1,21 (с, 3H).

Промежуточное соединение В7. 2-Хлор-N-(оксазол-2-ил)ацетамид.



К смеси оксазол-2-амина (9,5 г, 113 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют ТЭА (226 ммоль, 31 мл) и 2-хлорацетилхлорид (9,89 мл, 124 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляют H_2O (100 мл) и экстрагируют ДХМ (100 мл). Органическую фазу фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , 0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, $Y=22\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,58 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,35 (с, 2H).

Промежуточное соединение С1. 4-Изопропил-1-метил-1,6-дигидро-7Н-пироло[3,4-d]пиридазин-7-он



[00717] *Стадия 1. Метил-5-метил-2,4-диоксо-гексаноат.* К раствору диметилноксалата (5,0 г, 42,3 ммоль) и 3-метилбутан-2-она (4,98 мл, 46,6 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляют по каплям раствор KO^tBu (5,70 г, 50,8 ммоль) в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Добавляют воду (50 мл), и полученную смесь

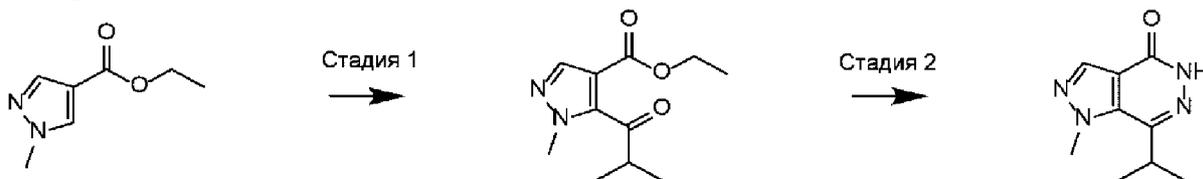
экстрагируют этилацетатом (3×35 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (35 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=71%.

[00718] *Стадия 2. Метил-(3Z)-3-(диметиламинометил)-5-метил-2,4-диоксогексаноат.* Смесь 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамина (10,4 г, 11,6 ммоль) и метил-5-метил-2,4-диоксогексаноата (15 г, 87,1 ммоль) перемешивают при 25°C в течение 6 ч. Добавляют воду (125 мл), и полученную смесь экстрагируют ДХМ (125 мл × 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости. Y=79%.

[00719] *Стадия 3. Метил-2-метил-4-(2-метилпропаноил)пиразол-3-карбоксилат.* К раствору метил-(3Z)-3-(диметиламинометил)-5-метил-2,4-диоксогексаноата (3,0 г, 13,2 ммоль) в EtOH (80 мл) при 25°C добавляют уксусную кислоту (1,3 мл, 22,7 ммоль) и раствор метилгидразина (40% в воде, 3,13 мл) в EtOH (80 мл). Смесь нагревают до 60°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который суспендируют в воде (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (60 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Очистка FCC (SiO₂, петролейный эфир: EtOAc, 25:1-20:1) дает указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=22%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,03 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,23-3,16 (м, 1H), 1,06 (д, J=7 Гц, 6H).

[00720] *Стадия 4. 4-Изопропил-1-метил-6H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-7-он.* К раствору метил-2-метил-4-(2-метилпропаноил)пиразол-3-карбоксилата (300 мг, 1,43 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляют гидрат гидразина (1,42 мл, 28,5 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=80%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,60-12,10 (шс, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,26 (с, 3H), 3,25-3,13 (м, 1H), 1,27 (д, J=7 Гц, 6H).

Промежуточное соединение С2. 7-Изопропил-1-метил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он.

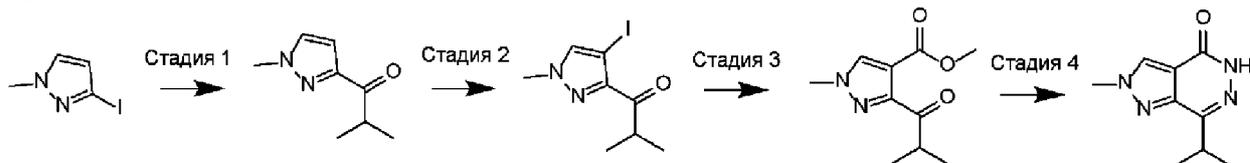


[00721] *Стадия 1. Этил-1-метил-5-(2-метилпропаноил)пиразол-4-карбоксилат.* К раствору этил-1-метилпиразол-4-карбоксилата (1,0 г, 6,49 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C добавляют раствор ДАЛ (2М в ТГФ, 4,86 мл, 9,72 ммоль) под атмосферой N₂. После перемешивания в течение 30 мин, раствор N-метокси-N,2-диметилпропанамида (1,02 г, 7,78

ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют при -78°C . Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 30 мин под N_2 . Добавляют насыщенный водный раствор NH_4Cl (5 мл) и воду (10 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×10 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 10-25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. $Y=25\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7,90 (с, 1H), 4,22 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,32-3,27 (м, 1H), 1,25 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,09 (д, $J=7$ Гц, 6H).

[00722] Стадия 2. 7-Изопропил-1-метил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он. К раствору этил-1-метил-5-(2-метилпропаноил)пиразол-4-карбоксилата (150 мг, 669 мкмоль) в EtOH (1 мл) добавляют гидрат гидразина (331 мкл, 6,69 ммоль) при 25°C . Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=86\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 12,4-12,3 (шс, 1H), 8,17 (с, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,60-3,53 (м, 1H), 1,28 (д, $J=6$ Гц, 6H).

Промежуточное соединение С3. 7-Изопропил-2-метил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он.



[00723] Стадия 1. 2-Метил-1-(1-метилпиразол-3-ил)пропан-1-он. К раствору 1M хлорида изопропилмагния (6,25 мл, 6,25 ммоль) в ТГФ (13 мл) при 0°C добавляют раствор 3-йод-1-метилпиразола (1,3 г, 6,25 ммоль) в ТГФ (5 мл). После перемешивания в течение 1 ч при 25°C , добавляют раствор N-метокси-N,2-диметилпропанамида (574 мг, 4,38 ммоль) в ТГФ (3 мл) и РС перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Добавляют насыщенный водный раствор NH_4Cl (5 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×10 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Очистка препаративной ТСХ (SiO_2 , 25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде красного твердого вещества. $Y=63\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7,82 (д, $J=2$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=2$ Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,66-3,56 (м, 1H), 1,09 (д, $J=7$ Гц, 6H).

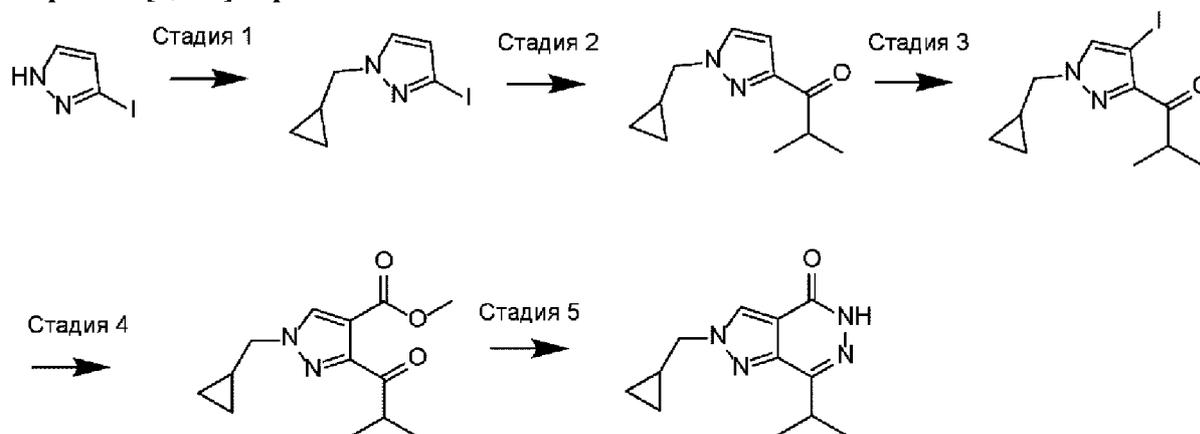
[00724] Стадия 2. 1-(4-Йод-1-метилпиразол-3-ил)-2-метилпропан-1-он. К раствору 2-метил-1-(1-метилпиразол-3-ил)пропан-1-она (550 мг, 3,61 ммоль) в AcOH (5,7 мл) при 25°C добавляют N-йодсукцинимид (1,22 г, 5,42 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч, разбавляют водой (6 мл) и экстрагируют EtOAc (3×6 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×6 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 10-25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде красного твердого вещества. $Y=85\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,04 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,70-

3,60 (м, 1H), 1,07 (д, $J=7$ Гц, 6H).

[00725] *Стадия 3. Метил-1-метил-3-(2-метилпропаноил)пиразол-4-карбоксилат.* К раствору 1-(4-йод-1-метилпиразол-3-ил)-2-метилпропан-1-она (0,40 г, 1,44 ммоль) в MeOH (12,8 мл) при 25°C добавляют ТЭА (1,0 мл, 7,19 ммоль) и PdCl₂(dppf) (105 мг, 144 мкмоль). Суспензию дегазируют и продувают СО (газ) три раза. Смесь перемешивают под СО (газ, 50 ф./кв.д.) при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой Целита. Фильтрат разбавляют водой (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют. и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 10-50% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,34 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,44-3,36 (м, 1H), 1,07 (д, $J=7$ Гц, 6H).

[00726] *Стадия 4. 7-Изопропил-2-метил-5H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он.* К раствору метил-1-метил-3-(2-метилпропаноил)пиразол-4-карбоксилата (150 мг, 714 мкмоль) в EtOH (1,5 мл) добавляют гидрат гидразина (354 мкл, 7,14 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. РС концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=88\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,93 (шс, 1H), 8,62 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,27-3,24 (м, 1H), 1,29 (д, $J=7$ Гц, 6H).

Промежуточное соединение С4. 2-(Циклопропилметил)-7-изопропил-5H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он.



[00727] *Стадия 1. 1-(Циклопропилметил)-3-йодпиразол.* К раствору 3-йод-1H-пиразола (4,0 г, 20,6 ммоль) в ДМФ (40 мл) при 25°C добавляют бромметилциклопропан (1,97 мл, 20,6 ммоль) и K₂CO₃ (8,55 г, 61,9 ммоль). РС перемешивают в течение 12 ч, разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×40 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 10-20% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. $Y=92\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,68 (д, $J=2$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J=2$ Гц, 1H), 3,96 (д, $J=7$ Гц, 2H), 1,23-1,19 (м, 1H), 0,50-0,47 (м, 2H), 0,35-0,33 (м, 2H).

[00728] *Стадия 2. 1-[1-(Циклопропилметил)пиразол-3-ил]-2-метилпропан-1-он.* К раствору 1М хлорида изопропилмагния хлорида лития (8,06 мл, 8,06 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют раствор 1-(циклопропилметил)-3-йодпиразола (2,0 г, 8,06 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем добавляют раствор N-метокси-N-(2-диметил)-пропанамида (740 мг, 5,64 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 25°C. РС перемешивают при 25°C в течение 12 ч. РС гасят насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл), разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 10-25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. Y=65%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,90 (д, J=2 Гц, 1H), 6,71 (д, J=2 Гц, 1H), 4,07 (д, J=7 Гц, 2H), 3,65-3,58 (м, 1H), 1,29-1,25 (м, 1H), 1,10 (д, J=7 Гц, 6H), 0,56-0,52 (м, 2H), 0,41-0,38 (м, 2H).

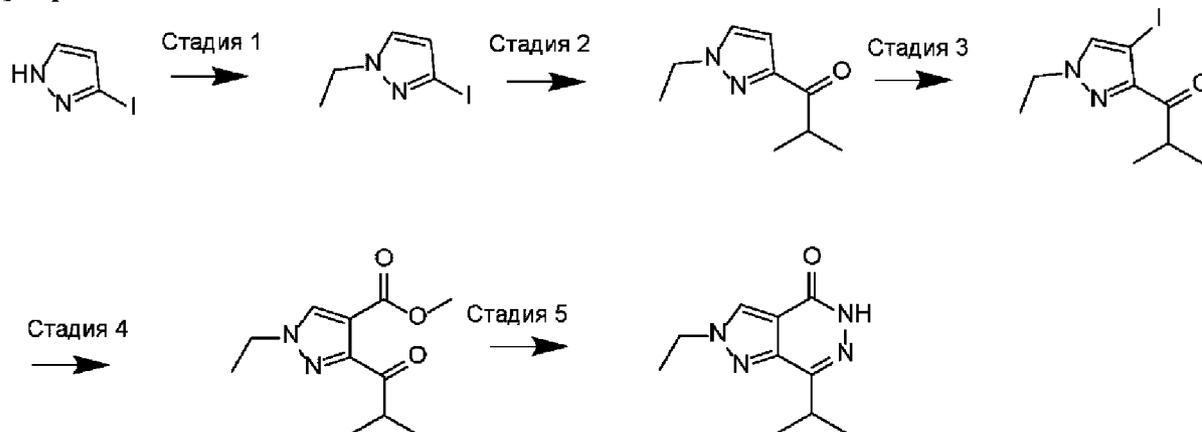
[00729] *Стадия 3. 1-[1-(Циклопропилметил)-4-йод-пиразол-3-ил]-2-метилпропан-1-он.* К раствору 1-[1-(циклопропилметил)пиразол-3-ил]-2-метилпропан-1-она (500 мг, 2,60 ммоль) в AcOH (5 мл) при 25°C добавляют N-йодсукцинимид (878 мг, 3,90 ммоль). РС перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (6 мл) и экстрагируют EtOAc (3×6 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×6 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 10-30% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. Y=60%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,12 (с, 1H), 4,06 (д, J=7 Гц, 2H), 3,68-3,61 (м, 1H), 1,30-1,24 (м, 1H), 1,08 (д, J=7 Гц, 6H), 0,56-0,52 (м, 2H), 0,41-0,38 (м, 2H).

[00730] *Стадия 4. Метил-1-(циклопропилметил)-3-(2-метилпропаноил)пиразол-4-карбоксилат.* К раствору 1-[1-(циклопропилметил)-4-йод-пиразол-3-ил]-2-метилпропан-1-она (420 мг, 1,32 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляют ТЭА (919 мкл, 6,60 ммоль) и PdCl₂(dppf) (96 мг, 132 мкмоль) при 25°C. Суспензию дегазируют и продувают СО (газ) три раза. Смесь перемешивают под СО (газ, 50 ф./кв.д.) при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой Целита. Фильтрат разбавляют водой (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 10-50% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде красного масла. Y=88%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,41 (с, 1H), 4,05 (д, J=7 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,45-3,37 (м, 1H), 1,33-1,24 (м, 1H), 1,08 (д, J=7 Гц, 6H), 0,56-0,56 (м, 2H), 0,40-0,39 (м, 2H).

[00731] *Стадия 5. 2-(Циклопропилметил)-7-изопропил-5H-пиразоло[3,4-d]тиридазин-4-он.* К раствору метил-1-(циклопропилметил)-3-(2-метилпропаноил)пиразол-4-карбоксилата (290 мг, 1,16 ммоль) в EtOH (1,5 мл) добавляют гидрат гидразина (575 мкл, 11,6 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке

соединения в виде белого твердого вещества. $Y=74\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,91 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 4,25 (д, $J=7$ Гц, 2H), 3,31-3,25 (м, 1H), 1,41-1,34 (м, 1H), 1,30 (д, $J=7$ Гц, 6H), 0,60-0,53 (м, 2H), 0,48-0,41 (м, 2H).

Промежуточное соединение С5. 2-Этил-7-изопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он



[00732] *Стадия 1. 1-Этил-3-йод-пиразол.* К раствору 3-йод-1H-пиразола (6,0 г, 30,9 ммоль) в ДМФ (60 мл) добавляют Cs_2CO_3 (30,2 г, 92,8 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 10 мин, затем добавляют йодэтан (4,95 мл, 61,9 ммоль). PC перемешивают в течение 2 ч, разбавляют водой (60 мл) и экстрагируют EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×60 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 10-20% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. $Y=41\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,66 (д, $J=2$ Гц, 1H), 6,43 (д, $J=2$ Гц, 1H), 4,13 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J=7$ Гц, 3H).

[00733] *Стадия 2. 1-(1-Этилпиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-он.* К раствору 1M хлорида изопропил магния хлорида лития (8,33 мл, 8,33 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляют раствор 1-этил-3-йод-пиразола (1,85 г, 8,33 ммоль) в ТГФ (7 мл) и полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Добавляют раствор N-метокси-N-(2-диметил)пропанамида (765 мг, 5,83 ммоль) в ТГФ (10 мл). PC перемешивают при 25°C в течение 12 ч под N_2 , затем гасят водным насыщенным NH_4Cl (5 мл) и водой (20 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (3×20 мл) и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 10-16% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде красного твердого вещества. $Y=72\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,87 (д, $J=2$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=2$ Гц, 1H), 4,23 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,66-3,56 (м, 1H), 1,40 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,09 (д, $J=7$ Гц, 6H).

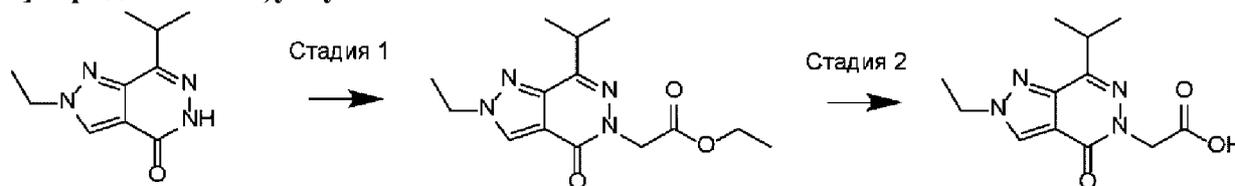
[00734] *Стадия 3. 1-(1-Этил-4-йод-пиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-он.* К раствору 1-(1-этилпиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-она (900 мг, 5,41 ммоль) в AcOH (9 мл) при 25°C добавляют N-йодсукцинимид (1,83 г, 8,12 ммоль). PC перемешивают при 25°C в течение 12 ч, разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×10 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и

концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 10-25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. $Y=89\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,11 (с, 1H), 4,22 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,68-3,61 (м, 1H), 1,40 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,07 (д, $J=7$ Гц, 6H).

[00735] *Стадия 4. Метил-1-этил-3-(2-метилпропаноил)пиразол-4-карбоксилат.* К раствору 1-(1-этил-4-йод-пиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-она (1,4 г, 4,79 ммоль) в MeOH (15 мл) при 25°C добавляют ТЭА (3,34 мл, 24,0 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (351 мг, 479 мкмоль). Суспензию дегазируют и продувают CO (газ) 3 раза. Смесь перемешивают под CO (газ, 50 ф./кв.д.) при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток фильтруют через слой Целита, разбавляют водой (15 мл) и экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×15 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 10-50% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде красного масла. $Y=93\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,40 (с, 1H), 4,21 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,42-3,36 (м, 1H), 1,40 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,08 (д, $J=7$ Гц, 6H).

[00736] *Стадия 5. 2-Этил-7-изопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он.* К раствору метил-1-этил-3-(2-метилпропаноил)пиразол-4-карбоксилата (1,0 г, 4,46 ммоль) в EtOH (5 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (2,28 г, 44,6 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и твердое вещество сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=87\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,90 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 4,41 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,30-3,25 (м, 1H), 1,47 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,30 (д, $J=7$ Гц, 6H)

Промежуточное соединение С6. 2-(2-Этил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)уксусная кислота.

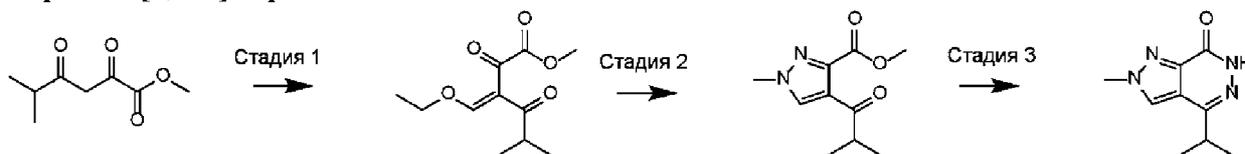


[00737] *Стадия 1. Этил-2-(2-этил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)ацетат.* К раствору этил-2-бромацетата (121 мкл, 1,09 ммоль) в ДМФ (2 мл) при 25°C добавляют K_2CO_3 (302 мг, 2,18 ммоль) и 2-этил-7-изопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он (150 мг, 727 мкмоль). РС перемешивают при 80°C в течение 5 ч, разбавляют водой (3 мл) и экстрагируют EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×3 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 10-100% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. $Y=80\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,77 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,43 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 4,13 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,30-3,27 (м, 1H), 1,49 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,31 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,19 (т, $J=7$ Гц, 3H).

[00738] *Стадия 2. 2-(2-Этил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)уксусная кислота.* К раствору этил-2-(2-этил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-

d]пиридазин-5-ил)ацетата (170 мг, 582 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и воде (0,5 мл) при 25°C добавляют LiOH·H₂O (48,8 мг, 1,16 ммоль). РС перемешивают при 25°C в течение 3 ч, разбавляют водой (3 мл) и экстрагируют EtOAc (3×3 мл). 2М HCl добавляют по каплям до pH=4-5. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=78%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,96-12,89 (м, 1H), 8,76 (с, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,43 (кв, J=7 Гц, 2H), 3,30-3,26 (м, 1H), 1,48 (т, J=7 Гц, 3H), 1,31 (д, J=7 Гц, 6H).

Промежуточное соединение С7. 4-Изопропил-2-метил-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[3,4-d]пиридазин-7-он.

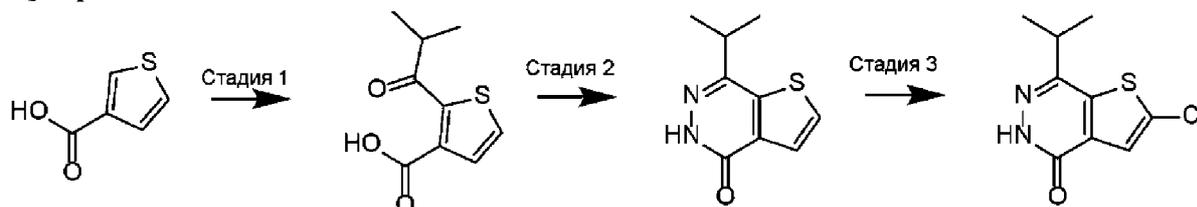


[00739] *Стадия 1. Метил-3-(этоксиметил)-5-метил-2,4-диоксогексаноат.* К раствору метил-5-метил-2,4-диоксогексаноата (2,0 г, 11,6 ммоль) в As₂O (2,18 мл, 23,2 ммоль) при 25°C добавляют диэтоксиметоксиэтан (2,32 мл, 13,9 ммоль). РС перемешивают при 120°C в течение 4 ч под N₂ затем концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. Y=количественный.

[00740] *Стадия 2. Метил-4-изобутирил-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат.* К раствору метил-3-(этоксиметил)-5-метил-2,4-диоксогексаноата (2,6 г, 11,4 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C добавляют метил гидразин (1,50 мл, 40% в ТГФ, 11,4 ммоль). РС перемешивают при 0°C в течение 4 ч под N₂ затем концентрируют в вакууме. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18, 250×70 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 12-42%, 20 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=40%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,44 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,23-3,14 (м, 1H), 1,05 (д, J=7 Гц, 6H).

[00741] *Стадия 3. 4-Изопропил-2-метил-6Н-пиразоло[3,4-d]пиридазин-7-он.* К раствору метил-4-изобутирил-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (300 мг, 1,43 ммоль) в EtOH (3 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (1,42 мл, 28,5 ммоль). РС перемешивают при 80°C в течение 4 ч под N₂ затем концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. Y=количественный.

Промежуточное соединение С8. 2-Хлор-7-изопропил-5Н-тиено[2,3-d]пиридазин-4-он.



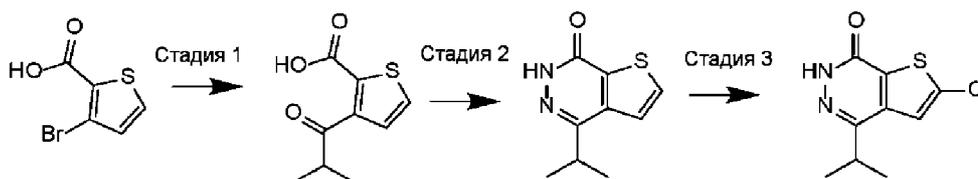
[00742] *Стадия 1. 2-(2-Метилпропаноил)тиофен-3-карбоновая кислота.* К раствору

тиофен-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 7,80 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляют 2 М ДАЛ в ТГФ (8,59 мл, 17,18 ммоль) по каплям при перемешивании под N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 15 мин. Раствор N-метокси-N,2-диметилпропанамид (1,13 г, 8,58 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют по каплям при 0°C. РС перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь доводят до pH 4 с 2 М HCl. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,14 (шс, 1 H), 7,84 (д, J=5 Гц, 1 H), 7,37 (д, J=5 Гц, 1 H), 3,35-3,25 (м, 1 H), 1,10 (д, J=7 Гц, 6 H).

[00743] *Стадия 2. 7-Изопропил-5H-тиено[2,3-d]пиридазин-4-он.* К раствору 2-(2-метилпропаноил)тиофен-3-карбоновой кислоты (650 мг, 3,28 ммоль) в EtOH (8 мл) добавляют гидрат гидразина (1,63 мл, 32,8 ммоль) и РС перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=71%.

[00744] *Стадия 3. 2-Хлор-7-изопропил-5H-тиено[2,3-d]пиридазин-4-он.* К раствору 7-изопропил-5H-тиено[2,3-d]пиридазин-4-она (90 мг, 463 мкмоль) в ДМФ (1 мл) при 25°C добавляют N-хлорсукцинимид (124 мг, 927 мкмоль). РС перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Добавляют насыщенный водный раствор Na₂S₂O₃ (2 мл) и смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин. Смесь экстрагируют этилацетатом (3×2 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка преп-ТСХ (SiO₂, 100% Этилацетат) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=66%.

Промежуточное соединение С9. 2-Хлор-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-он.

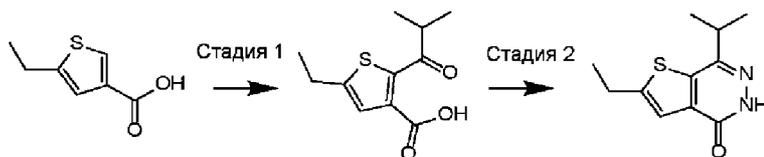


[00745] *Стадия 1. 3-(2-Метилпропаноил)тиофен-2-карбоновая кислота.* К раствору 3-бромтиофен-2-карбоновой кислоты (1,6 г, 7,73 ммоль) в ТГФ (16 мл) при -78°C добавляют n-BuLi (2,5 М, 6,18 мл, 15,5 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 0,5 ч. Добавляют N-метокси-N,2-диметилпропанамид (1,22 г, 9,27 ммоль) под N₂ при -78°C и РС перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного водного NH₄Cl (10 мл) при 0°C, затем разбавляют 1 М HCl (8 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 50-100% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. Y=78%.

[00746] *Стадия 2. 4-Изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-он.* К раствору 3-(2-метилпропаноил)тиофен-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2,52 ммоль) в EtOH (6 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (2,58 г, 50,4 ммоль). Раствор перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакцию фильтруют и фильтровальную лепешку сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=80%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,69 (с, 1H), 8,24 (д, J=6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=6 Гц, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 1,27 (д, J=7 Гц, 6H).

[00747] *Стадия 3. 2-Хлор-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-он.* К раствору 4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (180 мг, 927 мкмоль) в ТГФ (3 мл) при -78°C добавляют ДАЛ (2 М в ТГФ, 1,16 мл, 2,32 ммоль). Через 30 мин, добавляют гексахлорэтан (105 мкл, 927 мкмоль) при -25°C. РС перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением воды (2 мл) при 0°C и экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×2 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (20-50% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=71%.

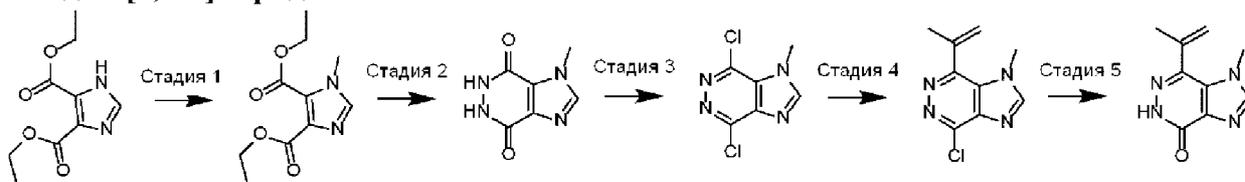
Промежуточное соединение С10. 2-Этил-7-изопропил-5H-тиено[2,3-d]пиридазин-4-он.



[00748] *Стадия 1. 5-Этил-2-(2-метилпропаноил)тиофен-3-карбоновая кислота.* К раствору 5-этилтиофен-3-карбоновой кислоты (500 мг, 3,20 ммоль) в ТГФ (6 мл) при -78°C добавляют ДАЛ (2 М в ТГФ, 3,20 мл, 6,40 ммоль) под N₂ и смесь перемешивают в течение 1 ч. Добавляют N-метокси-N,2-диметилпропанамид (420 мг, 3,20 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч, добавляют воду (5 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. FCC (SiO₂, 50% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=73%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,23 (шс, 1H), 7,14 (с, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 2H), 1,27-1,23 (м, 3H), 1,09 (д, J=7 Гц, 6H).

[00749] *Стадия 2. 2-Этил-7-изопропил-5H-тиено[2,3-d]пиридазин-4-он.* К раствору 5-этил-2-(2-метилпропаноил)тиофен-3-карбоновой кислоты (230 мг, 1,02 ммоль) в EtOH (2 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (1,04 г, 20,3 ммоль) и смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Раствор концентрируют под вакуумом. Остаток растирают с петролейным эфиром при 25°C в течение 5 мин, затем твердое вещество собирают фильтрацией и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=31%.

Промежуточное соединение С11. 1-Метил-7-(проп-1-ен-2-ил)-1Н,4Н,5Н-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4-он.



[00750] *Стадия 1. Диэтил-1-метилимидазол-4,5-дикарбоксилат.* К раствору диэтил-1Н-имидазол-4,5-дикарбоксилата (10 г, 47,1 ммоль) в ДМФ (150 мл) при 25°C добавляют K_2CO_3 (13,0 г, 94,3 ммоль) и CH_3I (2,93 мл, 47,1 ммоль). РС перемешивают в течение 2 ч. Добавляют воду (50 мл) и полученную смесь экстрагируют $EtOAc$ (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,89 (с, 1H), 4,38-4,12 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 1,35-1,25 (м, 6H).

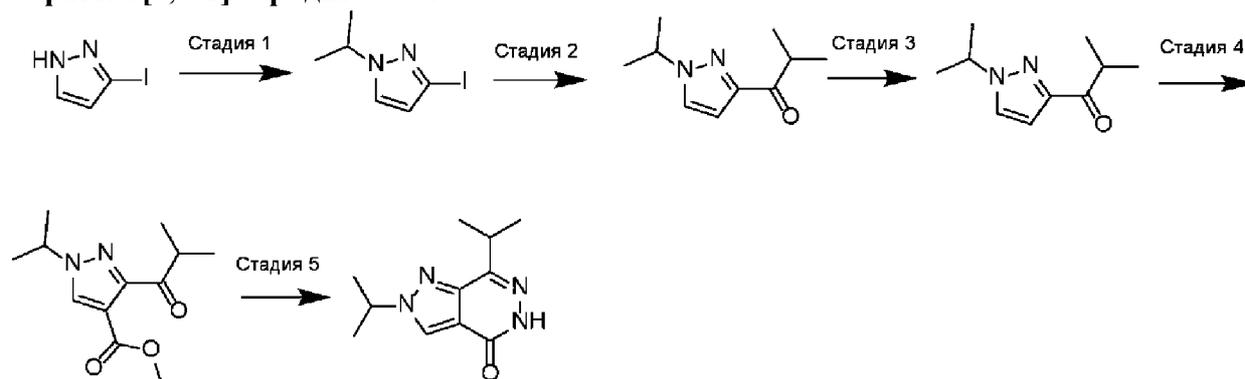
[00751] *Стадия 2. 3-Метил-5,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пиридазин-4,7-дион.* К раствору диэтил-1-метилимидазол-4,5-дикарбоксилата (10 г, 44,2 ммоль) в $EtOH$ (250 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (13,2 мл, 265 ммоль). РС перемешивают при 80°C в течение 2 ч затем охлаждают и полученное твердое вещество собирают фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

[00752] *Стадия 3. 4,7-Дихлор-3-метилимидазо[4,5-*d*]пиридазин.* Смесь 3-метил-5,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пиридазин-4,7-диона (600 мг, 3,61 ммоль) и $POCl_3$ (10 мл) перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Раствор концентрируют под вакуумом и подвергают азеотропной перегонке с хлороформом (3×20 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой камеди.

[00753] *Стадия 4. 4-Хлор-7-изопропенил-1-метил-имидазо[4,5-*d*]пиридазин.* К раствору 4,7-дихлор-3-метил-имидазо[4,5-*d*]пиридазина (700 мг, 3,45 ммоль) в воде (3 мл) и ТГФ (15 мл) при 25°C добавляют 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (579 мг, 3,45 ммоль), Na_2CO_3 (1,83 г, 17,2 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (398 мг, 345 мкмоль). РС перемешивают при 90°C в течение 12 ч под N_2 , затем разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18 (250 \times 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - АЦН]; В: 1-20%, 10 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=9\%$ 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,71 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

[00754] *Стадия 5. 1-Метил-7-(проп-1-ен-2-ил)-1Н,4Н,5Н-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4-он.* К раствору 4-хлор-7-изопропенил-1-метил-имидазо[4,5-*d*]пиридазина (65 мг, 312 мкмоль) в $AcOH$ (2 мл) при 25°C добавляют $NaOAc$ (76,7 мг, 934 мкмоль). РС перемешивают при 50°C в течение 12 ч, затем концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (y =количественный).

Промежуточное соединение C12. 2,7-Диизопропил-2,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он



[00755] *Стадия 1. 3-Йод-1-изопропилтиразол.* К раствору 3-йод-1Н-пиразола (5,0 г, 25,8 ммоль) в ДМФ (1 мл) при 0°С добавляют NaHMDS (1 М в ТГФ, 30,9 мл, 30,9 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, добавляют 2-йодпропан (3,09 мл, 30,9 ммоль) и полученную смесь перемешивают при 25°С в течение 12 ч. РС гасят насыщ. NH₄Cl (10 мл), разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18, 250×70 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₃·H₂O+NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 35-60%, 20 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. У=41%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,69 (д, *J*=2 Гц, 1Н), 6,43 (д, *J*=2 Гц, 1Н), 4,56-4,45 (м, 1Н), 1,38 (д, *J*=7 Гц, 6Н).

[00756] *Стадия 2. 1-(1-Изопропилтиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-он.* К хлориду изопропилмагния хлориду лития (1 М в ТГФ, 10,2 мл, 10,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°С добавляют раствор 3-йод-1-изопропил-пиразола (2,4 г, 10,2 ммоль) в ТГФ (10 мл). Через 1 ч, добавляют раствор N-метокси-N,-(2-диметил)пропанамида (934 мг, 7,12 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 25°С. Смесь перемешивают при 25°С в течение 12 ч, гасят насыщ. NH₄Cl (10 мл), разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ТСХ (SiO₂, 25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. У=60%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,90 (д, *J*=2 Гц, 1Н), 6,69 (д, *J*=2 Гц, 1Н), 4,66-4,55 (м, 1Н), 3,67-3,55 (м, 1Н), 1,45 (д, *J*=7 Гц, 6Н), 1,09 (д, *J*=7 Гц, 6Н).

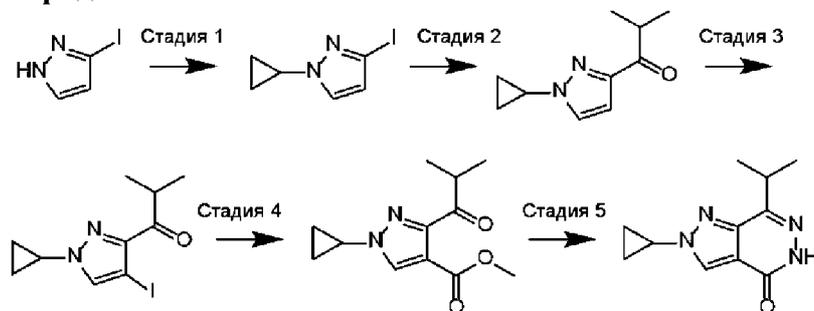
[00757] *Стадия 3. 1-(4-Йод-1-изопропил-тиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-он.* К раствору 1-(1-изопропилпиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-она (1,0 г, 5,55 ммоль) в AcOH (10 мл) при 25°С добавляют N-йодсукцинимид (1,87 г, 8,32 ммоль). РС перемешивают при 25°С в течение 12 ч, разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 10-25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. У=88%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,16 (с, 1Н), 4,66-4,54 (м, 1Н), 3,72-3,58 (м, 1Н), 1,44 (д, *J*=7

Гц, 6Н), 1,08 (д, $J=7$ Гц, 6Н).

[00758] *Стадия 4. Метил-1-изопропил-3-(2-метилпропаноил)пиразол-4-карбоксилат.* К раствору 1-(4-йод-1-изопропил-пиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-она (1,47 г, 4,80 ммоль) в MeOH (8 мл) при 25°C добавляют ТЭА (2,43 г, 24,0 ммоль, 3,34 мл) и PdCl₂(dppf) (351 мг, 480 мкмоль). Суспензию дегазируют и продувают СО газом 3 раза. Смесь перемешивают под СО (50 ф./кв.д.) при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой Целита. Фильтрат разбавляют водой (15 мл) и экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×15 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 10-50% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. $Y=87\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,42 (с, 1Н), 4,66-4,54 (м, 1Н), 3,71 (с, 3Н), 3,43-3,38 (м, 1Н), 1,44 (д, $J=7$ Гц, 6Н), 1,08 (д, $J=7$ Гц, 6Н).

[00759] *Стадия 5. 2,7-Диизопропил-5Н-тиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он.* К метил-1-изопропил-3-(2-метилпропаноил)пиразол-4-карбоксилату (1,0 г, 4,20 ммоль) в EtOH (10 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (2,08 мл, 42,0 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтровальную лепешку сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=65\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,88 (с, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 4,89-4,73 (м, 1Н), 3,31-3,25 (м, 1Н), 1,52 (д, $J=7$ Гц, 6Н), 1,30 (д, $J=7$ Гц, 6Н).

Промежуточное соединение С13. 2-Циклопропил-7-изопропил-5Н-пиразоло [3,4-*d*] пиридазин-4-он



[00760] *Стадия 1. 1-Циклопропил-3-йод-тиразол.* К раствору 3-йод-1Н-пиразола (5,0 г, 25,8 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (4,43 г, 51,6 ммоль) в ДХЭ (50 мл) добавляют Na₂CO₃ (5,46 г, 51,6 ммоль), 2-(2-пиридил)пиридин (4,03 г, 25,8 ммоль) и диацетат меди (II) (4,68 г, 25,8 ммоль). РС перемешивают при 70°C в течение 8 ч. Реакцию охлаждают до 25°C и добавляют AcOH (5 мл). Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка FCC (SiO₂, 15% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. $Y=83\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,68 (д, $J=2$ Гц, 1Н), 6,42 (д, $J=2$ Гц, 1Н), 3,78-3,66 (м, 1Н), 1,05-0,98 (м, 2Н), 0,97-0,89 (м, 2Н).

[00761] *Стадия 2. 1-(1-Циклопропилтиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-он.* К раствору хлорида изопропилмагния хлорида лития (1 М, 21,4 мл, 21,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C

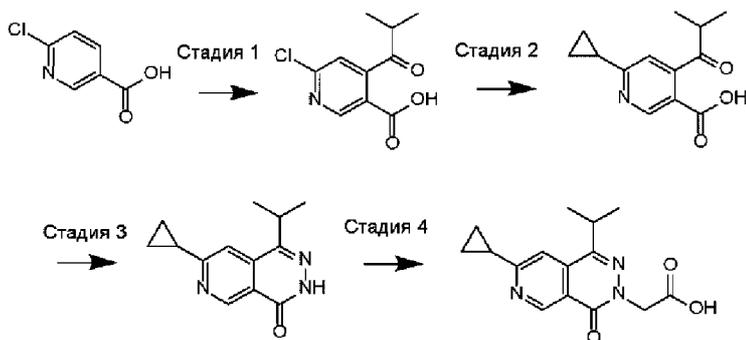
добавляют 1-циклопропил-3-йод-пиразол (5,0 г, 21,4 ммоль). Через 1 ч, добавляют N-метокси-N-(2-диметил)-пропанамид (2,80 г, 21,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) и РС перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасят насыщ. NH_4Cl (30 мл), разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×30 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветной жидкости. $Y=91\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,45 (д, $J=2$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=2$ Гц, 1H), 3,73-3,62 (м, 2H), 1,20-1,16 (м, 8H), 1,10-1,04 (м, 2H).

[00762] *Стадия 3. 1-(1-Циклопропил-4-йод-пиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-он.* К 1-(1-циклопропилпиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-ону (3,4 г, 19,1 ммоль) в AcOH (35 мл) добавляют N-йодсукцинимид (6,44 г, 28,6 ммоль). РС перемешивают при 25°C в течение 8 часов, разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (с, 1H), 3,77-3,65 (м, 2H), 1,25-1,15 (м, 8H), 1,13-1,08 (м, 2H).

[00763] *Стадия 4. Метил-1-циклопропил-3-(2-метилпропаноил)пиразол-4-карбоксилат.* К раствору 1-(1-циклопропил-4-йод-пиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-она (2,0 г, 6,58 ммоль) в MeOH (50 мл) при 25°C добавляют ТЭА (4,58 мл, 32,9 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (481 мг, 658 мкмоль). РС перемешивают под CO (газ, 50 ф./кв.д.) при 70°C в течение 12 ч. Реакцию фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Очистка FCC (SiO_2 , 20% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества. $Y=84\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,23 (с, 1H), 3,82-3,79 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,58-3,45 (м, 1H), 1,20-1,17 (м, 2H), 1,15 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,12-1,06 (м, 2H).

[00764] *Стадия 5. 2-Циклопропил-7-изопропил-5H-тиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он.* К метил-1-циклопропил-3-(2-метилпропаноил)пиразол-4-карбоксилату (800 мг, 3,39 ммоль) в EtOH (4 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (1,68 мл, 33,9 ммоль). РС перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде зеленого твердого вещества. $Y=81\%$ выход. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,90 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 1,30-1,23 (м, 8H), 1,14-1,07 (м, 2H).

Промежуточное соединение C14. 2-(7-Циклопропил-1-изопропил-4-оксо-пиридо[3,4-d]пиридазин-3-ил)уксусная кислота.



[00765] *Стадия 1. 6-Хлор-4-(2-метилпропаноил)пиридин-3-карбоновая кислота.* К раствору *n*-BuLi (2,5 М, 50,8 мл, 127 ммоль) в ТГФ (130 мл) при -78°C добавляют 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (16,2 мл, 95,2 ммоль) и РС перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Раствор 6-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (5 г, 31,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют по каплям при -78°C . После добавления, смесь перемешивают при этой температуре в течение 1,5 ч. Добавляют *N*-метокси-*N*-(2-диметил)пропанамид (16,7 г, 127 ммоль) и смесь перемешивают при -78°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь гасят добавлением воды (100 мл) при 0°C и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×100 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. FCC (SiO_2 , 25-100% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=14\%$.

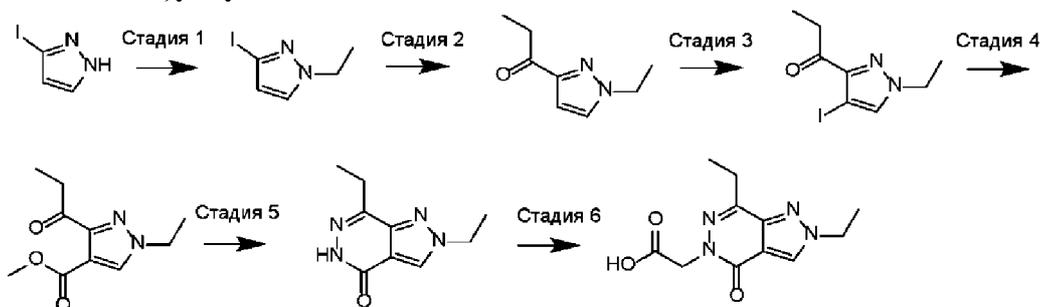
[00766] *Стадия 2. 6-Циклопропил-4-(2-метилпропаноил)пиридин-3-карбоновая кислота.* Смесь 6-хлор-4-(2-метилпропаноил)пиридин-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,39 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (1,13 г, 13,2 ммоль), K_3PO_4 (1,96 г, 9,22 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (161 мг, 220 мкмоль) в диоксане (25 мл) перемешивают при 100°C в течение 8 ч под N_2 . РС концентрируют при пониженном давлении, затем разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×30 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 25-100% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. $Y=98\%$.

[00767] *Стадия 3. 7-Циклопропил-1-изопропил-3H-пиридо[3,4-d]пиридазин-4-он.* То 6-циклопропил-4-(2-метилпропаноил)пиридин-3-карбоновой кислоте (0,43 г, 1,84 ммоль) в EtOH (3 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (1,83 мл, 36,9 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакцию охлаждают до 25°C , фильтруют и сушат с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=47\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,28 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 3,57-3,51 (м, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 1,26 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,12-1,08 (м, 4H).

[00768] *Стадия 4. 2-(7-Циклопропил-1-изопропил-4-оксо-пиридо[3,4-d]пиридазин-3-ил)уксусная кислота.* К раствору 2-бромуксусной кислоты (80,1 мкл, 155 мг) в ТГФ (1 мл) добавляют LiO^tBu (267 мкл, 2,97 ммоль) и 7-циклопропил-1-изопропил-3H-пиридо[3,4-d]пиридазин-4-он (0,17 г, 741 мкмоль). РС перемешивают при 80°C в течение 3 ч, охлаждают и 2 М HCl добавляют до pH=4. Полученную смесь разбавляют водой (2 мл) и

экстрагируют EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×3 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=94%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,00 (шс, 1H), 9,29 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,63-3,51 (м, 1H), 2,45 -2,37 (м, 1H), 1,25 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,12-1,07 (м, 4H).

Промежуточное соединение С15. 2-(2,7-диэтил-4-оксо-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)уксусная кислота.



[00769] *Стадия 1. 1-Этил-3-йод-тиразол.* К раствору 3-йод-1H-пиразола (19 г, 98,0 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляют Cs₂CO₃ (95,7 г, 294 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при 25°C, добавляют йодэтан (15,7 мл, 196 ммоль) и РС перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×100 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 10-20% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла. Y=52%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,66 (д, *J*=2 Гц, 1H), 6,43 (д, *J*=2 Гц, 1H), 4,13 (кв, *J*=7 Гц, 2H), 1,34 (т, *J*=7 Гц, 3H).

[00770] *Стадия 2. 1-(1-Этилпиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-он.* К раствору хлорида изопропилмагния хлорида лития (1 М, 13,5 мл, 13,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют раствор 1-этил-3-йод-пиразол (3,0 г, 13,5 ммоль) в ТГФ (7 мл) при 0°C. РС перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем добавляют раствор N-метокси-N,2-диметилпропанамида (1,24 г, 9,46 ммоль) в ТГФ (10 мл). РС перемешивают при 25°C в течение 12 ч под N₂, гасят насыщ. NH₄Cl (10 мл), разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 10-20% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. Y=58%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,87 (д, *J*=2 Гц, 1H), 6,69 (д, *J*=2 Гц, 1H), 4,22 (кв, *J*=7 Гц, 2H), 3,68-3,56 (м, 1H), 1,40 (т, *J*=7 Гц, 3H), 1,09 (д, *J*=7 Гц, 6H).

[00771] *Стадия 3. 1-(1-Этил-4-йод-тиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-он.* К раствору 1-(1-этилпиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-она (1,3 г, 7,82 ммоль) в AcOH (15 мл) при 25°C добавляют NIS (2,64 г, 11,7 ммоль). РС перемешивают в течение 12 ч, разбавляют водой (15 мл) и экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×15 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют

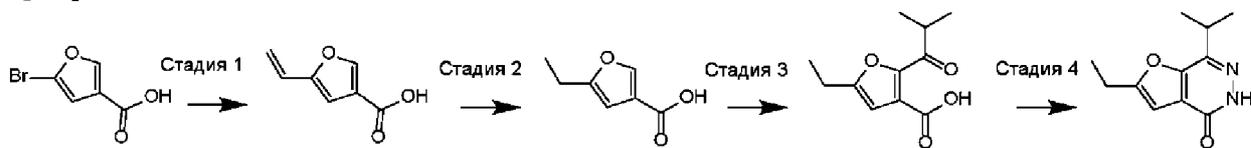
при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 10-25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. $Y=92\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,11 (с, 1H), 4,22 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,70-3,57 (м, 1H), 1,40 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,08 (д, $J=7$ Гц, 6H).

[00772] *Стадия 4. Метил-1-этил-3-пропаноил-пиразол-4-карбоксилат.* К раствору 1-(1-этил-4-йод-пиразол-3-ил)пропан-1-она (1,0 г, 3,60 ммоль) в MeOH (10 мл) при 25°C добавляют ТЭА (2,50 мл, 18,0 ммоль,) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (263 мг, 360 мкмоль). PC перемешивают под CO (газ, 50 ф./кв.д.) при 70°C в течение 12 ч, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток фильтруют через слой Целита, затем фильтрат разбавляют водой (15 мл) и экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×15 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 10-50% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. $Y=93\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,39 (с, 1H), 4,21 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,92 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,05 (т, $J=7$ Гц, 3H).

[00773] *Стадия 5. 2,7-Диэтил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он.* К раствору метил-1-этил-3-пропаноил-пиразол-4-карбоксилата (0,70 г, 3,33 ммоль) в EtOH (7 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (1,65 мл, 33,3 ммоль). PC перемешивают при 80°C в течение 12 ч, фильтруют и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=78\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11,90 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 4,41 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 2,81 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 1,47 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,26 (т, $J=7$ Гц, 3H).

[00774] *Стадия 6. 2-(2,7-Диэтил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)уксусная кислота.* К раствору 2,7-диэтил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (175 мг, 910 мкмоль) в ТГФ (3 мл) при 25°C добавляют *трет*-бутоксид лития (328 мкл, 3,64 ммоль) и 2-бромуксусную кислоту (98,3 мкл, 1,37 ммоль). PC перемешивают при 80°C в течение 3 ч под N_2 , затем разбавляют водой (1 мл) и промывают EtOAc (3×1 мл). 2 M HCl добавляют по каплям до pH=4-5 и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×1 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=79\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 12,84 (шс, 1H), 8,81 (с, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,43 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 2,84 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 1,48 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,27 (т, $J=7$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение С16. 2-Этил-7-изопропил-5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-4-он.



[00775] *Стадия 1. 5-Винилфуран-3-карбоновая кислота.* К раствору 5-бромфуран-3-

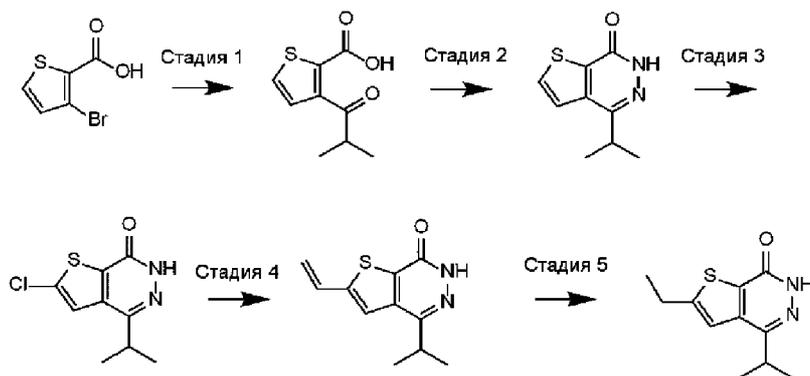
карбоновой кислоты (500 мг, 2,62 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) при 25°C добавляют Na₂CO₃ (555 мг, 5,24 ммоль), Pd Cl₂(dppf) (383 мг, 524 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (666 мкл, 3,93 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. рН доводят до ~3 добавлением 1М HCl. Добавляют воду (3 мл) и раствор экстрагируют этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=83% выход.

[00776] *Стадия 2. 5-Этилфуран-3-карбоновая кислота.* К раствору 5-винилфуран-3-карбоновой кислоты (270 мг, 1,95 ммоль) в MeOH (5 мл) при 25°C под N₂ добавляют Pd/C (200 мг, 10% на угле, 50% в воде). PC перемешивают под H₂ (15 ф./кв.д.) в течение 1 ч. Реакцию фильтруют и фильтрат доводят до рН=8 насыщенным NaHCO₃ (2 мл). Смесь промывают этилацетатом (2 мл). Водную фазу доводят до рН=2 с 1 М HCl и экстрагируют этилацетатом (3×1 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. Y=91%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,55 (шс, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,33 (с, 1H), 2,62 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,17 (т, J=7 Гц, 3H).

[00777] *Стадия 3. 5-Этил-2-(2-метилпропаноил)фуран-3-карбоновая кислота.* К раствору 5-этилфуран-3-карбоновой кислоты (50 мг, 357 мкмоль) в ТГФ (1 мл) при -70°C под N₂ добавляют ДАЛ (2 М в ТГФ, 535 мкл, 1,07 ммоль). Смесь перемешивают при -70°C в течение 30 мин затем добавляют N-метокси-N-(2-диметил)пропанамид (93,6 мг, 714 мкмоль). PC перемешивают при -70°C в течение 1 ч, гасят насыщ. NH₄Cl (3 мл) при 0°C и доводят до рН=3 с 1 М HCl. Полученную смесь разбавляют водой (1 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ТСХ (SiO₂, 1:1 петролейный эфир:этилацетат) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=20%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,64 (с, 1H), 3,53-3,48 (м, 1H), 2,73 (д, J=7 Гц, 2H), 1,23-1,19 (м, 3H), 1,11 (д, J=7 Гц, 6H).

[00778] *Стадия 4. 2-Этил-7-изопропил-5H-фуро[2,3-*d*]пиридазин-4-он.* К раствору 5-этил-2-(2-метилпропаноил) фуран-3-карбоновой кислоты (110 мг, 523 мкмоль) в EtOH (3 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (519 мкл, 10,5 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч, затем концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=93%.

Промежуточное соединение С17. 2-Этил-4-изопропил-6H-тиено[2,3-*d*]пиридазин-7-он.



[00779] *Стадия 1. 3-(2-Метилпропаноил)тиофен-2-карбоновая кислота.* К раствору 3-бромтиофен-2-карбоновой кислоты (2,0 г, 9,66 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C добавляют $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 7,73 мл, 19,3 ммоль). Через 30 мин, добавляют N -метокси- N -(2-диметил)пропанамида (1,52 г, 11,6 ммоль) в ТГФ (3 мл) и РС перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Добавление 2 М HCl (10 мл) доводит рН РС до 4-5. Полученную смесь разбавляют водой (5 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 10-25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=52\%$.

[00780] *Стадия 2. 4-Изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-он.* К раствору 3-(2-метилпропаноил) тиофен-2-карбоновой кислоты (0,50 г, 2,52 ммоль) в EtOH (5 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (2,50 мл, 50,4 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч, концентрируют *в вакууме*, затем фильтруют и сушат с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=71\%$.

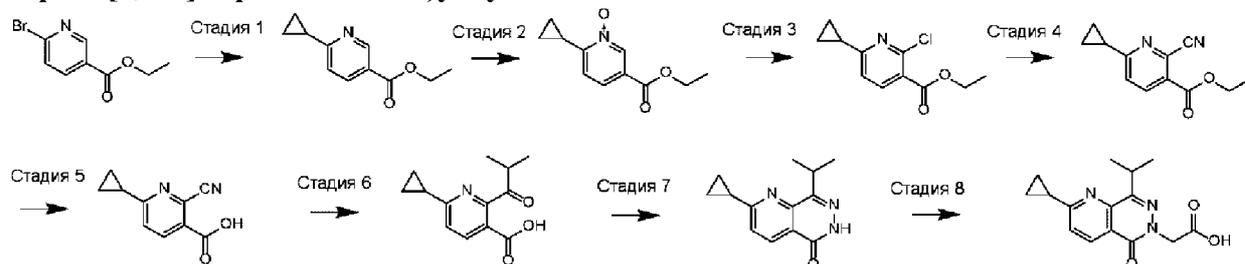
[00781] *Стадия 3. 2-Хлор-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-он.* К 4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-ону (350 мг, 1,80 ммоль) в ТГФ (4 мл) при -78°C добавляют 2 М ДАЛ в ТГФ (2,25 мл, 4,50 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, 1,1,1,2,2,2-гексахлорэтан (204 мкл, 1,80 ммоль) добавляют при -25°C . РС перемешивают при 0°C в течение 2 ч, гасят водой (3 мл) при 0°C и полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (3 мл) и экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×2 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 20% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=39\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,87 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 1,24 (д, $J=7$ Гц, 6H).

[00782] *Стадия 4. 4-Изопропил-2-винил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-он.* К раствору 2-хлор-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (200 мг, 875 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и воде (0,8 мл) при 25°C добавляют 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (445 мкл, 2,62 ммоль), Na_2CO_3 (463 мг, 4,37 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (101 мг, 87,5 мкмоль). РС перемешивают при 80°C в течение 12 ч, разбавляют водой (5 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным

раствором соли (5 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=57\%$.

[00783] *Стадия 5. 2-Этил-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-он.* К раствору 4-изопропил-2-винил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (70 мг, 318 мкмоль) в EtOH (2 мл) добавляют Pd/C (70 мг, 10% Pd на угле, 50% в воде) и смесь перемешивают под H_2 (15 ф./кв.д.) при 25°C в течение 1 ч. Раствор фильтруют и фильтрат концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y =количественный.

Промежуточное соединение С18. 2-(2-Циклопропил-8-изопропил-5-оксо-пиридо[2,3-d]пиридазин-6-ил)уксусная кислота.



[00784] *Стадия 1. Этил 6-циклопропилпиридин-3-карбоксилат.* Смесь этил 6-бромпиридин-3-карбоксилата (13,4 г, 58,1 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (12,5 г, 145 ммоль), K_3PO_4 (25,9 г, 122 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,13 г, 2,91 ммоль) в диоксане (150 мл) перемешивают при 100°C в течение 8 ч под N_2 . PC концентрируют при пониженном давлении, разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 0-30% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. $Y=45\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,91 (дд, $J=1, 2$ Гц, 1H), 8,16 (дд, $J=2, 8$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=1, 8$ Гц, 1H), 4,37 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 2,20-2,11 (м, 1H), 1,38 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,13-1,03 (м, 4H).

[00785] *Стадия 2. Этил 6-циклопропил-1-оксидо-тиридин-1-ий-3-карбоксилат.* К раствору этил 6-циклопропилпиридин-3-карбоксилата (5,0 г, 26,1 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 25°C добавляют м-ХПБК (10,6 г, 52,3 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч и гасят насыщ. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл). Добавляют воду (50 мл) и раствор экстрагируют ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×100 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 10-100% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=92\%$.

[00786] *Стадия 3. Этил-2-хлор-6-циклопропил-тиридин-3-карбоксилат.* Этил 6-циклопропил-1-оксидо-пиридин-1-ий-3-карбоксилат (4,8 г, 23,2 ммоль) в POCl_3 (50 мл, 538 ммоль) перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Смесь охлаждают до 25°C , затем выливают в воду (200 мл). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×100 мл), сушат над Na_2SO_4 ,

фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 10-30% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. Y=93%. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,04 (д, J=8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8 Гц, 1H), 4,38-4,33 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,17-2,05 (м, 1H), 1,37 (т, J=7 Гц, 3H), 1,10-1,03 (м, 4H).

[00787] *Стадия 4. Этил-2-циано-6-циклопропил-тиридин-3-карбоксилат.* К раствору этил-2-хлор-6-циклопропил-пиридин-3-карбоксилата (2,0 г, 8,86 ммоль) в ДМА (16 мл) при 25°C добавляют Zn(CN)₂ (1,13 мл, 17,72 ммоль), Цинк (69,5 мг, 1,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (81,2 мг, 88,6 мкмоль) и DPPF (98,3 мг, 177 мкмоль). PC перемешивают при 120°C в течение 2 ч под N₂, разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×30 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 10-25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. Y=94%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (д, J=8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8 Гц, 1H), 4,37 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,33-2,26 (м, 1H), 1,34 (т, J=7 Гц, 3H), 1,16-1,10 (м, 2H), 1,05-1,00 (м, 2H).

[00788] *Стадия 5. 2-Циано-6-циклопропил-тиридин-3-карбоновая кислота.* К раствору этил-2-циано-6-циклопропил-пиридин-3-карбоксилата (1,8 г, 8,32 ммоль) в воде (3 мл) и ТГФ (15 мл) при 25°C добавляют LiOH·H₂O (699 мг, 16,7 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч, концентрируют при пониженном давлении, разбавляют водой (10 мл) и лиофилизируют с получением Li соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=количественный. ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=189,1.

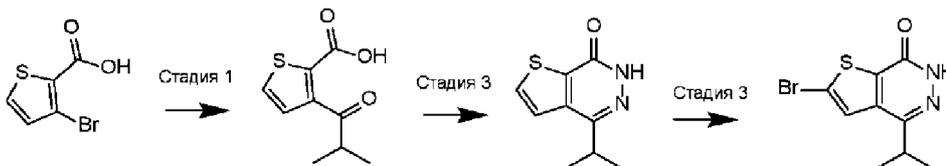
[00789] *Стадия 6. 6-Циклопропил-2-(2-метилпропаноил)тиридин-3-карбоновая кислота.* К 2-циано-6-циклопропил-пиридин-3-карбоновой кислоте (0,80 г, 4,10 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 0°C добавляют хлорид изопропилмагния (2 М в ТГФ, 2,05 мл, 4,1 ммоль). PC перемешивают при 25°C в течение 5 ч, гасят водой (5 мл) при 0°C и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 5-50% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=52%.

[00790] *Стадия 7. 2-Циклопропил-8-изопропил-6H-тиридо[2,3-d]тиридазин-5-он.* К 6-циклопропил-2-(2-метилпропаноил)пиридин-3-карбоновой кислоте (0,50 г, 2,14 ммоль) в EtOH (5 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (2,13 мл, 42,9 ммоль). PC перемешивают при 80°C в течение 12 ч, постепенно охлаждают до 25°C, фильтруют и сушат с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=37%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,56 (с, 1H), 8,40 (д, J=8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8 Гц, 1H), 3,78-3,68 (м, 1H), 2,43-2,28 (м, 1H), 1,25 (д, J=7 Гц, 6H), 1,22-1,00 (м, 4H).

[00791] *Стадия 8. 2-(2-Циклопропил-8-изопропил-5-оксо-тиридо[2,3-d]тиридазин-6-ил)уксусная кислота.* К 2-циклопропил-8-изопропил-6H-пиридо[2,3-d]пиридазин-5-ону (0,17 г, 741 мкмоль) в ТГФ (1,7 мл) при 25°C добавляют трет-бутоксид лития (267 мкл, 2,97 ммоль) и 2-бромуксусную кислоту (80,1 мкл, 1,11 ммоль). PC перемешивают при 80°C

в течение 3 ч, охлаждают и pH доводят до pH 4 с водным 2 М HCl. Раствор разбавляют водой (3 мл) и экстрагируют EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×3 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=94%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,54 (шс, 1H), 8,41 (д, *J*=8 Гц, 1H), 7,78 (д, *J*=8 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,72 (кв, *J*=7 Гц, 1H), 2,40-2,33 (м, 1H), 1,24 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,17-1,10 (м, 4H).

Промежуточное соединение C19. 2-Бром-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-он.



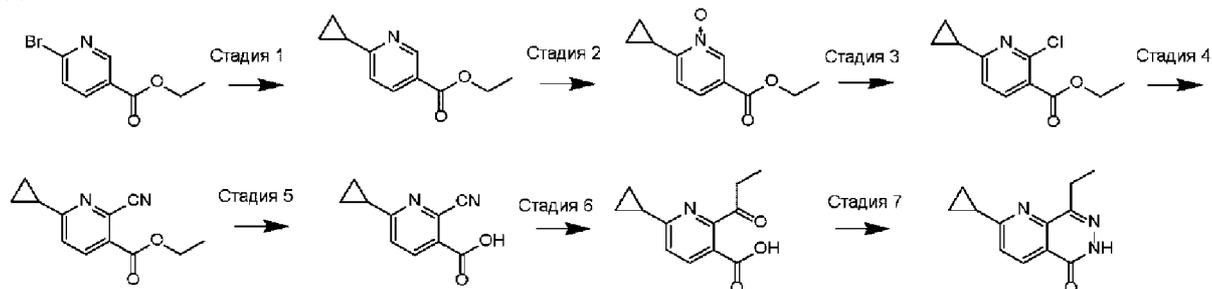
[00792] *Стадия 1. 3-(2-Метилпропаноил)тиофен-2-карбоновая кислота.* К раствору 3-бромтиофен-2-карбоновой кислоты (3,0 г, 14,5 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78°C добавляют *n*-BuLi (2,5 М в ТГФ, 11,6 мл). После перемешивания в течение 30 мин, добавляют *N*-метокси-*N*-(2-диметил)пропанамид (2,28 г, 17,4 ммоль) при -78°C под N₂. PC перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем гасят насыщ. NH₄Cl (20 мл) при 0°C. Добавляют воду (20 мл) и раствор экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 50-100% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. Y=97%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,44 (шс, 1H), 7,98 (д, *J*=5 Гц, 1H), 7,18 (д, *J*=5 Гц, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 1,06 (д, *J*=7 Гц, 6H).

[00793] *Стадия 2. 4-Изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-он.* К раствору 3-(2-метилпропаноил)тиофен-2-карбоновой кислоты (2,8 г, 14,1 ммоль) в EtOH (30 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (14,0 мл, 282 ммоль). PC перемешивают при 80°C в течение 12 ч затем охлаждают и фильтруют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=55%, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,67 (шс, 1H), 8,24 (д, *J*=5 Гц, 1H), 7,70 (д, *J*=5 Гц, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 1,27 (д, *J*=7 Гц, 6H).

[00794] *Стадия 3. 2-Бром-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-он.* К раствору 4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (1,3 г, 6,69 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C добавляют ДАЛ (2 М в ТГФ, 8,37 мл, 16,7 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, добавляют 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлор-этан (965 мкл, 8,03 ммоль) при -78°C. PC перемешивают при 25°C в течение 2 ч под N₂. PC гасят добавлением воды (15 мл) при 0°C и экстрагируют EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (8 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 30-100% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. Y=82%.

Промежуточное соединение C20. 2-Циклопропил-8-этил-6H-пиридо[2,3-

d) пиридазин-5-он.



[00795] *Стадия 1. Этил 6-циклопропилтиридин-3-карбоксилат.* Смесь этил 6-бромпиридин-3-карбоксилата (13,4 г, 58,1 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (12,5 г, 145 ммоль), K_3PO_4 (25,9 г, 122 ммоль) и $PdCl_2(dppf)$ (2,13 г, 2,91 ммоль) в диоксане (150 мл) перемешивают при $100^\circ C$ в течение 8 ч под N_2 . РС концентрируют при пониженном давлении, разбавляют водой (100 мл) и полученную смесь экстрагируют ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 0-30% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. $Y=45\%$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 8,91 (дд, $J=1, 2$ Гц, 1H), 8,16 (дд, $J=2, 8$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=1, 8$ Гц, 1H), 4,37 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 2,20-2,11 (м, 1H), 1,38 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,13-1,03 (м, 4H).

[00796] *Стадия 2. Этил 6-циклопропил-1-оксидотиридиния-3-карбоксилат.* К раствору этил 6-циклопропилпиридин-3-карбоксилата (5 г, 26,15 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют м-ХПБК (10,62 г, 52,29 ммоль) при $25^\circ C$. Смесь перемешивают при $25^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного $Na_2S_2O_3$ (50 мл) при $25^\circ C$. Полученную смесь разбавляют H_2O (50 мл) и экстрагируют ДХМ (100 мл \times 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл \times 2), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. FCC (SiO_2 , 10-100% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=92\%$.

[00797] *Стадия 3. Этил-2-хлор-6-циклопропил-тиридин-3-карбоксилат.* Этил 6-циклопропил-1-оксидо-пиридиния-3-карбоксилат (4,8 г, 23,2 ммоль) в $POCl_3$ (50 мл, 538 ммоль) перемешивают при $100^\circ C$ в течение 12 ч. Смесь охлаждают до $25^\circ C$, затем выливают в воду (200 мл). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×100 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 10-30% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. $Y=93\%$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 8,04 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8$ Гц, 1H), 4,38-4,33 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 2,17-2,05 (м, 1H), 1,37 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,10-1,03 (м, 4H).

[00798] *Стадия 4. Этил-2-циано-6-циклопропил-тиридин-3-карбоксилат.* К раствору этил-2-хлор-6-циклопропилпиридин-3-карбоксилата (2,0 г, 8,86 ммоль) в ДМА (16 мл) добавляют $Zn(CN)_2$ (1,13 мл, 17,7 ммоль), Zn (69,5 мг, 1,06 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (81,2 мг, 88,6 мкмоль) и DPPF (98,3 мг, 177 мкмоль). Смесь перемешивают при $120^\circ C$ в течение 2 ч под

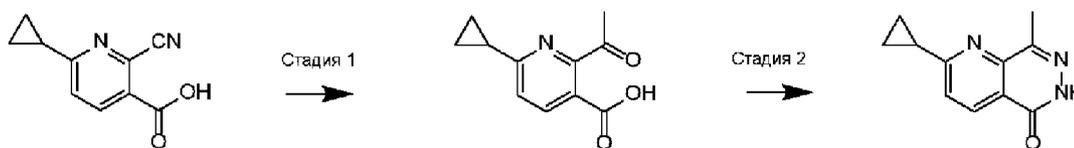
N₂. Реакционную смесь разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×30 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 10-25% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. Y=94%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,28 (д, *J*=8 Гц, 1H), 7,74 (д, *J*=8 Гц, 1H), 4,37 (кв, *J*=7 Гц, 2H), 2,33-2,26 (м, 1H), 1,34 (т, *J*=7 Гц, 3H), 1,16-1,10 (м, 2H), 1,05-1,00 (м, 2H).

[00799] *Стадия 5. 2-Циано-6-циклопропилпиридин-3-карбоновая кислота.* К раствору этил-2-циано-6-циклопропилпиридин-3-карбоксилата (1,8 г, 8,32 ммоль) в воде (3 мл) и ТГФ (15 мл) добавляют LiOH·H₂O (699 мг, 16,7 ммоль) при 25°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления ТГФ, разбавляют H₂O (10 мл) и полученную смесь лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=100%, Li соль. ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=189,1.

[00800] *Стадия 6. 6-Циклопропил-2-пропаноилпиридин-3-карбоновая кислота.* К раствору 2-циано-6-циклопропилпиридин-3-карбоновой кислоты (0,5 г, 2,56 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют бромид этилмагния (3 M в диэтиловом эфире, 1,28 мл, 3,84 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 5 ч, гасят водой (5 мл) при 0°C и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO₂, 5-50% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. Y=39%.

[00801] *Стадия 7. 2-Циклопропил-8-этил-6H-пиридо[2,3-d]пиридазин-5-он.* К раствору 6-циклопропил-2-пропаноилпиридин-3-карбоновой кислоты (0,21 г, 958 мкмоль) в EtOH (2 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (950 мкл, 19,2 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакцию фильтруют и фильтровальную лепешку сушат с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=73%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,38 (д, *J*=8 Гц, 1H), 7,74 (д, *J*=8 Гц, 1H), 2,94 (кв, *J*=8 Гц, 2H), 2,40-2,31 (м, 1H), 1,22 (т, *J*=8 Гц, 3H), 1,17-1,09 (м, 4H).

Промежуточное соединение С21. 2-циклопропил-8-метил-6H-пиридо[2,3-d]пиридазин-5-он.

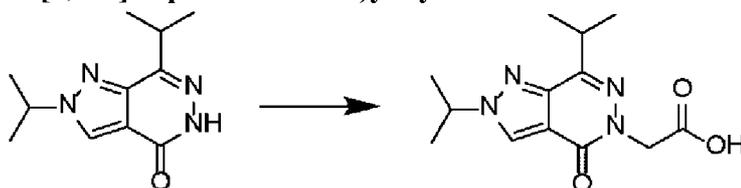


[00802] *Стадия 1. 2-Ацетил-6-циклопропилпиридин-3-карбоновая кислота.* К раствору 2-циано-6-циклопропилпиридин-3-карбоновой кислоты (0,5 г, 2,56 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляют бромид этилмагния (3M в диэтиловом эфире, 1,28 мл, 3,84 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 5 ч, гасят водой (5 мл) при 0°C и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором

соли (10 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка FCC (SiO_2 , 5-50% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=32\%$.

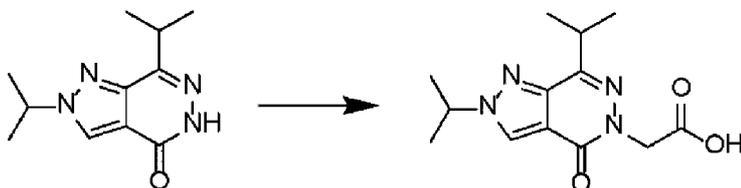
[00803] *Стадия 2. 2-Циклопропил-8-метил-6H-пиридо[2,3-d]пиридазин-5-он.* К раствору 2-ацетил-6-циклопропилпиридин-3-карбоновой кислоты (0,15 г, 731 мкмоль) в EtOH (1,5 мл) при 25°C добавляют гидрат гидразина (725 мкл, 14,6 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакцию фильтруют и фильтровальную лепешку сушат с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=82\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8$ Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,38-2,33 (м, 1H), 1,17-1,12 (м, 4H).

Промежуточное соединение С21. 2-(2,7-диизопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)уксусная кислота



[00804] К раствору 2-бромуксусной кислоты (39,2 мкл, 545 мкмоль) в ТГФ (2 мл) при 25°C добавляют 2,7-диизопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он (Промежуточное соединение С12, 100 мг, 454 мкмоль) и LiO^tBu (164 мкл, 1,82 ммоль). РС перемешивают при 80°C в течение 3 ч под N_2 , разбавляют водой (2 мл) и экстрагируют EtOAc (3×2 мл). 2 М HCl медленно по каплям добавляют по каплям до $\text{pH}=4\sim 5$. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×2 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=63\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,85 (шс, 1H), 8,80 (с, 1H), 4,87-4,76 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,35-3,20 (м, 1H), 1,53 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,32 (д, $J=7$ Гц, 6H).

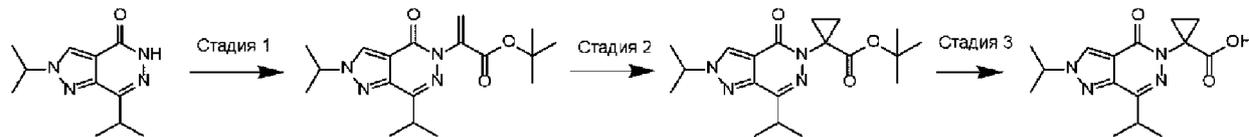
Промежуточное соединение С22. 2-(2,7-Диизопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)уксусная кислота.



[00805] К раствору 2-бромуксусной кислоты (39,2 мкл, 545 мкмоль) в ТГФ (2 мл) при 25°C добавляют 2,7-диизопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он (Промежуточное соединение С12, 100 мг, 454 мкмоль) и LiO^tBu (145 мг, 1,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч под N_2 затем разбавляют водой (2 мл) и экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Смесь подкисляют до $\text{pH}=4 \sim 5$ с применением 2 М HCl_(водн). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×2 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при

пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=63\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,85 (шс, 1H), 8,80 (с, 1H), 4,87-4,76 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,35-3,20 (м, 1H), 1,53 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,32 (д, $J=7$ Гц, 6H).

Промежуточное соединение С23. 2,7-диизопропил-2,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он.



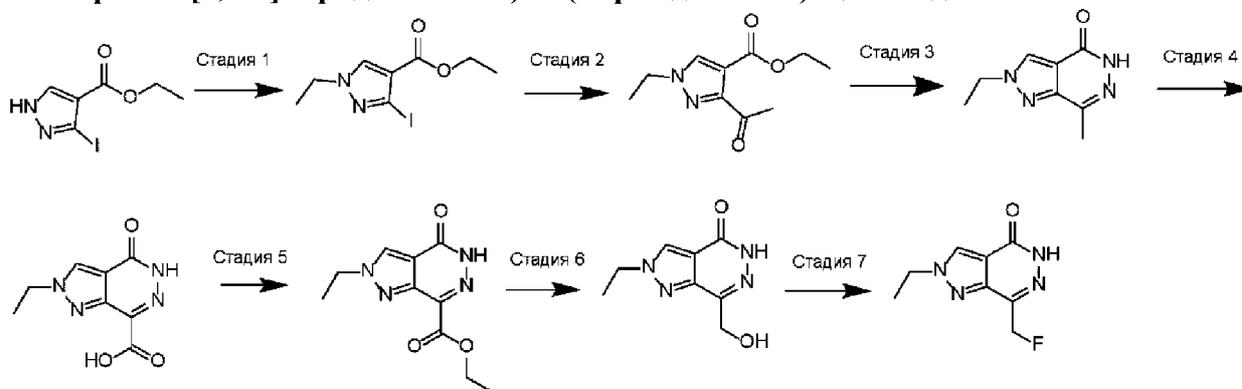
[00806] *Стадия 1. Трет-бутил-2-(2,7-диизопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)акрилат.* К перемешиваемому раствору 2,7-диизопропил-2,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С22, 410 мг, 1,86 ммоль) в ДХМ (8 мл) при 0°C добавляют PPh_3 (488 мг, 1,86 ммоль) затем трет-бутил проп-2-иноат (282 мкл, 2,05 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (10 мл) и экстрагируют ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×10 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир:Этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=85\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,85 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,88-4,77 (м, 1H), 3,32-3,26 (м, 1H), 1,53 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,42 (с, 9H), 1,33 (д, $J=7$ Гц, 6H).

[00807] *Стадия 2. Трет-бутил-1-(2,7-диизопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат.* К перемешиваемому раствору йодида триметилсульфоксония (699 мг, 3,18 ммоль) в ДМСО (6 мл) при 25°C добавляют NaN (127 мг, 3,18 ммоль, 60% в минеральном масле) и смесь перемешивают при 25°C в течение 40 мин. К смеси добавляют раствор трет-бутил-2-(2,7-диизопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)проп-2-еноата (550 мг, 1,59 ммоль) в ДМСО (5 мл) и смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H_2O (5 мл) при 0°C. Смесь экстрагируют EtOAc (3×8 мл) и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×8 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=10/1-1/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=49\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,75 (с, 1H), 4,85-4,74 (м, 1H), 3,25-3,27 (м, 1H), 1,66-1,61 (м, 2H), 1,52 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,41-1,37 (м, 2H), 1,33-1,28 (м, 15H).

[00808] *Стадия 3. 1-(2,7-диизопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота.* Смесь трет-бутил-1-(2,7-диизопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)циклопропанкарбоксилата (280 мг, 776 мкмоль) и раствор HCl в EtOAc (3 мл, 4M) перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтровальную лепешку сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого

вещества, $Y=63\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,42 (шс, 1H), 8,76 (с, 1H), 4,84-4,75 (м, 1H), 3,27-3,23 (м, 1H), 1,66-1,65 (м, 2H), 1,52 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,44-1,38 (м, 2H), 1,31 (д, $J=7$ Гц, 6H).

Промежуточное соединение С24. 2-(2-Этил-7-(фторметил)-4-оксо-2,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



Стадия 1. Этил-1-этил-3-йод-1Н-пиразол-4-карбоксилат. К перемешиваемому раствору этил-3-йод-1Н-пиразол-4-карбоксилата (5,5 г, 20,7 ммоль) в ДМФ (80 мл) добавляют EtI (1,82 мл, 22,7 ммоль) и Cs_2CO_3 (13,5 г, 41,4 ммоль) при 25°C и смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (60 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (60 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир:Этилацетат=10:1-3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, $Y=61\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,30 (с, 1H), 4,25-4,13 (м, 4H), 1,36 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,27 (т, $J=7$ Гц, 3H).

[00809] *Стадия 2. Этил-3-ацетил-1-этил-1Н-пиразол-4-карбоксилат.* К раствору этил-1-этил-3-йод-пиразол-4-карбоксилата (3,70 г, 12,6 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляют трибутил(1-этоксивинил)станнан (6,37 мл, 18,9 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (883 мг, 1,26 ммоль) при 25°C, смесь перемешивают при 100°C в течение 10 ч под N_2 . Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и к неочищенной смеси добавляют ТГФ (20 мл) и 2N $\text{HCl}_{(\text{водн})}$ (20 мл), полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют насыщенный KF водный раствор (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир:Этилацетат=10:1-2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, $Y=60\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD-}d_4$) δ 8,18 (с, 1H), 4,31-4,21 (м, 4H), 2,57 (с, 3H), 1,50 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,32 (т, $J=7$ Гц, 3H).

[00810] *Стадия 3. 2-Этил-7-метил-2,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он.* К раствору этил-3-ацетил-1-этил-пиразол-4-карбоксилата (1,4 г, 6,66 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляют $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8,26 мл, 166 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в

течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтровальную лепешку сушат с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y =количественный. Продукт используют неочищенным на Стадии 4.

[00811] *Стадия 4. 2-Этил-4-оксо-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-7-карбоновая кислота.* К раствору 2-этил-7-метил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (150 мг, 842 мкмоль) в H_2O (2 мл) добавляют $KMnO_4$ (399 мг, 2,53 ммоль) и K_2CO_3 (70 мг, 505 мкмоль) при 25°C затем смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакцию проводят еще два раза параллельно с применением точных указанных условий. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного $Na_2SO_{3(водн)}$ раствора (5 мл) и затем полученную смесь доводят до $pH=5$ добавлением 2 М HCl , фильтруют и фильтрат экстрагируют $EtOAc$ (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH_4HCO_3) - (В) АЦН]; В: 1-20%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=38\%$.

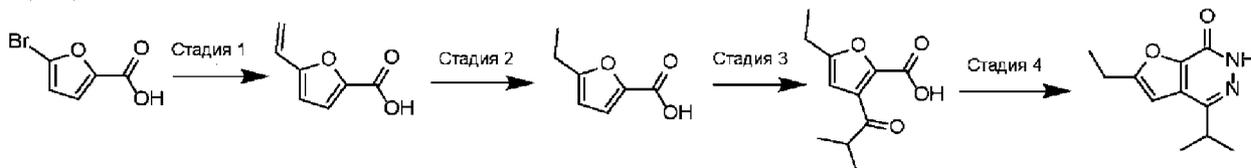
[00812] *Стадия 5. Этил-2-этил-4-оксо-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-7-карбоксилат.* К раствору 2-этил-4-оксо-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-7-карбоновой кислоты (200 мг, 961 мкмоль) в $EtOH$ (5 мл) добавляют $SOCl_2$ (697 мкл, 9,61 ммоль) при 25°C, смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь доводят до pH 7 ~ 8 добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и смесь экстрагируют $EtOAc$ (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=66\%$.

[00813] *Стадия 6. 2-Этил-7-(гидроксиметил)-2,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он.* К раствору этил-2-этил-4-оксо-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-7-карбоксилата (150 мг, 635 мкмоль) в $EtOH$ (4 мл) и ТГФ (1 мл) добавляют $LiCl$ (108 мг, 2,54 ммоль) при 25°C и смесь перемешивают в течение 30 мин. К смеси добавляют $NaBH_4$ (96 мг, 2,54 ммоль) при 0°C затем смесь оставляют нагреваться до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H_2O (2 мл) при 0°C и экстрагируют $EtOAc$ (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH_4HCO_3) - (В) АЦН]; В: 1-15%, 10 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=36\%$.

[00814] *Стадия 7. 2-Этил-7-(фторметил)-2,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он.* К раствору 2-этил-7-(гидроксиметил)-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (65 мг, 335 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляют $BAST$ (1,00 ммоль, 220 мкл) при 0°C, смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H_2O (1 мл) при 0°C и полученную смесь экстрагируют ДХМ (3×1 мл). Объединенные органические

слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH_4HCO_3) - (В) АЦН]; В: 1-35%, 10 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=38\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8,57 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,51 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 1,59 (т, $J=7$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение С25. 2-Этил-4-изопропилфуро[2,3-d]пиридазин-7(6H)-он.



[00815] *Стадия 1. 5-Винилфуран-2-карбоновая кислота.* К раствору 5-бромфуран-2-карбоновой кислоты (4 г, 20,94 ммоль) в диоксане (100 мл) и H_2O (20 мл) при 25°C под N_2 добавляют 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (5,33 мл 31,4 ммоль), Na_2CO_3 (4,44 г, 41,9 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,07 г, 4,19 ммоль) и смесь перемешивают при 80°C в течение 18 ч. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры, разбавляют H_2O (40 мл) и экстрагируют EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла, $Y=99\%$.

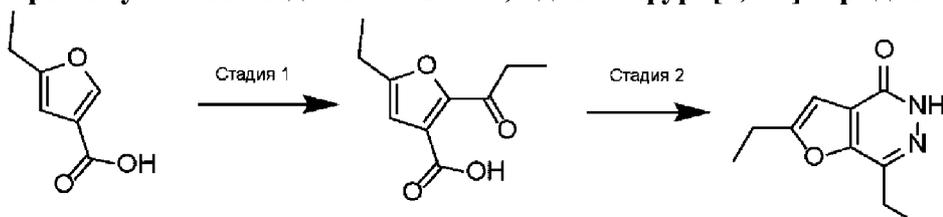
[00816] *Стадия 2. 5-Этилфуран-2-карбоновая кислота.* К раствору 5-винилфуран-2-карбоновой кислоты (2,85 г, 20,6 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляют палладий на угле (900 мг, 10% масс., 50% в H_2O) под N_2 . Суспензию дегазируют под вакуумом и повторно заполняют H_2 три раза. Смесь перемешивают под H_2 (15 ф./кв.д.) при 25°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой Целита, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=45\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 12,81 (с, 1H), 7,11 (д, $J=3$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J=3$ Гц, 1H), 2,65 (кв, $J=8$ Гц, 2H), 1,18 (т, $J=8$ Гц, 3H).

[00817] *Стадия 3. 5-Этил-3-изобутирилфуран-2-карбоновая кислота.* К раствору 5-этилфуран-2-карбоновой кислоты (300 мг, 2,14 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляют $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в ТГФ, 1,71 мл, 4,28 ммоль) при -78°C под N_2 , затем в вышеуказанную смесь добавляют N -метокси- N ,2-диметил-пропанамид (842 мг, 6,42 ммоль) при -78°C и смесь перемешивают при -78°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным NH_4Cl (2 мл) при 0°C , затем полученную смесь доводят до $\text{pH}=2$ добавлением 1 М $\text{HCl}_{(\text{водн})}$ и экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир:Этилацетат=0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=78\%$.

[00818] *Стадия 4. 2-Этил-4-изопропилфуро[2,3-d]пиридазин-7(6H)-он.* К раствору

5-этил-3-(2-метилпропаноил)фуран-2-карбоновой кислоты (300 мг, 1,43 ммоль) в EtOH (3 мл) под N₂ добавляют N₂H₄·H₂O (1,49 мл, 30,0 ммоль) при 25°C, затем смесь перемешивают при 80°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления EtOH (15 мл), полученный осадок собирают и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=34%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,84 (с, 1H), 6,68 (шс, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 2H), 1,31-1,20 (м, 9H).

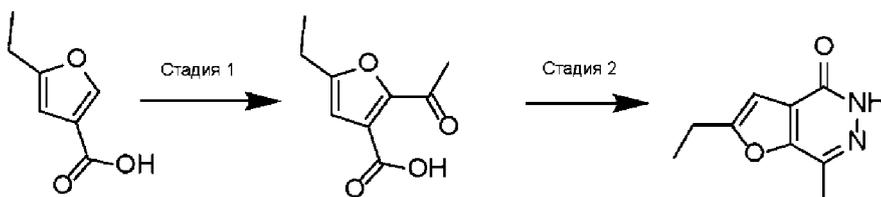
Промежуточное соединение С26. 2,7-диэтилфуро[2,3-*d*]пиридазин-4(5H)-он.



[00819] *Стадия 1. 5-Этил-2-пропионилфуран-3-карбоновая кислота.* К раствору 5-этилфуран-3-карбоновой кислоты (100 мг, 714 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляют по каплям ДАЛ (2 М в ТГФ, 1,25 мл, 2,5 ммоль) при -78°C под N₂ и перемешивают в течение 0,5 ч. Затем добавляют N-метокси-N-метил-пропанамид (251 мг, 2,14 ммоль) при -78°C и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 5,5 ч. Реакционную смесь оставляют нагреваться до 0°C и гасят добавлением H₂O (2 мл). Реакционную смесь экстрагируют EtOAc (3×2 мл) и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир:Этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=71%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,53 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 2,98 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,72 (кв, J=8 Гц, 2H), 1,22 (т, J=8 Гц, 3H), 1,07 (т, J=7 Гц, 3H).

*Стадия 2. 2,7-диэтилфуро[2,3-*d*]пиридазин-4(5H)-он.* К раствору 5-этил-2-пропаноил-фуран-3-карбоновой кислоты (120 мг, 611 мкмоль) в EtOH (1 мл) добавляют N₂H₄·H₂O (12,8 ммоль, 637 мкл) при 25°C, затем смесь перемешивают при 80°C в течение 21 ч под N₂. Смесь фильтруют, и фильтровальную лепешку сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=99%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,56 (шс, 1H), 6,75 (с, 1H), 2,87-2,77 (м, 4H), 1,35-1,20 (м, 6H).

Промежуточное соединение С27. 2-Этил-7-метилфуро[2,3-*d*]пиридазин-4(5H)-он.

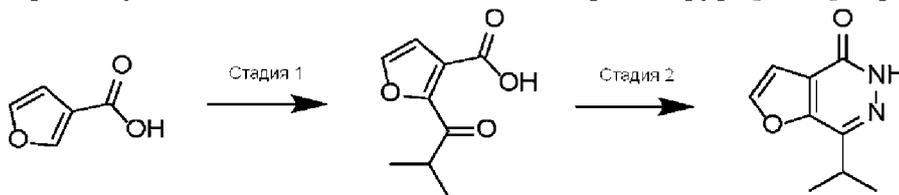


[00820] *Стадия 1. 2-Ацетил-5-этилфуран-3-карбоновая кислота.* К раствору 5-

этилфуран-3-карбоновой кислоты (100 мг, 714 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляют ДАЛ (2 М в ТГФ, 1,07 мл, 2,14 ммоль) при -78°C под N_2 . Смесь перемешивают в течение 0,5 ч затем добавляют N-метокси-N-метилацетамид (152 мкл, 1,43 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Реакцию гасят добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (2 мл) и полученную смесь доводят до $\text{pH}=3$ водным 1 М HCl (3 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой камеди, $\text{Y}=77\%$.

[00821] *Стадия 2. 2-Этил-7-метилфуро[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он*. К раствору 2-ацетил-5-этил-фуран-3-карбоновой кислоты (100 мг, 549 мкмоль) в EtOH (2 мл) добавляют $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,0 ммоль, 544 мкл) при 25°C , затем смесь перемешивают при 70°C в течение 4 ч под атмосферой N_2 . Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $\text{Y}=80$ мг, используют как есть.

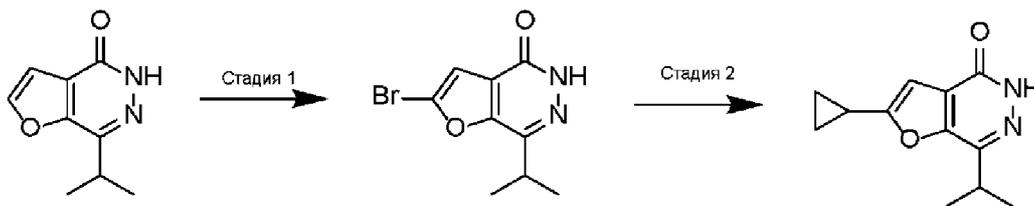
Промежуточное соединение С28. 7-Изопропилфуро[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он



[00822] *Стадия 1. 2-Изобутирилфуран-3-карбоновая кислота*. К раствору фуран-3-карбоновой кислоты (3,0 г, 26,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78°C под N_2 добавляют ДАЛ (2 М в ТГФ, 26,8 мл, 53,6 ммоль) и раствор перемешивают в течение 0,5 ч. К смеси добавляют N-метокси-N,2-диметил-пропанамид (5,27 г, 40,2 ммоль) при -78°C и смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Смесь гасят насыщенным водным NH_4Cl (30 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (5×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $\text{Y}=92\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,79 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8$ Гц, 1H), 3,65-3,49 (м, 1H), 1,65-0,96 (м, 6H).

[00823] *Стадия 2. 7-Изопропилфуро[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он*. К раствору 2-(2-метилпропаноил)фуран-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 11,0 ммоль) в n-BuOH (30 мл) добавляют $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10,9 мл, 222 ммоль) и TsOH (3,78 г, 22,0 ммоль) при 25°C , смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (20 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

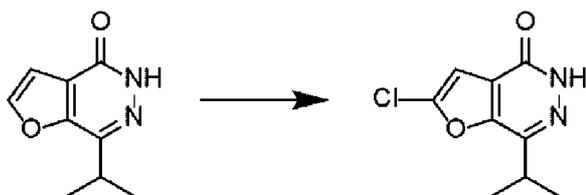
Промежуточное соединение С29. 2-Циклопропил-7-изопропилфууро[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он



[00824] *Стадия 1. 2-Бром-7-изопропилфууро[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он.* К раствору 7-изопропил-5H-фууро[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С28, 800 мг, 4,49 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C под N_2 добавляют $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в ТГФ, 3,59 мл, 8,98 ммоль) и смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. Затем 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлор-этан (647 мкл, 5,39 ммоль) добавляют при -78°C и смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=10:1-1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, $Y=24\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,32 (с, 1H), 3,27-3,18 (м, 1H), 1,27 (д, $J=7$ Гц, 6H).

[00825] *Стадия 2. 2-Циклопропил-7-изопропилфууро[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он.* К раствору 2-бром-7-изопропил-5H-фууро[2,3-d]пиридазин-4-она (280 мг, 1,09 ммоль) в толуоле (5 мл) и H_2O (0,5 мл) при 25°C под N_2 добавляют циклопропилбороновую кислоту (140 мг, 1,63 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12 мг, 55 мкмоль), трициклогексилфосфин (31 мг, 109 мкмоль) и K_3PO_4 (809 мг, 3,81 ммоль) и смесь перемешивают при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до 25°C , разбавляют H_2O (5 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=10:1-2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, $Y=21\%$.

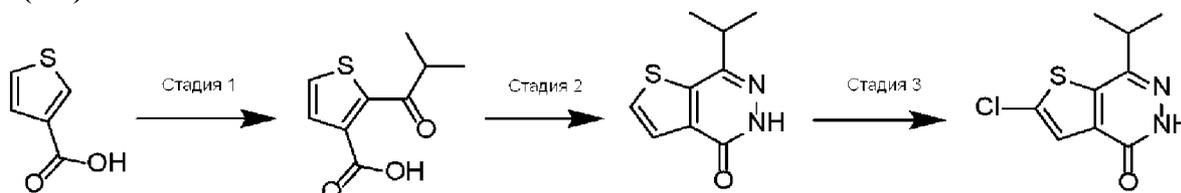
Промежуточное соединение С30. 2-Хлор-7-изопропилфууро[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он



[00826] К раствору 7-изопропил-5H-фууро[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С28, 200 мг, 1,12 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляют NCS (300 мг, 2,25 ммоль) при 25°C , раствор перемешивают в течение 2 ч под N_2 . Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{водн})$ (3 мл) при 0°C и затем экстрагируют этилацетатом (3×5 мл).

Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, $Y=15\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 12,80 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 1,28 (д, $J=7$ Гц, 6H).

Промежуточное соединение С31. 2-Хлор-7-изопропилтиено[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он

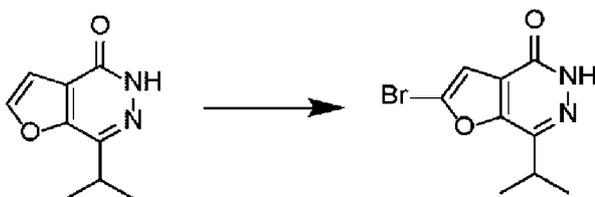


[00827] *Стадия 1. 2-Изобутирилтиофен-3-карбоновая кислота.* К перемешиваемому раствору тиофен-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 7,80 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют ДАЛ (2 М, 8,59 мл, 17,2 ммоль) по каплям при 0°C под N_2 , после добавления смесь перемешивают при 0°C в течение 15 мин. Раствор N-метокси-N,2-диметилпропанамида (1,13 г, 8,58 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют по каплям к смеси при 0°C , затем реакцию оставляют нагреваться до 25°C затем перемешивают в течение еще 2 ч. Реакционную смесь доводят до $\text{pH}=4$ добавлением 2 N $\text{HCl}_{(\text{водн})}$ раствора, полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества, используют как есть. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 13,14 (ш, 1 H), 7,84 (д, $J=5$ Гц, 1 H), 7,37 (д, $J=5$ Гц, 1 H), 3,35-3,25 (м, 1 H), 1,10 (д, $J=7$ Гц, 6 H).

[00828] *Стадия 2. 7-Изопропилтиено[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он.* К раствору 2-(2-метилпропаноил)тиофен-3-карбоновой кислоты (650 мг, 3,28 ммоль) в EtOH (8 мл) добавляют гидрат гидразина (32,8 ммоль, 1,63 мл) и смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=71\%$.

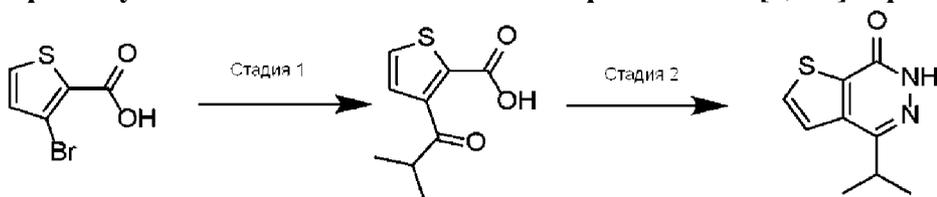
[00829] *Стадия 3. 2-Хлор-7-изопропилтиено[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он.* К раствору 7-изопропил-5H-тиено[2,3-d]пиридазин-4-она (90 мг, 463 мкмоль) в ДМФ (1 мл) добавляют NCS (124 мг, 927 мкмоль) при 25°C и смесь перемешивают в течение 1 ч. Добавляют насыщенный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3_{(\text{водн})}$ раствор (2 мл) и полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин и затем экстрагируют этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (SiO_2 , этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=66\%$.

Промежуточное соединение С32. 2-Бром-7-изопропилфуро[2,3-d]пиридазин-4(5H)-он



[00830] К раствору 7-изопропил-5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С28, 120 мг, 673 мкмоль) в ДМФ (2 мл) при 25°C под N₂ добавляют NBS (240 мг, 1,35 ммоль) и смесь перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного раствора Na₂S₂O_{3(водн)} (2 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×0,5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×0,5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=35%. ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ 12,77 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 1,28 (д, J=7 Гц, 6H).

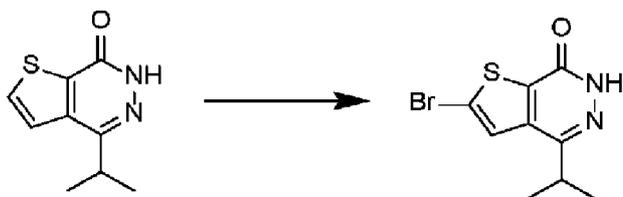
Промежуточное соединение С33. 4-Изопропилтиено[2,3-d]пиридазин-7(6H)-он



[00831] *Стадия 1. 3-Изобутирилтиофен-2-карбоновая кислота.* К перемешиваемому раствору 3-бромтиофен-2-карбоновой кислоты (2,0 г, 9,66 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C под N₂ добавляют n-BuLi (2,5 М, 7,73 мл, 19,3 ммоль) и смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Добавляют раствор N-метокси-N, 2-диметилпропанамида (1,52 г, 11,6 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -78°C и смесь оставляют нагреваться до 25°C, затем перемешивают в течение 1 ч. Смесь доводят до pH=4-5 добавлением 2 М HCl (10 мл) и полученную смесь разбавляют H₂O (5 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=10:1-3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=52%.

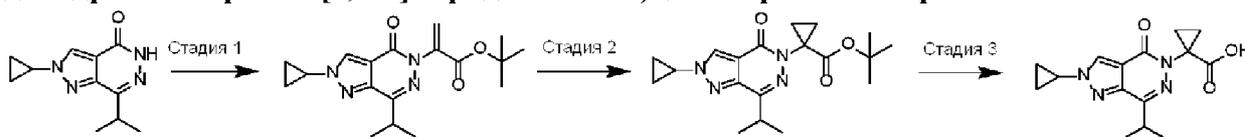
[00832] *Стадия 2. 4-Изопропилтиено[2,3-d]пиридазин-7(6H)-он.* К раствору 3-(2-метилпропаноил)тиофен-2-карбоновой кислоты (0,50 г, 2,52 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляют N₂H₄·H₂O (50,4 ммоль, 2,50 мл) при 25°C, смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Раствор частично концентрируют в вакууме, затем фильтруют и фильтровальную лепешку сушат с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=71%.

Промежуточное соединение С34. 2-Бром-4-изопропилтиено[2,3-d]пиридазин-7(6H)-он



[00833] К перемешиваемому раствору 4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С33, 1,3 г, 6,69 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляют ДАЛ (2 М в ТГФ, 8,37 мл, 16,7 ммоль) при -78°C под азотом и смесь перемешивают в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляют 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлор-этан (965 мкл, 8,03 ммоль) при -78°C и реакцию оставляют нагреваться до 25°C затем перемешивают в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H_2O (15 мл) при 0°C и затем экстрагируют EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (8 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир: Этилацетат=2:1-0:1) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества, $\text{Y}=82\%$.

Промежуточное соединение С35. 1-(2-Циклопропил-7-изопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота.



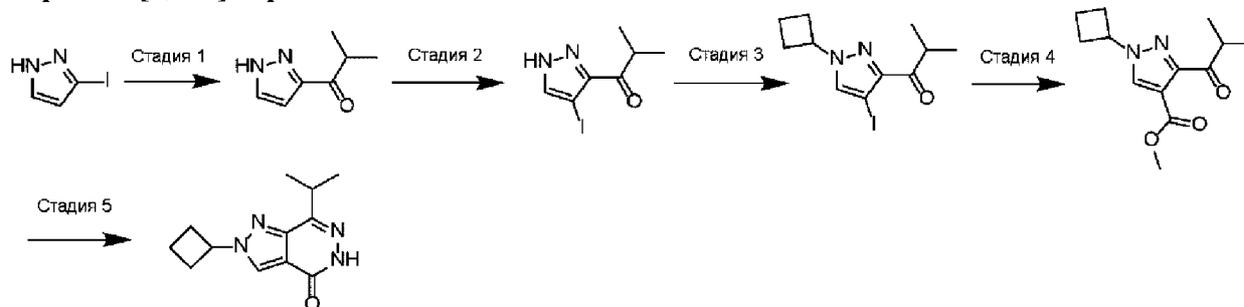
Стадия 1. Трет-бутил-2-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)акрилат. К раствору 2-циклопропил-7-изопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С13, 1,1 г, 5,04 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют PPh_3 (661 мг, 2,52 ммоль) при 0°C и смесь перемешивают в течение 30 мин. Затем добавляют трет-бутилпроп-2-иноат (954 мг, 7,56 ммоль, 1,04 мл) и смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H_2O (15 мл) и экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир: Этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $\text{Y}=69\%$.

[00834] *Стадия 2. Трет-бутил-1-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат.* К раствору йодида триметилсульфония (639 мг, 2,90 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляют NaN (116 мг, 2,90 ммоль, 60% в минеральном масле) при 25°C и смесь перемешивают в течение 30 мин. К смеси добавляют раствор трет-бутил-2-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)проп-2-еноата (500 мг, 1,45 ммоль) в ДМСО (5 мл) при 25°C и смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором

соли (5 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (ТФК) - (В) АЦН]; В: 55-85%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=38\%$.

[00835] Стадия 3. 1-(2-Циклопропил-7-изопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота. Смесь трет-бутил-1-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)циклопропанкарбоксилата (200 мг, 558 мкмоль) и 4 М HCl в EtOAc (2,79 мл) перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, $Y=89\%$.

Промежуточное соединение С36. 2-Циклобутил-7-изопропил-2,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он



[00836] Стадия 1. 2-Метил-1-(1Н-пиразол-3-ил)пропан-1-он. К смеси раствора комплекса $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ в ТГФ (1,3 М, 59,5 мл, 77,4 ммоль) и ТГФ (100 мл) при 0°C под N_2 добавляют N-метокси-N,2-диметил-пропанамид (5,07 г, 38,7 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч затем обрабатывают 3-йод-1Н-пиразол (5,0 г, 25,8 ммоль). Смесь оставляют нагреваться до 25°C затем перемешивают в течение еще 3 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{водн})}$ (100 мл) при 25°C и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

[00837] Стадия 2. 1-(4-Йод-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропан-1-он. К раствору 2-метил-1-(1Н-пиразол-3-ил)пропан-1-он (5,0 г, 36,2 ммоль) в AcOH (60 мл) при 25°C под N_2 добавляют NIS (12,2 г, 54,3 ммоль). Смесь перемешивают в течение 8 ч, затем разбавляют H_2O (60 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=10:1-1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, $Y=62\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,78 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 3,72-3,60 (м, 1H), 1,08 (д, $J=7$ Гц, 6H).

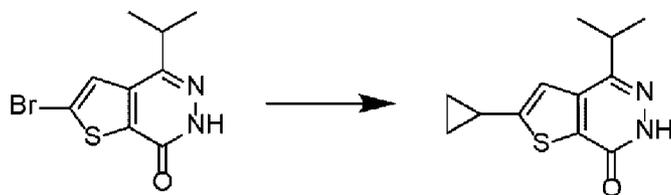
[00838] Стадия 3. 1-(1-Циклобутил-4-йод-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропан-1-он. К смеси 1-(4-йод-1Н-пиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-она (5,9 г, 22,3 ммоль) и K_2CO_3 (4,63 г,

33,5 ммоль) в ДМФ (60 мл) при 25°C добавляют бромциклобутан (33,5 ммоль, 3,16 мл). Смесь перемешивают при 65°C в течение 16 ч, затем реакционную смесь разбавляют H₂O (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=10:1-1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=51%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,21 (с, 1H), 5,20-4,70 (м, 1H), 3,95-3,50 (м, 1H), 2,47-2,31 (м, 4H), 1,84-1,77 (м, 2H), 1,08 (д, J=7 Гц, 6H).

[00839] *Стадия 4. Метил-1-циклобутил-3-изобутирил-1H-тиразол-4-карбоксилат.* К раствору 1-(1-циклобутил-4-йод-пиразол-3-ил)-2-метил-пропан-1-она (1,0 г, 3,14 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют ТЭА (1,31 мл, 9,43 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (230 мг, 314 мкмоль) при 25°C. Смесь продувают вакуумом и повторно заполняют CO три раза, затем перемешивают при 70°C в течение 12 ч под CO. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К неочищенному продукту добавляют H₂O (10 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества, используют как есть.

[00840] *Стадия 5. 2-Циклобутил-7-изопропил-2,5-дигидро-4H-тиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он.* К раствору метил-1-циклобутил-3-(2-метилпропаноил)пиразол-4-карбоксилата (1,6 г, 6,39 ммоль) в EtOH (20 мл) при 25°C под N₂ добавляют N₂H₄·H₂O (6,34 мл, 128 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч затем реакционную смесь охлаждают до 25°C и разбавляют 1 М HCl_(водн) (25 мл). Полученную смесь фильтруют и фильтровальную лепешку сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества, Y=40%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,84 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,54-7,39 (м, 1H), 5,20-4,80 (м, 1H), 3,50-3,10 (м, 1H), 2,58-2,44 (м, 4H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,25 (д, J=7 Гц, 6H).

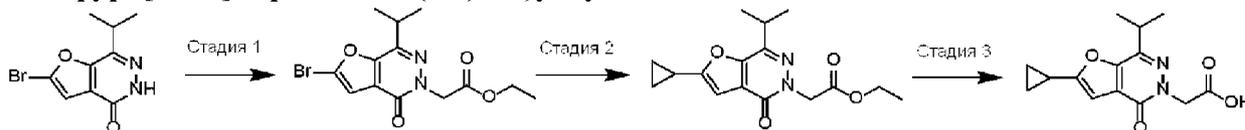
Промежуточное соединение С37. 2-Циклопропил-4-изопропилтиено[2,3-d]пиридазин-7(6H)-он



[00841] К раствору 2-бром-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С34, 600 мг, 2,20 ммоль) в толуоле (6 мл) и H₂O (0,3 мл) при 25°C под N₂ добавляют циклопропилбороновую кислоту (245 мг, 2,86 ммоль), трициклогексилфосфин (62 мг, 220 мкмоль, 10% моль), K₃PO₄ (1,63 г, 7,69 ммоль) и Pd(OAc)₂ (25 мг, 110 мкмоль). Смесь перемешивают при 110°C в течение 2 ч. Реакционную

смесь разбавляют H_2O (10 мл) и затем экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $\text{Y}=39\%$.

Промежуточное соединение С38. 2-(2-Циклопропил-7-изопропил-4-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4H)-ил)уксусная кислота



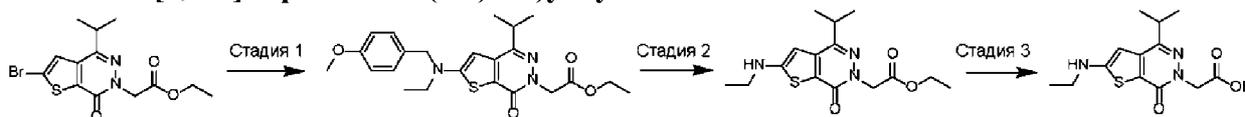
[00842] *Стадия 1. Этил-2-(2-бром-7-изопропил-4-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4H)-ил)ацетат.* К раствору 2-бром-7-изопропил-5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С32, 700 мг, 2,72 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 25°C добавляют K_2CO_3 (1,13 г, 8,17 ммоль) и этил-2-бромацетат (361 мкл, 3,27 ммоль) затем смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7,39 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,15 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,30-3,21 (м, 1H), 1,29 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,20 (т, $J=7$ Гц, 3H).

[00843] *Стадия 2. Этил-2-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4H)-ил)ацетат.* К раствору этил-2-(2-бром-7-изопропил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетата (1,0 г, 2,91 ммоль) в толуоле (20 мл) и H_2O (2 мл) при 25°C добавляют циклопропилбороновую кислоту (375 мг, 4,37 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (33 мг, 146 мкмоль), $\text{P}(\text{Cu})_3$ (83 мг, 291 мкмоль) и K_3PO_4 (2,16 г, 10,2 ммоль) затем смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 25°C , разбавляют H_2O (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=10:1-1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой камеди, $\text{Y}=68\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 6,80 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,14 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,27-3,15 (м, 1H), 2,26-2,14 (м, 1H), 1,29 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,19 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,11-1,04 (м, 2H), 1,00-0,93 (м, 2H).

[00844] *Стадия 3. 2-(2-Циклопропил-7-изопропил-4-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4H)-ил)уксусная кислота.* К раствору этил-2-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетата (150 мг, 493 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H_2O (0,4 мл) 25°C добавляют $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (62 мг, 1,48 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь доводят до $\text{pH} \sim 4$ с 2 М $\text{HCl}_{(\text{водн})}$ и экстрагируют этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с

получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=40\%$.

Промежуточное соединение С39. 2-(2-(Этиламино)-4-изопропил-7-оксотieno[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)уксусная кислота.

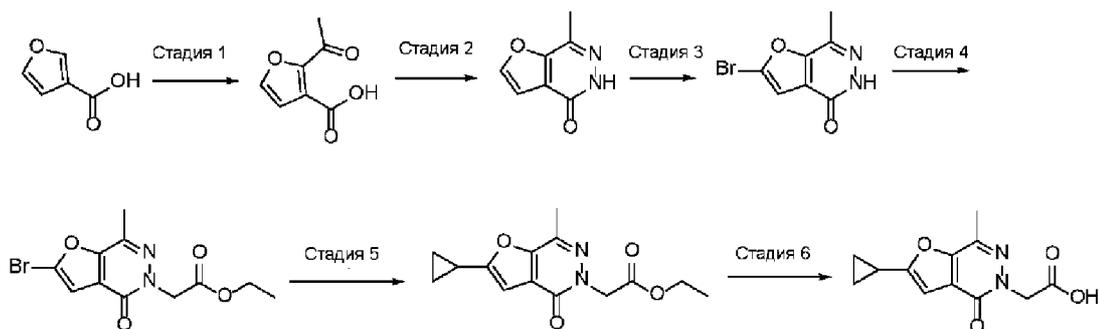


[00845] *Стадия 1. Этил-2-(2-(этил(4-метоксибензил)амино)-4-изопропил-7-оксотieno[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)ацетат.* К раствору этил-2-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (Промежуточное соединение D4, 400 мг, 1,11 ммоль) в диоксане (4 мл) при 25°C добавляют BINAP (69 мг, 111 мкмоль), N-[(4-метоксифенил)метил]этанамин (552 мг, 3,34 ммоль), Pd(OAc)₂ (25,0 мг, 111 мкмоль) и Cs₂CO₃ (544 мг, 1,67 ммоль) затем смесь перемешивают при 105°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат разбавляют H₂O (4 мл) и экстрагируют EtOAc (3×4 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (4 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир:Этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=81\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,26 (д, $J=9$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=9$ Гц, 2H), 6,29 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,20-4,10 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,55-3,45 (м, 2H), 3,23-3,11 (м, 1H), 1,25-1,11 (м, 12H).

[00846] *Стадия 2. Этил-2-(2-(этиламино)-4-изопропил-7-оксотieno[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)ацетат.* Смесь этил-2-[2-[этил-[(4-метоксифенил)метил]амино]-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (200 мг, 451 мкмоль) и ТФК (2 мл) перемешивают при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=86\%$.

[00847] *Стадия 3. 2-(2-(этиламино)-4-изопропил-7-оксотieno[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)уксусная кислота.* К смеси этил-2-[2-(этиламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (250 мг, 773 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (1 мл) при 25°C добавляют LiOH·H₂O (65 мг, 1,55 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (3 мл) и экстрагируют EtOAc (3×3 мл). Затем водную фазу доводят до pH=4~5 водным раствором 2N HCl, и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×3 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=88\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,65 (ш, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,70 (с, 2H), 3,35-3,02 (м, 3H), 1,24-1,17 (м, 9H).

Промежуточное соединение D1. 2-{2-Циклопропил-7-метил-4-оксо-4H,5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил}уксусная кислота



[00848] *Стадия 1. 2-Ацетилфуран-3-карбоновая кислота.* К раствору фуран-3-карбоновой кислоты (25 г, 223 ммоль, 1 экв) в ТГФ (200 мл) добавляют ДАЛ (2 М в ТГФ, 223 мл) при -78°C под N_2 . Смесь перемешивают при -78°C под N_2 в течение 0,5 ч. В полученный раствор добавляют N-метокси-N-метил-ацетамид (35,57 мл, 335 ммоль). Полученную смесь перемешивают при -78°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным NH_4Cl (200 мл) и доводят до $\text{pH} \sim 5$ с применением 2М HCl . Смесь экстрагируют EtOAc (5×200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×200 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (10-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. $\text{Y}=23\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 13,47 (с, 1H), 8,03 (д, $J=2$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=2$ Гц, 1H), 2,55 (с, 3H).

[00849] *Стадия 2. 7-Метил-5H-фууро[2,3-d]пиридазин-4-он.* К раствору 2-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты (8,0 г, 51,9 ммоль) в n-BuOH (100 мл) добавляют $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50,5 мл, 1,04 моль) и TsOH (17,9 г, 104 ммоль) при 25°C . Смесь перемешивают при 140°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выпавшее в осадок твердое вещество собирают и сушат с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $\text{Y}=58\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 12,63 (шс, 1H), 8,20 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=2$ Гц, 1H), 2,44 (с, 3H).

[00850] *Стадия 3. 2-Бром-7-метил-5H-фууро[2,3-d]пиридазин-4-он.* К раствору 7-метил-5H-фууро[2,3-d]пиридазин-4-она (4,3 г, 28,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют n-BuLi (2,5 М в n-гексане, 22,9 мл, 45,8 ммоль) при -78°C под N_2 . Смесь перемешивают при -78°C под N_2 в течение 0,5 ч. К раствору добавляют 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтан (3,44 мл, 28,6 ммоль). Полученную смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H_2O (30 мл) при 0°C и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (100% этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. $\text{Y}=12\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 12,74 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 2,42 (с, 3H).

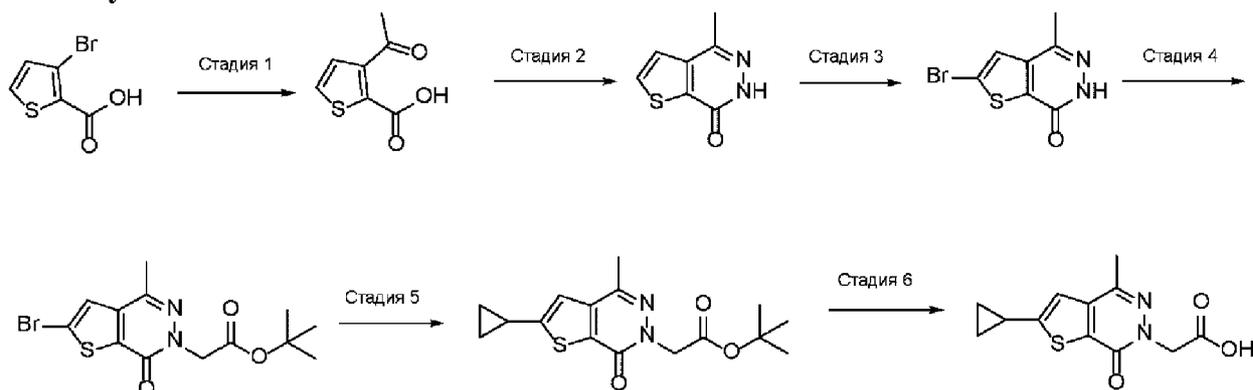
[00851] *Стадия 4. Этил-2-(2-бром-7-метил-4-оксо-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетат.* К раствору 2-бром-7-метил-5H-фууро[2,3-d]пиридазин-4-она (800 мг, 3,49 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют K_2CO_3 (1,45 г, 10,5 ммоль) и этил-2-бромацетат (444 мкл,

4,02 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (20 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=количественный. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,40 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,15 (кв, *J*=7 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,20 (т, *J*=7 Гц, 3H).

[00852] *Стадия 5. Этил-2-(2-циклопропил-7-метил-4-оксо-фуоро[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)ацетат.* К раствору этил-2-(2-бром-7-метил-4-оксо-фуоро[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)ацетата (1,1 г, 3,49 ммоль) в толуоле (20 мл) и H₂O (2 мл) добавляют циклопропилбороновую кислоту (450 мг, 5,24 ммоль), Pd(OAc)₂ (39 мг, 175 мкмоль, 0,05 экв), P(Cy)₃ (98 мг, 349 мкмоль) и K₃PO₄ (2,59 г, 12,2 ммоль) при 25°C под N₂. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (10-50% EtOAc в петролейном эфире) до указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=45%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,80 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,14 (кв, *J*=7 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,22-2,14 (м, 1H), 1,19 (т, *J*=7 Гц, 3H), 1,10-1,04 (м, 2H), 0,99-0,93 (м, 2H).

[00853] *Стадия 6. 2-(2-Циклопропил-7-метил-4-оксо-фуоро[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)уксусную кислоту.* К раствору этил-2-(2-циклопропил-7-метил-4-оксо-фуоро[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)ацетата (430 мг, 1,56 ммоль) в ТГФ (10 мл) и H₂O (2,5 мл) добавляют LiOH·H₂O (196 мг, 4,67 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. pH доводят до ~5 с применением 2 М HCl и смесь экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=количественный. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,97 (шс, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,10-1,02 (м, 2H), 0,99-0,91 (м, 2H).

Промежуточное соединение D2.
2-{2-Циклопропил-4-метил-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил}уксусную кислоту



[00854] *Стадия 1. 3-Ацетилтиофен-2-карбоновая кислота.* К раствору 3-бромтиофен-2-карбоновой кислоты (20 г, 96,6 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляют *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 116 мл, 290 ммоль) при -78°C под азотом. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. В полученный раствор добавляют *N*-метокси-*N*-метил-ацетамид (12,32 мл, 116 ммоль). Смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) при 0°C , затем полученную смесь доводят до pH ~ 2 с 1 М HCl и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. $Y=52\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 13,17 (шс, 1H), 7,94-7,79 (м, 1H), 7,79-7,68 (м, 1H), 2,50 (с, 3H).

[00855] *Стадия 2. 4-Метил-6H-тиено [2,3-d]пиридазин-7-он.* К раствору 3-ацетилтиофен-2-карбоновой кислоты (16,5 г, 97,0 ммоль) в EtOH (165 мл) добавляют $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (96,2 мл, 1,94 моль) при 25°C . Реакционную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и твердое вещество сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=56\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 12,56 (шс, 1H), 8,23 (д, $J=5$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=5$ Гц, 1H), 2,50 (с, 3H).

[00856] *Стадия 3. 2-Бром-4-метил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-он.* К раствору 4-метил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (3,8 г, 22,9 ммоль) в ТГФ (55 мл) добавляют *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 18,3 мл, 36,6 ммоль) при -78°C . РС перемешивают при -78°C в течение 1 ч, затем обрабатывают 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрафторэтаном (17,8 г, 68,6 ммоль). Полученный раствор перемешивают при -78°C в течение еще 2 ч под N_2 . Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (20 мл) при 0°C , и затем полученную смесь разбавляют H_2O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , 1:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=32\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 12,78 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 2,45 (с, 3H).

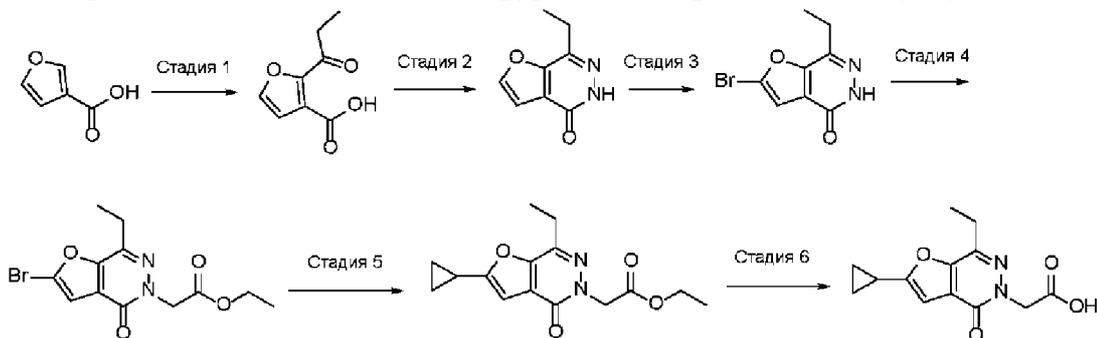
[00857] *Стадия 4. Трет-бутил-2-(2-бром-4-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетат.* К смеси 2-бром-4-метил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (650 мг, 2,65 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,59 г, 7,96 ммоль) в ДМФ (6,5 мл) добавляют трет-бутил-2-бромацетат (588 мкл, 3,98 ммоль) при 25°C . Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (7 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×7 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (7 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (25% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=63\%$.

[00858] *Стадия 5. Трет-бутил-2-(2-циклопропил-4-метил-7-оксо-тиено[2,3-*

*d]*пиридазин-6-ил)ацетат. К раствору трет-бутил-2-(2-бром-4-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (470 мг, 1,31 ммоль) в толуоле (5 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляют Pd(OAc)₂ (14,7 мг, 65,4 мкмоль), K₃PO₄ (972 мг, 4,58 ммоль), P(Cu)₃ (42,4 мкл, 131 мкмоль) и циклопропилбороновую кислоту (112 мг, 1,31 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (5 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=72%.

[00859] *Стадия 6. 2-(2-Циклопропил-4-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)уксусная кислота.* К раствору трет-бутил-2-(2-циклопропил-4-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (260 мг, 811 мкмоль) в ДХМ (2,6 мл) добавляют ТФК (541 мкл, 7,30 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=98%.

Промежуточное соединение **D3.**
2-{2-Циклопропил-7-этил-4-оксо-4Н,5Н-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил}уксусная кислота



[00860] *Стадия 1. 2-Пропаноилфуран-3-карбоновая кислота.* К раствору фуран-3-карбоновой кислоты (5,0 г, 44,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют по каплям ДАЛ (2 М в ТГФ, 44,6 мл, 89,2 ммоль) при -78°C. Полученный раствор перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч, затем обрабатывают N-метокси-N-метил-пропанамидом (7,84 г, 66,9 ммоль). Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч под N₂. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл) и полученную смесь доводят до рН ~5 с водным 2 М HCl. Смесь экстрагируют EtOAc (5×70 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×70 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (10-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=41%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,45 (с, 1H), 8,01 (д, J=2 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2 Гц, 1H), 3,00 (кв, J=8 Гц, 2H), 1,06 (т, J=8 Гц, 3H).

[00861] *Стадия 2. 7-этил-5Н-фууро[2,3-d]пиридазин-4-он.* К раствору 2-

пропаноилфуран-3-карбоновой кислоты (3,0 г, 17,8 ммоль) в *n*-BuOH (30 мл) добавляют TsOH (6,14 г, 35,7 ммоль) и N₂H₄·H₂O (17,70 мл, 357 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 12 ч под N₂. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, фильтровальную лепешку сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=55%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,65 (с, 1H), 8,20 (д, *J*=2 Гц, 1H), 7,12 (д, *J*=2 Гц, 1H), 2,85 (кв, *J*=8 Гц, 2H), 1,26 (т, *J*=8 Гц, 3H).

[00862] *Стадия 3. 2-бром-7-этил-5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-4-он.* К раствору 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтана (1,46 мл, 12,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют *n*-BuLi (2,5 М в *n*-гексане, 6,1 мл, 15,3 ммоль) при -78°C и раствор перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. В полученный раствор добавляют 7-этил-5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-4-он (1,0 г, 6,09 ммоль) при -78°C, затем раствор перемешивают при 25°C в течение 1 ч под N₂. Смесь гасят добавлением насыщенного водного NH₄Cl (10 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80×30 мм 3 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl) - АЦН]; В: 20-40%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=14%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,76 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 2,81 (кв, *J*=8 Гц, 2H), 1,24 (т, *J*=8 Гц, 3H).

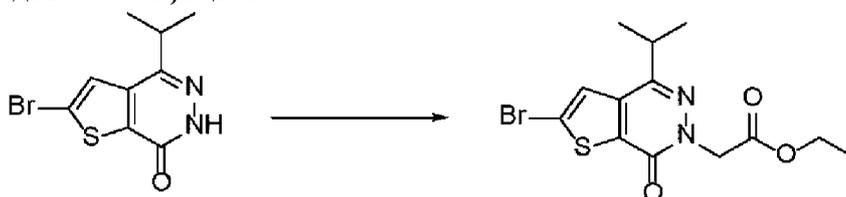
[00863] *Стадия 4. Этил-2-(2-бром-7-этил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетат.* К раствору 2-бром-7-этил-5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-4-она (200 мг, 0,82 ммоль) в ДМФ (1,6 мл) добавляют этил-2-бромацетат (100 мкл, 0,91 ммоль) и Cs₂CO₃ (804 мг, 2,47 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч под N₂. Смесь разбавляют H₂O (2 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×6 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=81%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,39 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,16-4,13 (м, 2H), 2,83 (кв, *J*=8 Гц, 2H), 1,24-1,20 (м, 6H).

[00864] *Стадия 5. Этил-2-(2-циклопропил-7-этил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетат.* К раствору циклопропилбороновой кислоты (69 мг, 0,80 ммоль) в толуоле (4 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляют этил-2-(2-бром-7-этил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетат (0,22 г, 0,67 ммоль), K₃PO₄ (497 мг, 2,34 ммоль), P(Cy)₃ (21,7 мкл, 67 мкмоль) и Pd(OAc)₂ (7,5 мг, 33,4 мкмоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под N₂. Реакционную смесь разбавляют H₂O (4 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×4 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (4 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, 1:5 EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=41%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,80 (с, 1H), 4,91-4,82 (м, 2H), 4,14 (кв, *J*=8 Гц, 2H), 2,89-

2,75 (м, 2H), 2,25-2,12 (м, 1H), 1,30-1,15 (м, 6H), 1,10-1,04 (м, 2H), 1,00-0,93 (м, 2H).

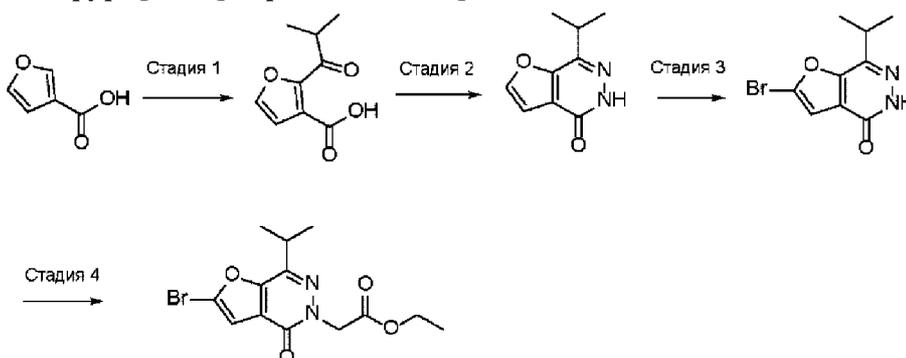
[00865] *Стадия 6.* 2-(2-Циклопропил-7-этил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)уксусную кислоту. К раствору этил-2-(2-циклопропил-7-этил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетата (80 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (0,8 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляют LiOH·H₂O (34,7 мг, 0,83 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют H₂O (1 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Водный слой доводят до pH ~5 с 2 М HCl и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=61%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,98 (шс, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 2,82 (кв, *J*=8 Гц, 2H), 2,22-2,14 (м, 1H), 1,24 (т, *J*=8 Гц, 3H), 1,09-1,04 (м, 2H), 0,98-0,92 (м, 2H).

Промежуточное соединение D4. Этил-2-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетат



[00866] К смеси 2-бром-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение C19, 1,0 г, 3,66 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,58 г, 11,0 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют этил-2-бромацетат (526 мкл, 4,76 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до кт, разбавляют H₂O (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (25% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=76%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,00 (с, 1 H), 4,91 (с, 2 H), 4,25-4,10 (м, 2 H), 3,35-3,32 (м, 1 H), 1,23 (д, *J*=7 Гц, 6 H), 1,25-1,15 (м, 3 H).

Промежуточное соединение D5. Этил-2-[2-бром-4-оксо-7-(пропан-2-ил)-4H,5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил]ацетат



[00867] *Стадия 1. 2-(2-Метилпропаноил)фуран-3-карбоновая кислота.* К раствору фуран-3-карбоновой кислоты (3,0 г, 26,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78°C добавляют ДАЛ (2 М в ТГФ, 26,8 мл, 53,6 ммоль) и раствор перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. РС обрабатывают N-метокси-N,2-диметил-пропанамидом (5,27 г, 40,2 ммоль) при -78°C и смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Смесь гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (5×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=92\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7,79 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8$ Гц, 1H), 3,65-3,49 (м, 1H), 1,65-0,96 (м, 6H).

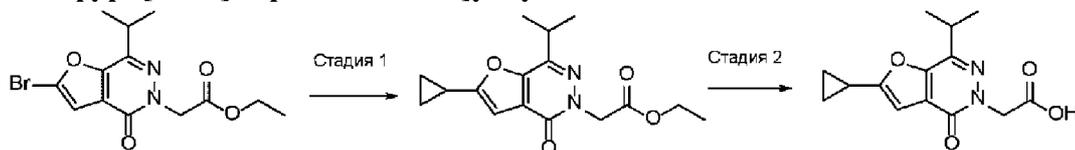
[00868] *Стадия 2. 7-изопропил-5H-фуро[2,3-d]пиридазин-4-он.* К раствору 2-(2-метилпропаноил)фуран-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 11,0 ммоль) в n-BuOH (30 мл) при 25°C добавляют $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10,9 мл, 220 ммоль) и TsOH (3,78 г, 22,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г) в виде желтого твердого вещества, используют как есть.

[00869] *Стадия 3. 2-Бром-7-изопропил-5H-фуро[2,3-d]пиридазин-4-он.* К раствору 7-изопропил-5H-фуро[2,3-d]пиридазин-4-она (800 мг, 4,49 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C добавляют n-BuLi (2,5 М в ТГФ, 3,59 мл, 7,18 ммоль). Раствор перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч, затем обрабатывают 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтаном (647 мкл, 5,39 ммоль). Раствор перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и гасят добавлением H_2O (10 мл). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (10-50% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. $Y=24\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7,32 (с, 1H), 3,27-3,18 (м, 1H), 1,27 (д, $J=7$ Гц, 6H).

[00870] *Стадия 4. Этил-2-[2-бром-4-оксо-7-(пропан-2-ил)-4H,5H-фуро[2,3-d]пиридазин-5-ил]ацетат.* К раствору 2-бром-7-изопропил-5H-фуро[2,3-d]пиридазин-4-она (700 мг, 2,72 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 25°C добавляют K_2CO_3 (1,13 г, 8,17 ммоль) и этил-2-бромацетат (361 мкл, 3,27 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при

пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г) в виде желтого масла, используют как есть. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,39 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,15 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,30-3,21 (м, 1H), 1,29 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,20 (т, $J=7$ Гц, 3H).

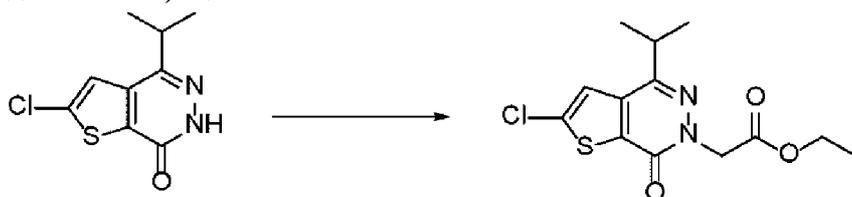
Промежуточное соединение D6. 2-[2-Циклопропил-4-оксо-7-(пропан-2-ил)-4H,5H-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил]уксусная кислота



[00871] *Стадия 1. Этил-2-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксо-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетат.* К раствору этил-2-(2-бром-7-изопропил-4-оксо-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетата (Промежуточное соединение D5, 1,0 г, 2,91 ммоль) в толуоле (20 мл) и H_2O (2 мл) при 25°C добавляют циклопропилбороновую кислоту (375 мг, 4,37 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (33 мг, 0,15 ммоль), $\text{P}(\text{Cy})_3$ (94 мкл, 0,29 ммоль) и K_3PO_4 (2,16 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (20 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (10-50% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой камеди. $Y=68\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,80 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,14 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,27-3,15 (м, 1H), 2,26-2,14 (м, 1H), 1,29 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,19 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,11-1,04 (м, 2H), 1,00-0,93 (м, 2H).

[00872] *Стадия 2. 2-[2-Циклопропил-4-оксо-7-(пропан-2-ил)-4H,5H-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил]уксусная кислота.* К раствору этил-2-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксо-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетата (150 мг, 0,49 ммоль) в ТГФ (2 мл) и H_2O (0,4 мл) при 25°C добавляют $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (62 мг, 1,48 ммоль) и раствор перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь доводят до pH ~ 4 с 2M HCl и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=40\%$.

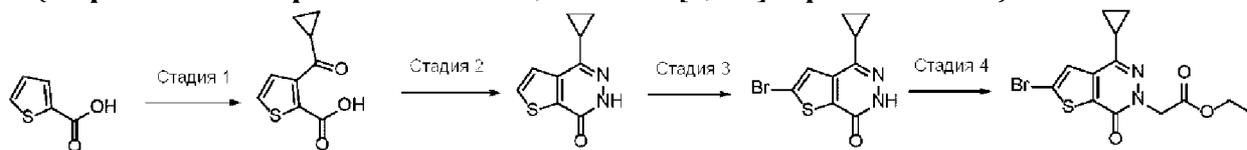
Промежуточное соединение D7. Этил-2-(2-хлор-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетат



[00873] Получают по методике, аналогичной получению Промежуточного соединения D4 с применением Промежуточного соединения C9 и этилбромацетата с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=81\%$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,91 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,16 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,39-3,33 (м, 1H), 1,24 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,20 (т, $J=7$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение D8. Этил-2-{2-бром-4-циклопропил-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}ацетат



[00874] *Стадия 1. 3-(циклопропанкарбонил)тиофен-2-карбоновая кислота.* К раствору тиофен-2-карбоновой кислоты (30 г, 234 ммоль) в ТГФ (300 мл) при -78°C под N_2 добавляют по каплям $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в гексане, 187 мл, 468 ммоль). Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч, затем обрабатывают по каплям N -метокси- N метил-циклопропан карбоксамидом (39,3 г, 304 ммоль). РС перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенный водный NH_4Cl (300 мл) при 25°C . Полученную смесь экстрагируют дихлорметаном (3×300 мл). Водную фазу подкисляют до $\text{pH} \sim 3$ с 2 М HCl и разбавляют H_2O (300 мл). Эту смесь экстрагируют дихлорметан (3×300 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=37\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,80 (шс, 1H), 7,87 (д, $J=5$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=5$ Гц, 1H), 2,5. - 2,40 (м, 1H), 1,10-1,00 (м, 4H).

[00875] *Стадия 2. 4-Циклопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-он.* К раствору 3-(циклопропанкарбонил)тиофен-2-карбоновой кислоты (13 г, 66,3 ммоль) в EtOH (130 мл) добавляют $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (65,7 мл, 1,33 моль). Смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником под N_2 в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления EtOH. Остаток разбавляют H_2O (130 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×130 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (130 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=79\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,26 (д, $J=5$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=5$ Гц, 1H), 2,44-2,34 (м, 1H), 1,01-0,90 (м, 4H).

[00876] *Стадия 3. 2-Бром-4-циклопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-он.* К раствору 4-циклопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (5,0 г, 26,0 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78°C добавляют ДАЛ (2 М в ТГФ, 32,5 мл, 65 ммоль). РС перемешивают при -78°C под азотом в течение 0,5 ч, затем обрабатывают 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлор-этан (3,75 мл, 31,2 ммоль). Раствор перемешивают при 25°C под N_2 в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенный водный NH_4Cl (50 мл). Реакционную смесь разбавляют H_2O (50 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток

очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 250×70 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 27-50%, 20 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=30%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,86-12,57 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 2,39-2,29 (м, 1H), 1,01-0,85 (м, 4H).

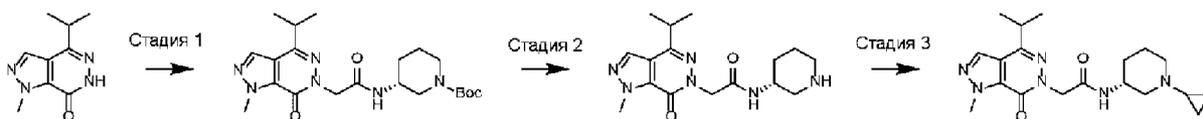
[00877] Стадия 4. *Этил-2-{2-бром-4-циклопропил-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}ацетат*. К раствору 2-бром-4-циклопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (650 мг, 2,40 ммоль) в ДМФ (6,5 мл) при 25°C под N₂ добавляют Cs₂CO₃ (2,34 г, 7,19 ммоль) и этил-2-бромацетат (345 мкл, 3,12 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под N₂. Реакционную смесь разбавляют H₂O (6,5 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×6,5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (6,5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (50% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=91%.



[00878] Стадия 1. *3-Пропаноилтиофен-2-карбоновая кислота*. К раствору 3-бромтиофен-2-карбоновой кислоты (50 г, 241 ммоль) в ТГФ (500 мл) при -78°C добавляют n-BuLi (2,5 М в гексане, 241 мл, 241 ммоль). Смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин, затем обрабатывают N-метокси-N-метил-пропанамидом (34,0 г, 290 ммоль). Смесь перемешивают при -78°C в течение 6 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного водного NH₄Cl (500 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×500 мл). Водную фазу доводят до pH ~2 с 2 М HCl и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×500 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (500 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (0-50% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=67%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО - *d*₆) δ 13,52 (шс, 1H), 7,88 (д, J=5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=5 Гц, 1H), 2,83 (кв, J=8 Гц, 2H), 1,05 (т, J=8 Гц, 3H).

[00879] Стадии 2, 3 и 4 аналогичны Промежуточному соединению D8 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО - *d*₆) δ 7,95 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,15 (кв, J=8 Гц, 2H), 2,88 (кв, J=8 Гц, 2H), 1,23-1,18 (м, 6H).

Соединение 1. N-[(3R)-1-Циклопропил-3-пиперидил]-2-(4-изопропил-1-метил-7-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-6-ил)ацетамид

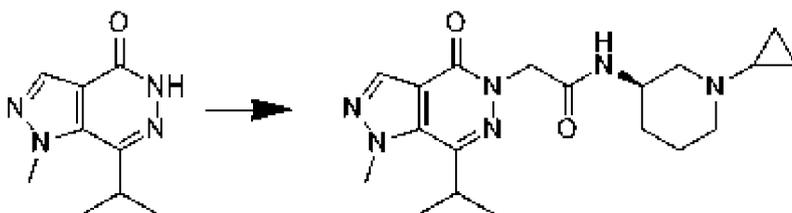


[00880] *Стадия 1. Трет-бутил-(3R)-3-[[2-(4-изопропил-1-метил-7-оксо-тиразоло[3,4-d]пиридазин-6-ил)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат.* К раствору 4-изопропил-1-метил-6H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С1, 210 мг, 1,09 ммоль) в ДМФ (2,1 мл) при 25°C добавляют Cs₂CO₃ (1,07 г, 3,28 ммоль) и *трет*-бутил-(3R)-3-[(2-хлорацетил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение В1, 453 мг, 1,64 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч. РС концентрируют при пониженном давлении, разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Очистка FCC (SiO₂, 2-5% EtOAc в петролейном эфире) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. Y=85%. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,27 (с, 1H), 8,03 (д, *J*=8 Гц, 1H), 4,76-4,59 (м, 2H), 4,27 (с, 3H), 3,59- 3,51 (м, 3H), 3,21-3,13 (м, 1H), 3,01 -2,70 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 1H), 1,71 -1,62 (м, 1H), 1,43-1,33 (м, 1H), 1,27 (д, *J*=7 Гц, 6H).

[00881] *Стадия 2. 2-(4-Изопропил-1-метил-7-оксо-тиразоло[3,4-d]пиридазин-6-ил)-N- [(3R)-3-пиперидилацетамид гидрохлорид.* Раствор трет-бутил-(3R)-3-[[2-(4-изопропил-1-метил-7-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-6-ил)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 925 мкмоль) в 4М HCl в EtOAc (4 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (количественный), которое используют без очистки. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,36-9,05 (м, 2H), 8,43 (д, *J*=8 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,27 (с, 3H), 3,99-3,91 (м, 1H), 3,22-3,06 (м, 3H), 2,91-2,66 (м, 2H), 1,88-1,76 (м, 2H), 1,70-1,67 (м, 1H), 1,55-1,42 (м, 1H), 1,28 (д, *J*=7 Гц, 6H).

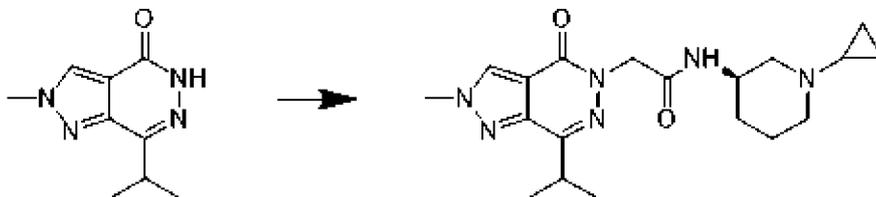
[00882] *Стадия 3. N-[(3R)-1-Циклопропил-3-пиперидил]-2-(4-изопропил-1-метил-7-оксо-тиразоло[3,4-d]пиридазин-6-ил)ацетамид.* К раствору 2-(4-изопропил-1-метил-7-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-6-ил)-N-[(3R)-3-пиперидил]ацетамида гидрохлорида (150 мг, 370 мкмоль) в MeOH (1,5 мл) при 25°C добавляют (1-этоксициклопропокси)-триметил-силан (409 мкл, 2,04 ммоль), NaBH₃CN (93,0 мг, 1,48 ммоль) и AcOH (16,9 мкл, 296 мкмоль) под N₂. Смесь перемешивают при 45°C в течение 12 ч. Продукт собирают фильтрацией и сушат в вакууме. Твердое вещество растирают с водой (3 мл) и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=33%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,27 (с, 1H), 7,84 (д, *J*=8 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,27 (с, 3H), 3,74-3,52 (м, 1H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, 1H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,73-1,54 (м, 3H), 1,46-1,32 (м, 1H), 1,28 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,25-1,10 (м, 1H), 0,39-0,37 (м, 2H), 0,27-0,17 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): *m/z*: [M+H]⁺=373,2.

Соединение 2. N-[(3R)-1-Циклопропил-3-пиперидил]-2-(7-изопропил-1-метил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)ацетамид



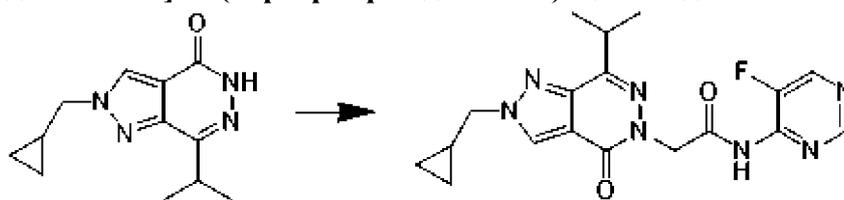
[00883] К смеси 7-изопропил-1-метил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С2, 100 мг, 0,52 ммоль) и Cs_2CO_3 (339 мг, 1,04 ммоль) в ДМФ (1 мл) при 25°C добавляют 2-хлор-N-[(3R)-1-циклопропил-3-пиперидил]ацетамид (Промежуточное соединение А2, 16,9 мкл, 1,04 ммоль). РС перемешивают при 60°C в течение 12 ч, разбавляют водой (1 мл) и экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×1 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка Преп ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini NX- C_{18} (75 \times 30 мм, 3 мкм); подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - АЦН]; В: 13-43%, 10 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=41\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,20 (с, 1H), 7,83 (д, $J=8$ Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,25 (с, 3H), 3,64-3,59 (м, 1H), 3,59-3,56 (м, 1H), 2,83 (д, $J=8$ Гц, 1H), 2,69-2,66 (м, 1H), 2,18 (т, $J=10$ Гц, 1H), 2,04 (т, $J=10$ Гц, 1H), 1,67-1,61 (м, 1H), 1,60-1,55 (м, 2H), 1,43-1,33 (м, 1H), 1,27 (д, $J=6$ Гц, 6H), 1,22-1,09 (м, 1H), 0,40-0,35 (м, 2H), 0,26-0,18 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=373,3$.

Соединение 3. N-[(3R)-1-Циклопропил-3- пиперидил]-2-(7-изопропил-2-метил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)ацетамид

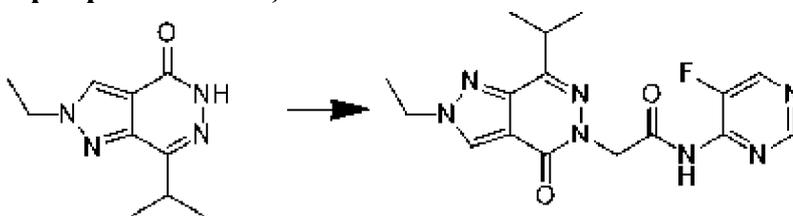


[00884] К смеси 7-изопропил-2-метил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С3, 100 мг, 0,52 ммоль) и Cs_2CO_3 (339 мг, 1,04 ммоль) в ДМФ (1 мл) при 25°C добавляют 2-хлор-N-[(3R)-1-циклопропил-3-пиперидил]ацетамид (Промежуточное соединение А2, 16,9 мг, 0,78 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. РС разбавляют водой (1 мл) и экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×1 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка Преп ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge ВЕН C_{18} , 100 \times 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - АЦН]; В: 23-53%, 10 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=14\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,66 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,75-3,50 (м, 1H), 3,28-3,23 (м, 1H), 2,88-2,70 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 1H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,75-1,50 (м, 4H), 1,49-1,40 (м, 1H), 1,31 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,25-1,16 (м, 1H), 0,50-0,35 (м, 2H), 0,30-0,15 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=373,3$.

Соединение 4. 2-[2-(Циклопропилметил)-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-

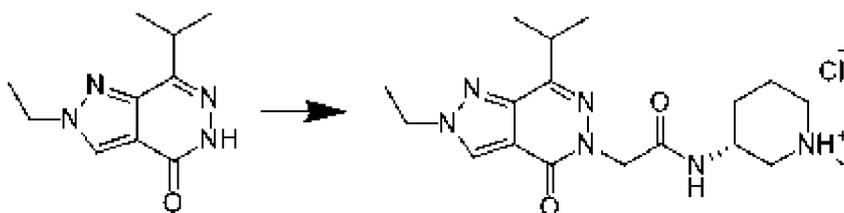
d]пиридазин-5-ил]-N-(5-фторпиримидин-4-ил)ацетамид

[00885] К раствору 2-(циклопропилметил)-7-изопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С4, 30 мг, 129 мкмоль) в ДМФ (1 мл) добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 258 мкл, 0,258 ммоль) при 0°C и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Раствор 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-4-ил)ацетамид (Промежуточное соединение В1, 36,7 мг, 194 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляют при 0°C и полученную смесь перемешивают при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасят водным насыщенным раствором NH₄Cl (1 мл), фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С₁₈, 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 15-40%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. У=47%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,06 (с, 1Н), 8,82-8,79 (м, 2Н), 8,78 (с, 1Н), 5,04 (с, 2Н), 4,27 (д, *J*=7 Гц, 2Н), 3,38-3,28 (м, 1Н), 1,41-1,36 (м, 1Н), 1,33 (д, *J*=7 Гц, 6Н), 0,61-0,54 (м, 2Н), 0,49-0,43 (м, 2Н). ЖХ-МС (ИЭР): *m/z*: [M+H]⁺=386,2.

Соединение 5. 2-(2-Этил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(5-фторпиримидин-4-ил) ацетамид

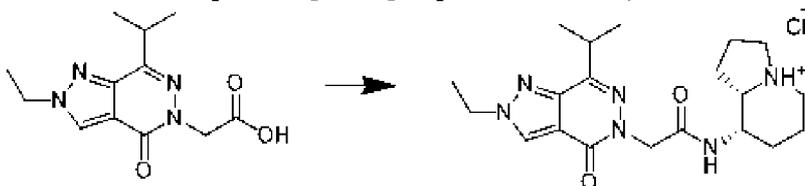
[00886] К раствору 2-этил-7-изопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С5, 200 мг, 0,97 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 1,94 мл, 1,94 ммоль) при 0°C, смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. К смеси добавляют раствор 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-4-ил)ацетамида (Промежуточное соединение В1, 276 мг, 1,45 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивают при 30°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным NH₄Cl (1 мл), фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80×30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl) - АЦН]; В: 5-30%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. У=30%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,09 (с, 1Н), 8,81 (д, *J*=2 Гц, 1Н), 8,80 (д, *J*=2 Гц, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 5,03 (с, 2Н), 4,43 (кв, *J*=7 Гц, 2Н), 3,33-3,24 (м, 1Н), 1,49 (т, *J*=7 Гц, 3Н), 1,32 (д, *J*=7 Гц, 6Н). ЖХ-МС (ИЭР): *m/z*: [M+H]⁺=360,1.

Соединение 6. 2-(2-Этил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]ацетамид.



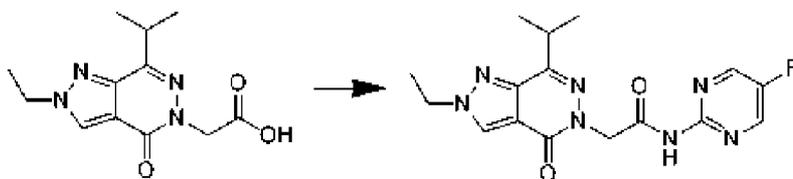
[00887] Смесь 2-хлор-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]ацетамида (Промежуточное соединение А3, 97,1 мг, 509 мкмоль), Cs₂CO₃ (442 мг, 1,36 ммоль) и 2-этил-7-изопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С5, 70 мг, 339 мкмоль) в ДМФ (1 мл) перемешивают при 60°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (1 мл) и экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C₁₈, 75×30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В: 1-25%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=25%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,57-10,36 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68-8,26 (м, 1H), 4,69-4,56 (м, 2H), 4,47-4,38 (м, 2H), 4,05-3,96 (м, 1H), 3,40-3,08 (м, 3H), 2,90-2,70 (м, 4H), 2,70-2,58 (м, 1H), 1,92-1,61 (м, 3H), 1,48 (т, *J*=7 Гц, 3H), 1,44-1,34 (м, 1H), 1,31 (д, *J*=7 Гц, 6H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=361,2.

Соединение 7. N-[Цис-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-8-ил]-2-(2-этил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил) ацетамид гидрохлорид.



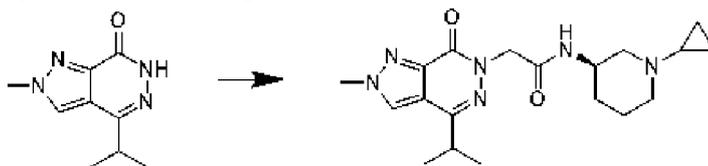
[00888] К раствору 2-(2-этил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)уксусной кислоты (Промежуточное соединение С6, 60 мг, 227 мкмоль) в ДМФ (1 мл) добавляют ГАТУ (86,3 мг, 227 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин. Цис-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-8-амин гидрохлорид (40,1 мг, 227 мкмоль) и ДИПЭА (119 мкл, 681 мкмоль) добавляют при 0°C. РС перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (1 мл) и экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка Преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C₁₈, 80×30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl) - АЦН]; В: 1-30%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=31%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,50-10,39 (м, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,28-8,16 (м, 1H), 4,64-4,60 (м, 2H), 4,45-4,39 (м, 2H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,56-3,33 (м, 2H), 3,31-3,21 (м, 1H), 3,14-2,90 (м, 2H), 2,89-2,73 (м, 1H), 2,17-2,07 (м, 1H), 1,94-1,81 (м, 4H), 1,80-1,58 (м, 2H), 1,51-1,40 (м, 4H), 1,30 (д, *J*=7 Гц, 6H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=387,2.

Соединение 8. 2-(2-Этил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид.



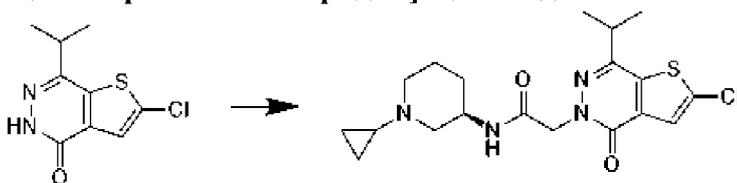
[00889] К раствору 5-фторпиримидин-2-амина (Промежуточное соединение В2, 257 мг, 2,27 ммоль) в АЦН (5 мл) добавляют 2-(2-этил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)уксусную кислоту (Промежуточное соединение С6, 400 мг, 1,51 ммоль), СОМУ (843 мг, 1,97 ммоль) и N-метилморфолин (166 мкл, 1,51 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 50°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄НСО₃) - АЦН]; В: 10-50%, 10 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=50%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,03 (с, 1H), 8,81-8,73 (м, 3H), 5,01 (с, 2H), 4,43 (кв, J=8 Гц, 2H), 3,30-3,25 (м, 1H), 1,49 (т, J=8 Гц, 3H), 1,32 (д, J=7 Гц, 6H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=360,2.

Соединение 9. N-[(3R)-1-Циклопропил-3-пиперидил]-2-(4-изопропил-2-метил-7-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-6-ил)ацетамид



[00890] К раствору 4-изопропил-2-метил-6H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С7, 150 мг, 780 мкмоль) в ДМФ (3 мл) добавляют 2-хлор-N-[(3R)-1-циклопропил-3-пиперидил]ацетамид (Промежуточное соединение А2, 338 мг, 1,56 ммоль) и Cs₂CO₃ (509 мг, 1,56 ммоль) при 25°C. РС перемешивают при 50°C в течение 17 ч под N₂, затем фильтруют и фильтрат концентрируют. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18, 150×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄НСО₃) - АЦН]; В: 15-45%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=18%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,67 (с, 1H), 7,79 (д, J=8 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,14 (с, 3H), 3,71-3,57 (м, 1H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,82 (д, J=9 Гц, 1H), 2,72-2,61 (м, 1H), 2,18 (т, J=9 Гц, 1H), 2,04 (т, J=9 Гц, 1H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,61-1,54 (м, 2H), 1,44-1,31 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 7H), 0,41-0,34 (м, 2H), 0,26-0,16 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=373,1.

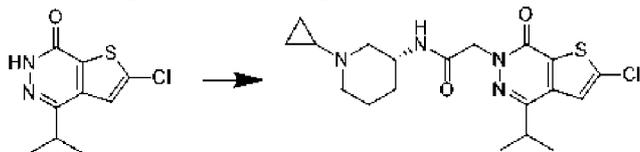
Соединение 10. 2-(2-Хлор-7-изопропил-4-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-5-ил)-N-[(3R)-1-циклопропил-3-пиперидил]ацетамид



[00891] К раствору 2-хлор-7-изопропил-5H-тиено[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С8, 70 мг, 306 мкмоль) в ДМФ (2 мл) добавляют 2-хлор-N-[(3R)-1-циклопропил-3-пиперидил]ацетамид (Промежуточное соединение А2, 133 мг, 612

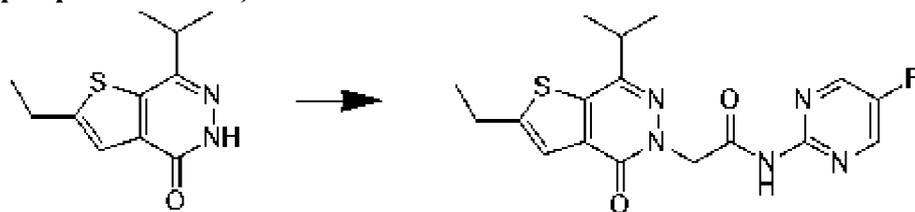
мкмоль) и Cs_2CO_3 (299 мг, 918 мкмоль). РС перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - АЦН]; В: 40-60%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=48\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,91 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,55-3,71 (м, 1H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 1H), 2,63-2,75 (м, 1H), 2,18 (т, $J=10$ Гц, 1H), 2,04 (т, $J=10$ Гц, 1H), 1,53-1,74 (м, 3H), 1,45-1,20 (м, 8H), 0,32-0,47 (м, 2H), 0,15-0,29 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=409,2$.

Соединение 11. 2-(2-Хлор-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-[(3R)-1-циклопропил-3-пиперидил]ацетамид



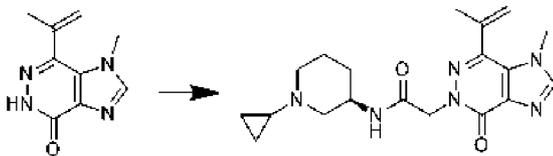
[00892] К раствору 2-хлор-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С8, 50 мг, 219 мкмоль) в ДМФ (1 мл) при 25°C добавляют 2-хлор-N-[(3R)-1-циклопропил-3-пиперидил]ацетамид (Промежуточное соединение А2, 71,1 мг, 328 мкмоль) и Cs_2CO_3 (107 мг, 328 мкмоль). РС перемешивают при 50°C в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *in vacuo*. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - АЦН]; В: 25-65%, 10 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=51\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,98-7,89 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,68-3,57 (м, 1H), 3,32-3,27 (м, 1H), 2,84 (д, $J=8$ Гц, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,18 (т, $J=10$ Гц, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,74-1,54 (м, 3H), 1,45-1,33 (м, 1H), 1,30-1,15 (м, 7H), 0,43-0,33 (м, 2H), 0,29-0,17 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=409,2$.

Соединение 12. 2-(2-Этил-7-изопропил-4-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-5-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид



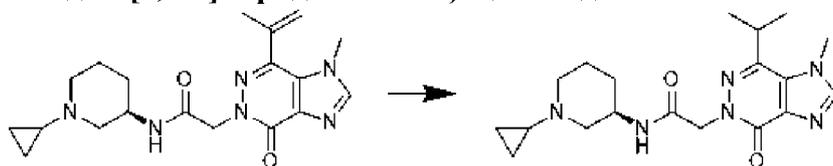
[00893] К раствору 2-этил-7-изопропил-5H-тиено[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С10, 50 мг, 225 мкмоль) в ДМФ (2 мл) при 25°C добавляют 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид (Промежуточное соединение В2, 85,3 мг, 450 мкмоль) и Cs_2CO_3 (220 мг, 675 мкмоль). РС перемешивают при 80°C в течение 2 ч, затем концентрируют *in vacuo*. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3) - АЦН]; В: 30-60%, 10 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=59\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,10 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,15-3,03 (м, 1H), 2,99 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 1,35-1,28 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=376,2$.

Соединение 13. N-[(3R)-1-Циклопропил-3-пиперидил]-2-(7-изопрпенил-1-метил-4-оксо-имидазо[4,5-d]пиридазин-5-ил)ацетамид



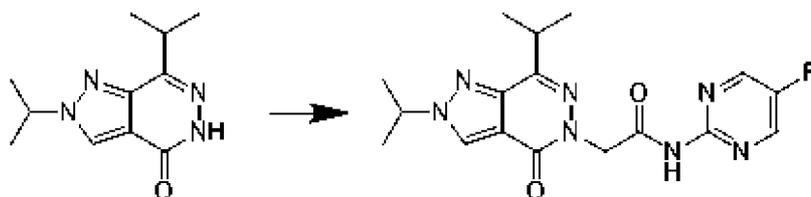
[00894] К раствору 4-изопрпенил-3-метил-6Н-имидазо[4,5-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С11, 60 мг, 315 мкмоль) в ТГФ (2 мл) при 0°С добавляют NaN (60% в минеральном масле, 25,2 мг, 631 мкмоль) и 2-хлор-N-[(3R)-1-циклопропил-3-пиперидил]ацетамид (Промежуточное соединение А2, 137 мг, 631 мкмоль). РС перемешивают при 55°С в течение 2 ч. Воду (1 мл) добавляют по каплям, и полученную смесь перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют этилацетатом (3×2 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 5-45%, 10 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=53%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,30 (с, 1Н), 7,88 (д, *J*=8 Гц, 1Н), 5,57 (с, 1Н), 5,24 (с, 1Н), 4,71 (с, 2Н), 3,82 (с, 3Н), 3,69-3,56 (м, 1Н), 2,84 (д, *J*=8 Гц, 1Н), 2,74-2,64 (м, 1Н), 2,25-2,15 (м, 1Н), 2,12 (с, 3Н), 2,08-1,99 (м, 1Н), 1,74-1,53 (м, 3Н), 1,47-1,13 (м, 2Н), 0,45-0,30 (м, 2Н), 0,29-0,19 (м, 2Н). ЖХМС (ИЭР): *m/z*: [M+H]⁺=371,3.

Соединение 14. N-[(3R)-1-Циклопропил-3-пиперидил]-2-(7-изопропил-1-метил-4-оксо-имидазо[4,5-d]пиридазин-5-ил)ацетамид



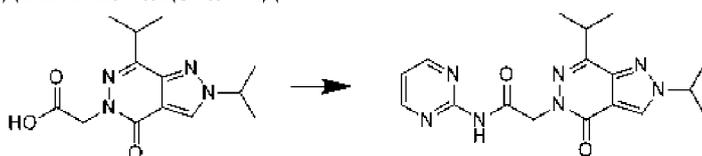
[00895] К раствору N-[(3R)-1-циклопропил-3-пиперидил]-2-(7-изопрпенил-1-метил-4-оксо-имидазо[4,5-d]пиридазин-5-ил)ацетамида (Соединение 13, 40 мг, 108 мкмоль) в MeOH (1 мл) при 25°С добавляют 10% Pd на угле (50% в воде, 40 мг) под N₂. Суспензию дегазируют под вакуумом и продувают H₂ несколько раз. Смесь перемешивают под H₂ (15 ф./кв.д.) при 25°С в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 20-50%, 10 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=40%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,23 (с, 1Н), 7,80 (д, *J*=8 Гц, 1Н), 4,67 (с, 2Н), 4,02 (с, 3Н), 3,68-3,58 (м, 1Н), 3,55-3,45 (м, 1Н), 2,83 (д, *J*=9 Гц, 1Н), 2,72-2,63 (м, 1Н), 2,25-1,99 (м, 2Н), 1,71-1,52 (м, 3Н), 1,46-1,32 (м, 1Н), 1,30-1,16 (м, 7Н), 0,42-0,34 (м, 2Н), 0,26-0,18 (м, 2Н). ЖХМС (ИЭР): *m/z*: [M+H]⁺=373,3.

Соединение 15. 2-(2,7-диизопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид



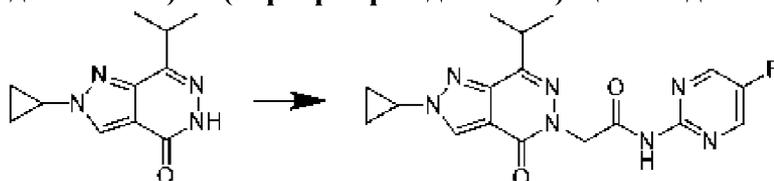
[00896] К раствору 2,7-диизопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (100 мг, 454 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл) при 0°C добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 0,91 мл, 0,91 ммоль). Через 30 мин добавляют раствор 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение В2, 129 мг, 681 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл). РС перемешивают при 25°C в течение 8 ч. Реакционную смесь гасят водным NH₄Cl (1 мл), фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 20-50%, 10 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=24%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,03 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,88-4,74 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 1,54 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,32 (д, *J*=7 Гц, 6H). ЖХ-МС (ИЭР): *m/z*: [M+H]⁺=374,0.

Соединение 16. 2-(2,7-диизопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-пиримидин-2-ил-ацетамид



[00897] К раствору пиримидин-2-амина (25,6 мг, 269 мкмоль) в АЦН (1 мл) при 25°C добавляют 2-(2,7-диизопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)уксусную кислоту (Промежуточное соединение С12, 50 мг, 180 мкмоль), СОМУ (115 мг, 269 мкмоль) и N-метилморфолин (20 мкл, 180 мкмоль). Полученную смесь перемешивают под N₂ при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=25%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,87 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,20 (т, *J*=5 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,86-4,77 (м, 1H), 3,40-3,28 (м, 1H), 1,54 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,32 (д, *J*=7 Гц, 6H). ЖХ-МС (ИЭР): *m/z*: [M+H]⁺=356,2.

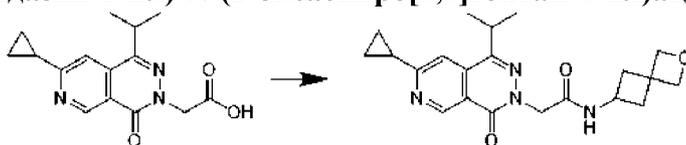
Соединение 17. 2-(2-Циклопропил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид



[00898] К смеси 2-циклопропил-7-изопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С13, 0,15 г, 687 мкмоль) в ДМФ (3 мл) при 25°C добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 1,37 мл, 1,37 ммоль) и 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид

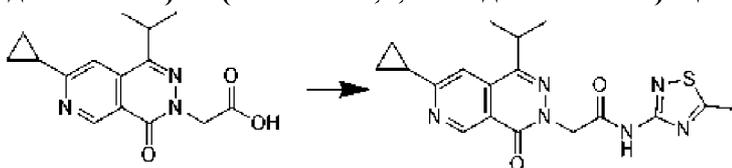
(Промежуточное соединение В2, 130 мг, 687 мкмоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C₁₈ 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=10%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,02 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 1,30 (д, J=7 Гц, 6H), 1,28-1,25 (м, 2H), 1,16-1,10 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=372,0.

Соединение 18. 2-(7-Циклопропил-1-изопропил-4-оксо-пиридо[3,4-d]пиридазин-3-ил)-N-(2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)ацетамид



[00899] К раствору 2-(7-циклопропил-1-изопропил-4-оксо-пиридо[3,4-d]пиридазин-3-ил)уксусной кислоты (Промежуточное соединение С14, 53 мг, 184 мкмоль) в ДМФ (1 мл) при 0°C медленно добавляют ГАТУ (105 мг, 277 мкмоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. 2-Оксаспиро[3,3]гептан-6-амин гидрохлорид (41,4 мг, 277 мкмоль) и ДИПЭА (112 мкл, 646 мкмоль) добавляют при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (2 мл) и экстрагируют ДХМ (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×2 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C₁₈, 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=71%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,29 (с, 1H), 8,24 (д, J=7 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,58-3,54 (м, 1H), 2,44-2,39 (м, 2H), 2,15-2,01 (м, 3H), 1,24 (д, J=7 Гц, 6H), 1,13-1,07 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=383,2.

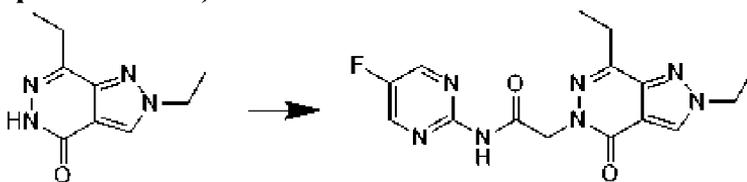
Соединение 19. 2-(7-Циклопропил-1-изопропил-4-оксо-пиридо[3,4-d]пиридазин-3-ил)-N-(5-метил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)ацетамид



[00900] К раствору 2-(7-циклопропил-1-изопропил-4-оксо-пиридо[3,4-d]пиридазин-3-ил)уксусной кислоты (Промежуточное соединение С14, 50 мг, 174 мкмоль) в АЦН (0,5 мл) при 25°C добавляют СОМУ (112 мг, 261 мкмоль), 5-метил-1,2,4-тиадиазол-3-амин (39,6 мг, 344 мкмоль) и N-метилморфолин (19,1 мкл, 174 мкмоль). Полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч затем концентрируют в вакууме. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C₁₈, 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 25-50%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=60% выход. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,51 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,61-3,57 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,45-2,40 (м, 1H), 1,27 (д, J=7

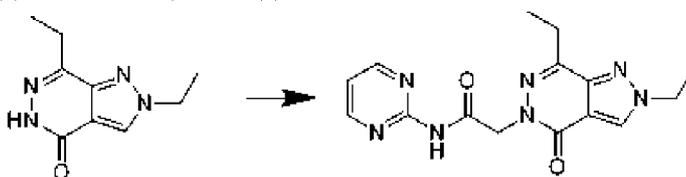
Гц, 6H), 1,16-1,08 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=385,2.

Соединение 20. 2-(2,7-диэтил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид



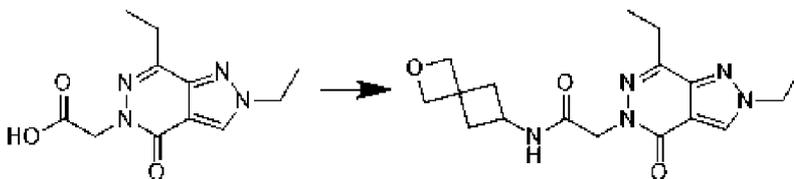
[00901] К раствору 2,7-диэтил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (см. синтез Промежуточного соединения С15) (70 мг, 364 мкмоль) в ДМФ (1 мл) при 0°C добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 728 мкл). РС перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Добавляют раствор 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение В2, 104 мг, 546 мкмоль) в ДМФ (0,2 мл) при 0°C. РС перемешивают при 25°C в течение 8 ч. Реакционную смесь гасят водным NH₄Cl (1 мл), фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 10-40%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. У=32%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 8,77 (с, 3H), 5,02 (с, 2H), 4,43 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,84 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,49 (т, J=7 Гц, 3H), 1,27 (т, J=7 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=346,2.

Соединение 21. 2-(2,7-диэтил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-пиримидин-2-ил-ацетамид



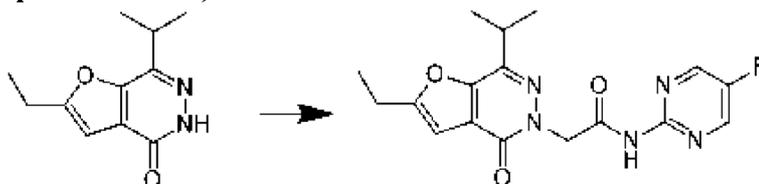
[00902] К раствору 2,7-диэтил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (см. синтез Промежуточного соединения С15) (100 мг, 0,52 ммоль) в ДМФ (1 мл) при 0°C добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 1,04 мл, 1,04 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин, раствор 2-хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамид (Промежуточное соединение В3, 134 мг, 780 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляют по каплям. РС перемешивают при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасят водой (3 мл) при 0°C. Смесь экстрагируют EtOAc (3×2 мл) и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 5-35%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. У=28%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,87 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,67 (д, J=5 Гц, 2H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,43 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,84 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,49 (т, J=7 Гц, 3H), 1,27 (т, J=7 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=328,2.

Соединение 22. 2-(2,7-диэтил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)ацетамид



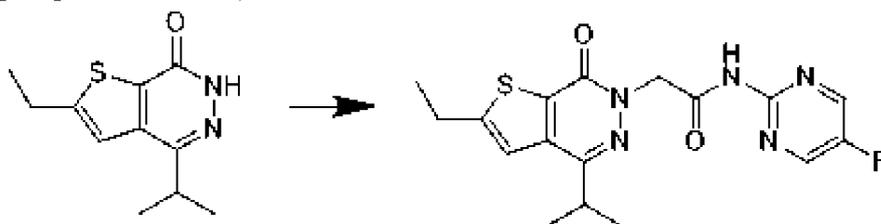
[00903] К раствору 2-(2,7-диэтил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)уксусной кислоты (Промежуточное соединение С15, 50 мг, 200 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл) при 0°C добавляют ГАТУ (98,8 мг, 260 мкмоль). После перемешивания в течение 15 мин, добавляют ДИПЭА (139 мкл, 799 мкмоль) и 2-оксаспиро[3,3]гептан-6-амин гидрохлорид (44,8 мг, 300 мкмоль). РС перемешивают при 25°C в течение 1 ч под N₂. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄НСО₃) - АЦН]; В: 5-35%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=39%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,17 (д, J=8 Гц, 1H), 4,68-4,51 (м, 4H), 4,46 (с, 2H), 4,45-4,38 (м, 2H), 4,06-3,94 (м, 1H), 2,82 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,51-2,18 (м, 2H), 2,11-2,03 (м, 2H), 1,48 (т, J=7 Гц, 3H), 1,25 (т, J=7 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=346,2.

Соединение 23. 2-(2-Этил-7-изопропил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил) ацетамид



[00904] К раствору 2-этил-7-изопропил-5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С16, 50 мг, 242 мкмоль) в ДМФ (1 мл) при 25°C добавляют Cs₂CO₃ (158 мг, 485 мкмоль) и 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид (Промежуточное соединение В2, 91,9 мг, 485 мкмоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄НСО₃) - АЦН]; В: 30-60%, 10 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=17%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,07 (шс, 1H), 8,76 (с, 2H), 6,81 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,27-3,18 (м, 1H), 2,85 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,36-1,20 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=360,0.

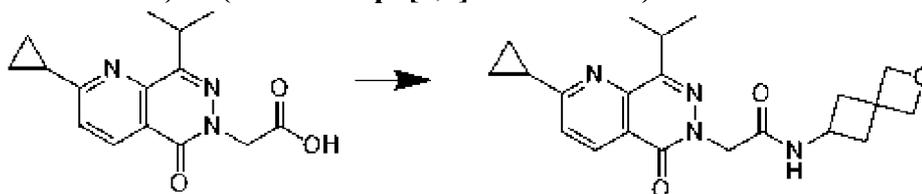
Соединение 24. 2-(2-Этил-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил) ацетамид



[00905] К раствору 2-этил-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С17, 100 мг, 450 мкмоль) в ДМФ (2 мл) при 25°C добавляют

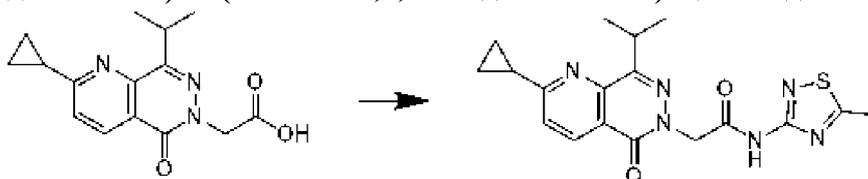
Cs_2CO_3 (440 мг, 1,35 ммоль) и 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид (Промежуточное соединение В2, 128 мг, 675 мкмоль). РС перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют водой (3 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C_{18} 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - АЦН]; В: 30-60%, 10 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=13\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,11 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 7,47 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,32-3,28 (м, 1H), 3,01 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 1,33 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,26 (д, $J=7$ Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=376,1$.

Соединение 25. 2-(2-Циклопропил-8-изопропил-5-оксо-пиридо[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-(2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)ацетамид



[00906] К раствору 2-(2-циклопропил-8-изопропил-5-оксо-пиридо[2,3-d]пиридазин-6-ил)уксусной кислоты (Промежуточное соединение С18, 50 мг, 174 мкмоль, Li соль) в ДМФ (1 мл) при 0°C добавляют ГАТУ (99 мг, 261 мкмоль). После перемешивания в течение 30 мин, добавляют 2-оксаспиро[3,3]гептан-6-амин гидрохлорид (39,1 мг, 261 мкмоль) и ДИПЭА (106 мкл, 609 мкмоль) при 0°C. РС перемешивают при 25°C в течение 2 ч, разбавляют водой (3 мл) и экстрагируют ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×10 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C_{18} , 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - АЦН]; В: 30-55%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. $Y=45\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,42 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=7$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8$ Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,07-3,96 (м, 1H), 3,76-3,69 (м, 1H), 2,60-2,52 (м, 2H), 2,43-2,35 (м, 1H), 2,14-2,02 (м, 2H), 1,25 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,21-1,09 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=383,2$.

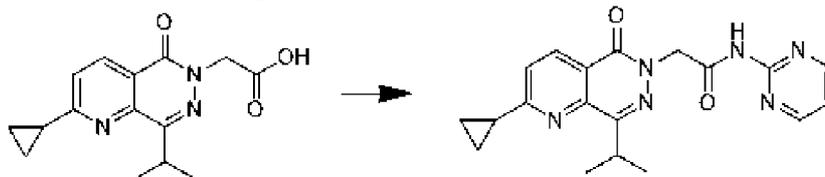
Соединение 26. 2-(2-Циклопропил-8-изопропил-5-оксо-пиридо[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-(5-метил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)ацетамид



[00907] К раствору 2-(2-циклопропил-8-изопропил-5-оксо-пиридо[2,3-d]пиридазин-6-ил)уксусной кислоты (Промежуточное соединение С18, 50 мг, 174 мкмоль, Li соль) в АЦН (0,5 мл) при 25°C добавляют СОМУ (112 мг, 261 мкмоль), 5-метил-1,2,4-тиадиазол-3-

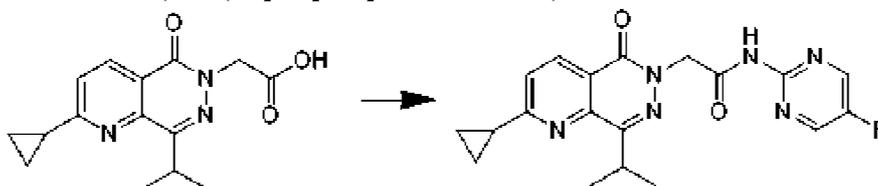
амин (39,5 мг, 343 мкмоль) и N-метилморфолин (19,1 мкл, 174 мкмоль). Полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч, затем концентрируют под вакуумом. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 30-60%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=39%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,47 (с, 1H), 8,41 (д, J=8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,78-3,69 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,41-2,34 (м, 1H), 1,25 (д, J=7 Гц, 6H), 1,19-1,09 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=385,2.

Соединение 27. 2-(2-Циклопропил-8-изопропил-5-оксо-пиридо[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-пиримидин-2-ил-ацетамид



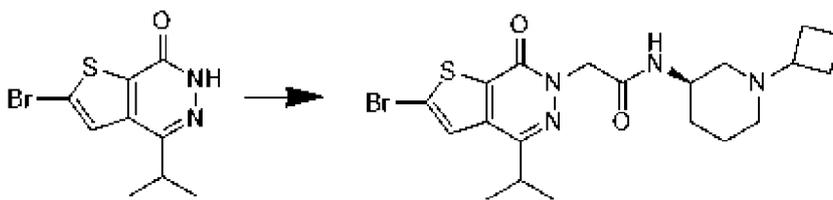
[00908] К раствору 2-(2-циклопропил-8-изопропил-5-оксо-пиридо[2,3-d]пиридазин-6-ил)уксусной кислоты (Промежуточное соединение С18, 50 мг, 174 мкмоль, Li соль) в АЦН (0,5 мл) при 25°C добавляют пиримидин-2-амин (24,8 мг, 261 мкмоль), СОМУ (112 мг, 261 мкмоль) и N-метилморфолин (19,1 мкл, 174 мкмоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (1 мл) и экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80×30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl) - АЦН]; В: 15-65%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=24%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,95 (с, 1H), 8,67 (д, J=5 Гц, 2H), 8,44 (д, J=8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8 Гц, 1H), 7,21 (т, J=5 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,77-3,73 (м, 1H), 2,41-2,39 (м, 1H), 1,27 (д, J=7 Гц, 6H), 1,20-1,12 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺=365,2.

Соединение 28. 2-(2-Циклопропил-8-изопропил-5-оксо-пиридо[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид



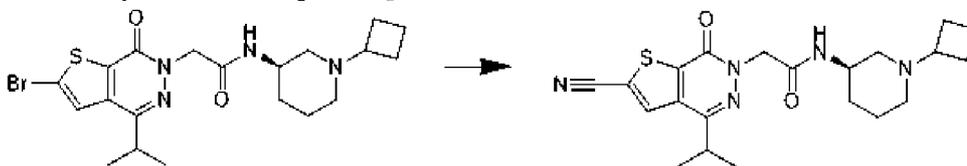
[00909] С применением 5-фтор-2-аминопиримидина и методики, аналогичной методике для Соединения 27, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. Y=24%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,10 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,44 (д, J=8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,79-3,71 (м, 1H), 2,41-2,39 (м, 1H), 1,27 (д, J=7 Гц, 6H), 1,20-1,10 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺=383,2; RT=2,994 мин.

Соединение 29. 2-(2-Бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-[(3R)-1-циклобутил-3-пиперидил]ацетамид



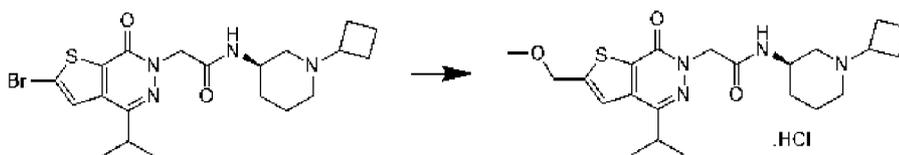
[00910] К раствору 2-бром-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С19, 380 мг, 1,39 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 25°C добавляют Cs₂CO₃ (453 мг, 1,39 ммоль) и 2-хлор-N-[(3R)-1-циклобутил-3-пиперидил]ацетамид (Промежуточное соединение А4, 481 мг, 2,09 ммоль). РС перемешивают при 60°C в течение 3 ч, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Diacel Chiralpak AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O в MeOH]; В: 45%, 10 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде рацемата. Хиральное разделение СЖХ (условия: NH₃H₂O) дает указанное в заголовке соединение со 100% эи в виде желтого твердого вещества. Y=51% выход. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,98 (с, 1H), 7,92 (д, J=8 Гц 1H), 4,70 (с, 2H), 3,69-3,65 (м, 1H), 3,31-3,29 (м, 1H), 2,65-2,58 (м, 2H), 2,55-2,45 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,82-1,53 (м, 8H), 1,43-1,39 (м, 2H), 1,24 (д, J=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=467,1.

Соединение 30. 2-(2-Циано-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-[(3R)-1-циклобутил-3-пиперидил]ацетамид



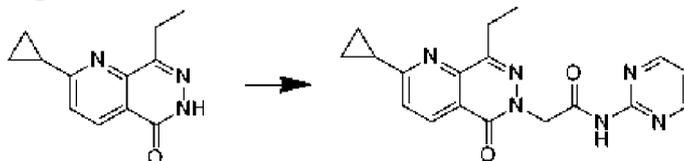
[00911] К раствору 2-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-[(3R)-1-циклобутил-3-пиперидил]ацетамида (Соединение 29, 200 мг, 428 мкмоль) в ДМФ (2 мл) при 25°C добавляют Zn(CN)₂ (60 мкл, 941 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (39 мг, 43 мкмоль) и DPPF (47 мг, 86 мкмоль). Смесь нагревают в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч под N₂. РС разбавляют водой (2 мл) и экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge VEN C18, 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 35-55%, 8 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=10%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,71 (с, 1H), 7,97 (д, J=8 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,75-3,61 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,69-2,56 (м, 2H), 1,98-1,86 (м, 2H), 1,83-1,51 (м, 9H), 1,48-1,35 (м, 1H), 1,26 (д, J=7 Гц, 7H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=414,1.

Соединение 31. N-[(3R)-1-Циклобутил-3-пиперидил]-2-[4-изопропил-2-(метоксиметил)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетамид гидрохлорид



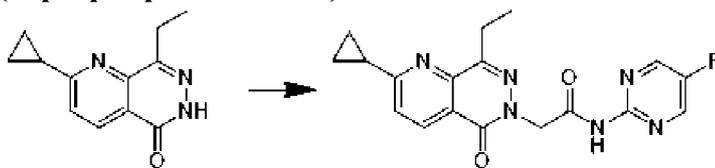
[00912] К раствору 2-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-[(3R)-1-циклобутил-3-пиперидил]ацетамида (Соединение 29, 20 мг, 42,8 мкмоль) в ДМА (0,6 мл) при 25°C добавляют трифтор(метоксиметил)боргидрид калия (13,0 мг, 85,6 мкмоль), дихлорникель 1,2-диметоксиэтан (94 мкг, 4,28 мкмоль), 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридин (1,2 мг, 4,3 мкмоль), Na₂CO₃ (13,6 мг, 128 мкмоль) и 2-(2-пиридил)пиридингексафторфосфат бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]фенил]иридия (2,2 мг, 2,1 мкмоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч под светом 26W CFL и под атмосферой N₂. РС разбавляют водой (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ТСХ (SiO₂, EtOAc:MeOH=3:1) дает указанное в заголовке соединение в виде свободного основания. Его обрабатывают 1М HCl (2 мл) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=6%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,89-9,77 (шс, 1H), 8,40 (д, J=8 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,94-3,65 (м, 1H), 3,72-3,60 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,23-2,06 (м, 4H), 2,05-1,78 (м, 3H), 1,77-1,52 (м, 4H), 1,50-1,37 (м, 2H), 1,25 (д, J=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=433,2.

Соединение 32. 2-(2-Циклопропил-8-этил-5-оксо-пиридо[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-пиримидин-2-ил-ацетамид



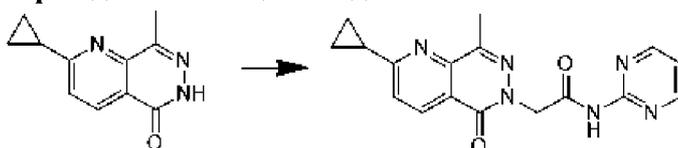
[00913] К раствору 2-циклопропил-8-этил-6H-пиридо[2,3-d]пиридазин-5-она (Промежуточное соединение С20, 50 мг, 232 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл) при 0°C добавляют NaN (60% в минеральном масле, 32,5 мг, 813 мкмоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч и затем добавляют 2-хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамид (Промежуточное соединение В3, 79,7 мг, 465 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл) при 0°C. РС перемешивают при 25°C в течение 2 ч, гасят водой (1 мл) при 0°C и экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×2 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очистка преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 25-55%, 10 мин) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Y=22%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,95 (с, 1H), 8,67 (д, J=5 Гц, 2H), 8,43 (д, J=8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8 Гц, 1H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,98 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,41-2,37 (м, 1H), 1,24 (т, J=7 Гц, 3H), 1,19-1,13 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=351,2.

Соединение 33. 2-(2-Циклопропил-8-этил-5-оксо-пиридо[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид



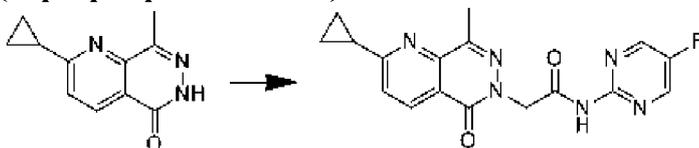
[00914] С применением 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение В2) и методики, аналогичной методике для Соединения 32, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. $Y=27\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,11 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,43 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 2,98 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 2,41-2,38 (м, 1H), 1,24 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,20-1,10 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=369,1$.

Соединение 34. 2-(2-Циклопропил-8-метил-5-оксо-пиридо[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-пиримидин-2-ил-ацетамид



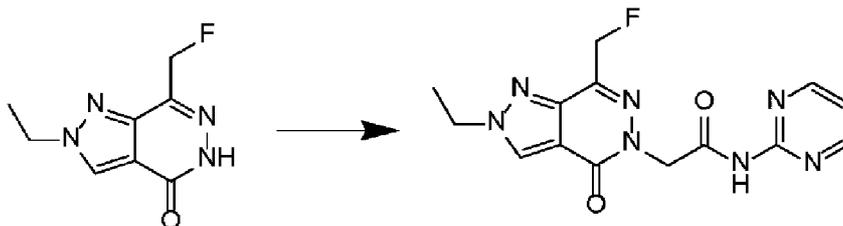
[00915] С применением 2-циклопропил-8-метил-6H-пиридо[2,3-d]пиридазин-5-она (Промежуточное соединение С21) и 2-хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамида (Промежуточное соединение В3) и методики, аналогичной методике для Соединения 32, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. $Y=19\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,96 (с, 1H), 8,68 (д, $J=5$ Гц, 2H), 8,43 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=5$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,39-2,36 (м, 1H), 1,21-1,13 (м, 4H). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 8,63 (д, $J=5$ Гц, 2H), 8,47 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J=5$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,40-2,30 (м, 1H), 1,29-1,16 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=337,1$.

Соединение 35. 2-(2-Циклопропил-8-метил-5-оксо-пиридо[2,3-d]пиридазин-6-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид



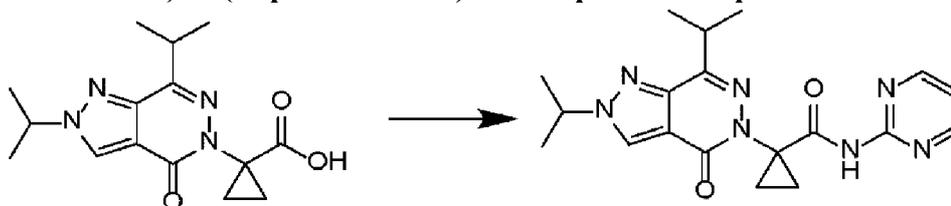
[00916] С применением 2-циклопропил-8-метил-6H-пиридо[2,3-d]пиридазин-5-она (Промежуточное соединение С21) и 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение В3) и методики, аналогичной методике для Соединения 32, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества. $Y=37\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,10 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,43 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,41-2,37 (м, 1H), 1,23-1,13 (м, 4H). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 8,59 (с, 2H), 8,47 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,40-2,30 (м, 1H), 1,28-1,17 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=355,2$.

Соединение 40. 2-(2-Этил-7-(фторметил)-4-оксо-2,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид



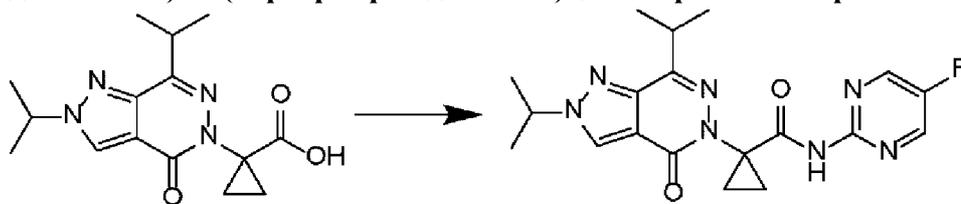
[00917] К раствору 2-этил-7-(фторметил)-5Н-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (25 мг, 127 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл) при 0°C добавляют NaH (15 мг, 382 мкмоль, 60% в минеральном масле) и смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют раствор 2-хлор-N-(пиримидин-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение В3, 33 мг, 191 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (0,5 мл) при 0°C и затем экстрагируют EtOAc (3×0,5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (0,5 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge VEN C18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 1-35%, 10 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=19%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,94 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,21 (т, *J*=5 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,47 (кв, *J*=7 Гц, 2H), 1,51 (т, *J*=7 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺=332,2.

Соединение 50. 1-(2,7-диизопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид

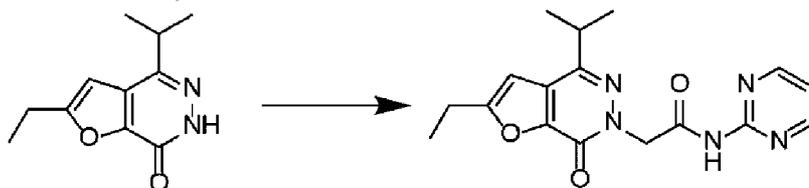


[00918] К перемешиваемому раствору пиримидин-2-амина (38 мг, 394 мкмоль) в АЦН (1 мл) при 25°C добавляют 1-(2,7-диизопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)циклопропанкарбоновую кислоту (Промежуточное соединение С23, 80 мг, 263 мкмоль), NMM (29 мкл, 263 мкмоль) и COMU (146 мг, 342 мкмоль). Смесь затем перемешивают при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge VEN C18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 25-50%, 10 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=35%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,04 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,21 (т, *J*=5 Гц, 1H), 4,86-4,77 (м, 1H), 3,28-3,26 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,52 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,40-1,37 (м, 2H), 1,35 (д, *J*=7 Гц, 6H). ЖХ-МС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺=382,2.

Соединение 51. 1-(2,7-диизопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-

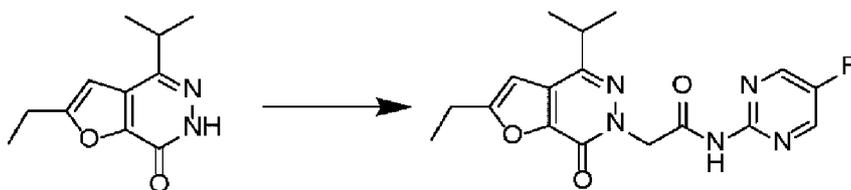
d]пиридазин-5-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид

[00919] К раствору 1-(2,7-диизопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (30 мг, 99 мкмоль) в АЦН (0,5 мл) при 25°C добавляют 5-фторпиримидин-2-амин (17 мг, 148 мкмоль), СОМУ (55 мг, 128 ммоль) и NMM (99 мкмоль, 11 мкл). Смесь перемешивают при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 25-60%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=63%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,25 (с, 1H), 8,78-8,73 (м, 3H), 4,87-4,76 (м, 1H), 3,29-3,22 (м, 1H), 1,77-1,69 (м, 2H), 1,52 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,39-1,36 (м, 2H), 1,34 (д, *J*=7 Гц, 6H). ЖХ-МС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺ 400,2.

Соединение 52. 2-(2-Этил-4-изопропил-7-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид

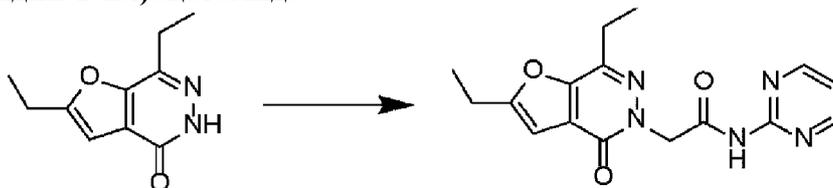
[00920] К раствору 2-этил-4-изопропил-6H-фуоро[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С25, 70 мг, 339 мкмоль) в ДМФ (2 мл) добавляют NaN (54 мг, 1,36 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C, смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч и затем добавляют по каплям раствор 2-хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамида (87 мг, 509 мкмоль) в ДМФ (1 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 5,5 ч под N₂. Смесь гасят добавлением насыщенного водного NH₄Cl (5 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75×30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 20-30%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=17%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,93 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,20 (т, *J*=5 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,19-3,13 (м, 1H), 2,86 (кв, *J*=8 Гц, 2H), 1,36-1,20 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺ 342,2.

Соединение 53. 2-(2-Этил-4-изопропил-7-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид.



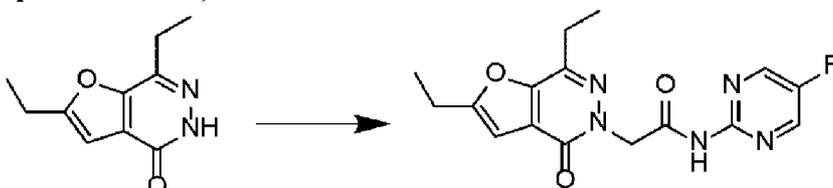
[00921] Реакцию проводят по методике для Соединения 52, с применением 2-этил-4-изопропил-6Н-фуоро[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С25, 60 мг, 291 мкмоль) и 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение В2, 83 мг, 436 мкмоль). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН] В: 25-55%, 10 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=19%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (с, 1Н), 8,77 (с, 2Н), 6,90 (с, 1Н), 5,12 (с, 2Н), 3,22-3,10 (м, 1Н), 2,86 (кв, J=8 Гц, 2Н), 1,32-1,23 (м, 9Н). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺=360,2.

Соединение 54. 2-(2,7-диэтил-4-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4Н)-ил)-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



[00922] Реакцию проводят по методике для Соединения 52, с применением 2,7-диэтилфуоро[2,3-d]пиридазин-4(5Н)-она (Промежуточное соединение С26, 60 мг, 312 мкмоль) и 2-хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамида (Промежуточное соединение В3, 80 мг, 468 мкмоль). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С₁₈ 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН] В: 20-50%, 10 мин) и лиофилизируют до указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=35%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,93 (с, 1Н), 8,67 (д, J=5 Гц, 2Н), 7,20 (т, J=5 Гц, 1Н), 6,82 (с, 1Н), 5,17 (с, 2Н), 2,90-2,80 (м, 4Н), 1,30-1,20 (м, 6Н). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺=328,2.

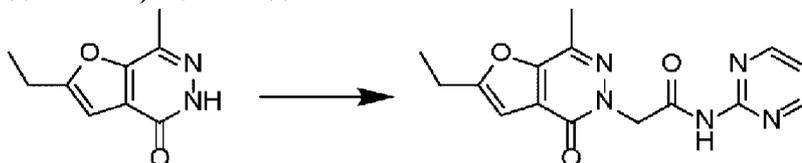
Соединение 55. 2-(2,7-диэтил-4-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4Н)-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид.



[00923] Реакцию и обработку проводят по методике для Соединения 52, с применением 2,7-диэтил-5Н-фуоро[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С26, 60 мг, 312 мкмоль) и 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение В2, 89 мг, 468 мкмоль). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка:

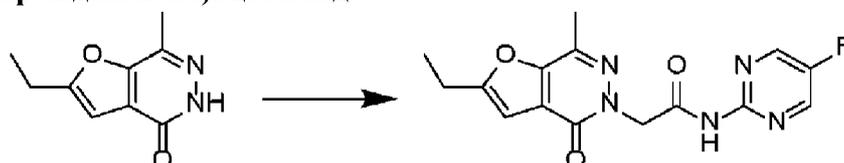
Waters Xbridge ВЕН C₁₈ 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН] В: 25-55%, 10 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=45%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,08 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 6,82 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 2,89-2,81 (м, 4H), 1,35-1,20 (м, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺=346,2.

Соединение 56. 2-(2-Этил-7-метил-4-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4H)-ил)-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



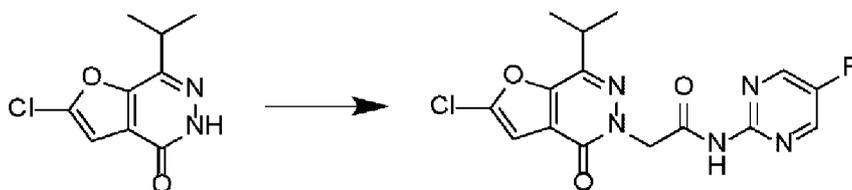
[00924] Реакцию и обработку проводят по методике для Соединения 52, с применением 2-этил-7-метил-5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С27, 30 мг, 168 мкмоль) и 2-хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамида (Промежуточное соединение В3, 58 мг, 337 мкмоль). Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C₁₈ 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН] В: 15-45%, 10 мин) и лиофилизируют до указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=19%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,92 (с, 1H), 8,68 (д, J=5 Гц, 2H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 2,89 (кв, J=8 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,28 (т, J=8 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺=314,1.

Соединение 57. 2-(2-Этил-7-метил-4-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4H)-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид.



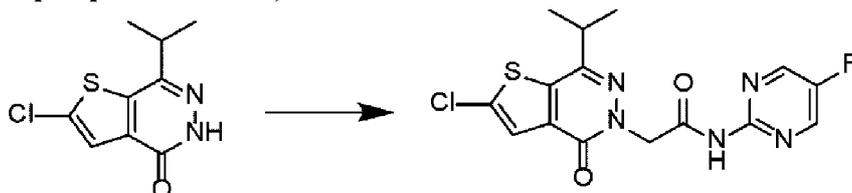
[00925] Реакцию и обработку проводят по методике для Соединения 52, с применением 2-этил-7-метил-5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С27, 10 мг, 56 мкмоль) и 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамида (21 мг, 112 мкмоль). Остаток объединяют с другой партией остатка из реакции того же масштаба, и объединенный остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C₁₈ 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 20-50%, 10 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=26%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,08 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 6,82 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 2,84 (кв, J=8 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,28 (т, J=8 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺=332,1.

Соединение 58. 2-(2-Хлор-7-изопропил-4-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4H)-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид.



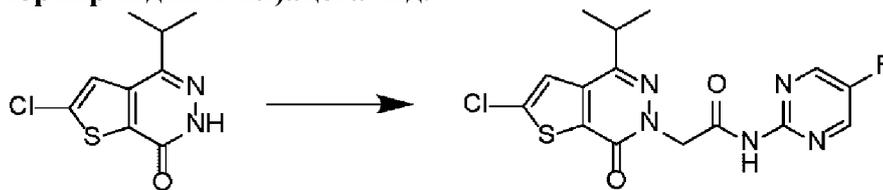
[00926] К раствору 2-хлор-7-изопропил-5Н-фуоро[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С30, 50 мг, 235 мкмоль) в ДМФ (1 мл) добавляют Cs₂CO₃ (213 мг, 653 мкмоль) при 25°С и смесь перемешивают при 25°С в течение 1 ч. Затем 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид (Промежуточное соединение В2 103 мг, 544 мкмоль) добавляют при 25°С и смесь перемешивают 2 ч под N₂. Реакционную смесь разбавляют H₂O (0,5 мл) при 25°С. Реакционную смесь прямо очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 25-55%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=16%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,11 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 7,32 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,30 -3,20 (м, 1H), 1,29 (д, J=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺=366,1.

Соединение 59. 2-(2-Хлор-7-изопропил-4-оксо-2,3-дигидрофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4H)-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид.



[00927] Реакцию проводят по методике для Соединения 52, с применением 2-хлор-7-изопропил-5Н-тиено[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С31, 45 мг, 197 мкмоль) и 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение В2, 75 мг, 394 мкмоль. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 28-58%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=23%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,12 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 7,76 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,15 -3,05 (м, 1H), 1,29 (д, J=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=382,1.

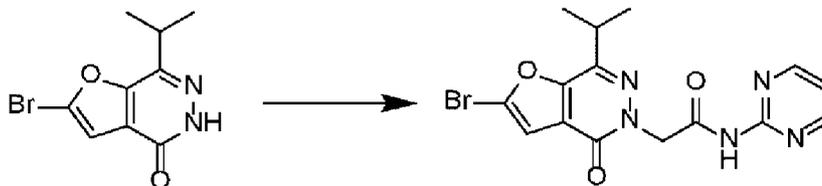
Соединение 60. 2-(2-Хлор-4-изопропил-7-оксо-2,3-дигидротиено[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамид.



[00928] Реакцию проводят по методике для Соединения 52, с применением 2-хлор-4-изопропил-6Н-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С9, 70 мг, 306 мкмоль) и 2-хлор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение В2, 87

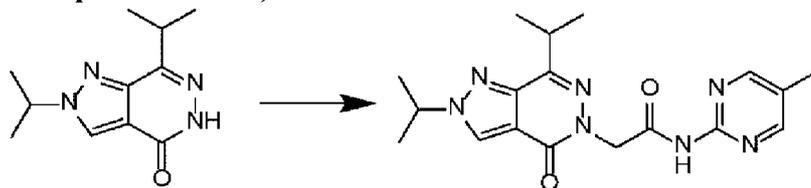
мг, 459 мкмоль). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 30-60%, 10 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=33%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,13 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 7,91 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,32-3,25 (м, 1H), 1,25 (д, J=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]=382,1.

Соединение 62. 2-(2-Бром-7-изопропил-4-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4H)-ил)-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



[00929] Реакцию проводят по методике для Соединения 52, с применением 2-бром-7-изопропил-5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С32, 50 мг, 194 мкмоль) и 2-хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамида (Промежуточное соединение В3, 67 мг, 389 мкмоль). Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (0,5 мл) и полученную смесь прямо очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С₁₈ 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 25-55%, 10 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=13%. ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ 10,95 (с, 1H), 8,67 (д, J=5 Гц, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,21 (т, J=5 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,22-3,27 (м, 1H), 1,30 (д, J=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺=392,1.

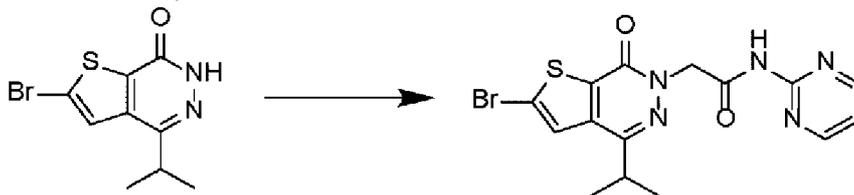
Соединение 63. 2-(2,7-диизопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(5-метилпиримидин-2-ил)ацетамид.



[00930] К перемешиваемому раствору 2,7-диизопропил-2,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С12, 70 мг, 318 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл) при 0°С добавляют раствор LiHMDS (1 М в ТГФ, 794 мкл, 794 мкмоль) и полученную смесь перемешивают при 0°С в течение 30 мин. Затем в вышеуказанную смесь добавляют раствор 2-хлор-N-(5-метилпиримидин-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение В5, 88 мг, 477 мкмоль) в ДМФ (0,5 мл) при 0°С, полученную смесь перемешивают при 25°С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного NH₄Cl водный раствор (2 мл) и экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD С₁₈ 150×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=15%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-

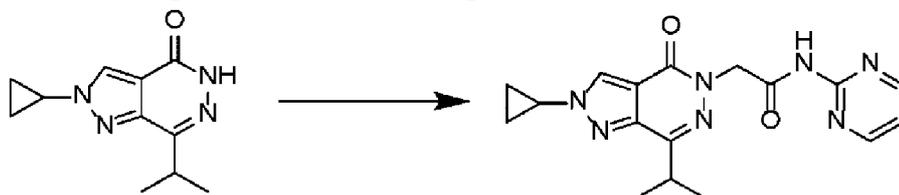
d_6) δ 10,75 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,52 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,87-4,78 (м, 1H), 3,27-3,25 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,54 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,32 (д, $J=7$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z $[M+H]^+=370,2$.

Соединение 64. 2-(2-Бром-4-изопропил-7-оксотиено[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



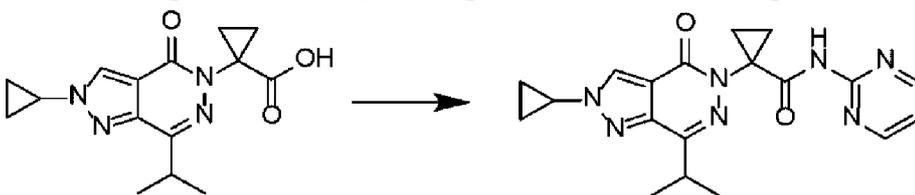
[00931] Реакцию проводят по методике для Соединения 52, с применением 2-бром-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С34, 140 мг, 513 мкмоль) и 2-хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамида (Промежуточное соединение В3, 264 мг, 1,54 ммоль). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH_4HCO_3) - (В) АЦН]; В: 15-45%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=24\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (с, 1H), 8,68 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,21 (т, $J=5$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,39-3,33 (м, 1H), 1,25 (д, $J=7$ Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+=408,0$.

Соединение 65. 2-(2-Циклопропил-7-изопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



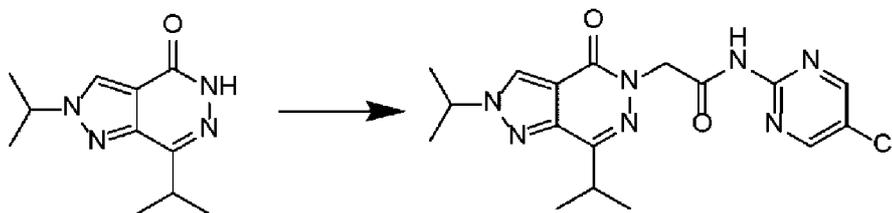
[00932] Реакцию проводят по методике для Соединения 52, с применением 2-циклопропил-7-изопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С13, 100 мг, 458 мкмоль) и 2-хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамида (Промежуточное соединение В3, 157 мг, 916 мкмоль) при 0°C . Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C₁₈ 150×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH_4HCO_3) - (В) АЦН]; В: 15-45%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=19\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,91-10,61 (м, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,20 (т, $J=5$ Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,14-4,06 (м, 1H), 3,29-3,17 (м, 1H), 1,30 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,29-1,25 (м, 2H), 1,17-1,06 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+=354,0$.

Соединение 66. 1-(2-Циклопропил-7-изопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид.



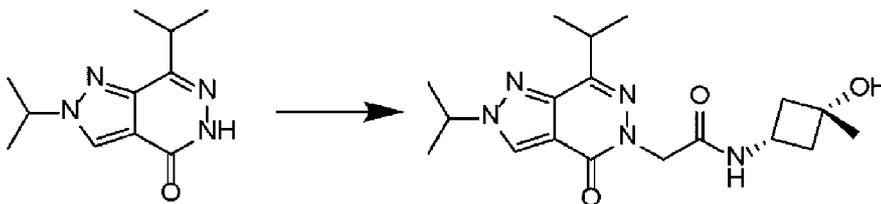
[00933] Реакцию проводят по методике для Соединения 50, с применением 1-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (Промежуточное соединение С35, 100 мг, 331 мкмоль) и пиримидин-2-амина (47 мг, 496 мкмоль). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 15-45%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=19%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,00 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,21 (т, *J*=5 Гц, 1H), 4,20-4,02 (м, 1H), 3,35-3,15 (м, 1H), 1,86-1,68 (м, 2H), 1,41-1,31 (м, 8H), 1,26-1,21 (м, 2H), 1,17-1,08 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺=380,2.

Соединение 67. N-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-2-(2,7-диизопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)ацетамид.



[00934] К перемешиваемому раствору 2,7-диизопропил-2,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С22, 100 мг, 454 мкмоль) в ДМФ (3 мл) при 0°C добавляют NaN (54 мг, 1,36 ммоль, 60% в минеральном масле). Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавляют 2-хлор-N-(5-хлорпиримидин-2-ил)ацетамид (Промежуточное соединение В4, 187 мг, 908 мкмоль). Смесь оставляют нагреваться до 25°C затем перемешивают в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного раствора NH₄Cl_(водн) (2 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×2 мл) и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) NH₄HCO₃(водн) раствор - (В) АЦН]; В: 30-60%, 10 мин) и лиофилизируют до указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=25%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,09 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,88-4,77 (м, 1H), 3,31-3,25 (м, 1H), 1,54 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,32 (д, *J*=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺=390,1.

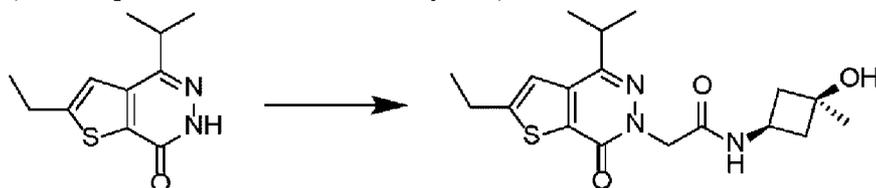
Соединение 68. 2-(2,7-диизопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-((цис)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамид.



[00935] К смеси 2,7-диизопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (80 мг, 363

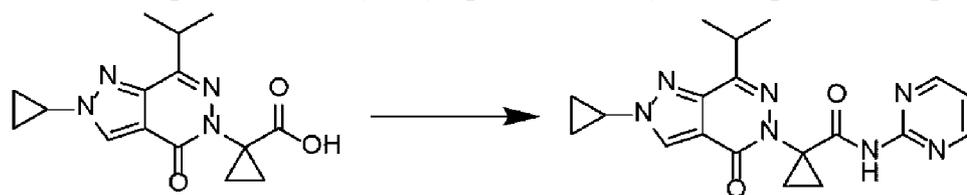
мкмоль) в ДМФ (0,8 мл) добавляют цис-2-хлор-N-(3-гидрокси-3-метил-циклобутил)ацетамид (Промежуточное соединение В6, 97 мг, 545 мкмоль) и Cs₂CO₃ (355 мг, 1,09 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (2 мл) и экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 25-55%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=51%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,16 (д, *J*=7 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,85-4,75 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,83-3,71 (м, 1H), 3,30-3,22 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,01-1,86 (м, 2H), 1,53 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,31 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,21 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺=362,1.

Соединение 69. 2-(2-Этил-4-изопропил-7-оксотиено[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)-N-((цис)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамид.



[00936] К раствору 2-этил-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С17, 100 мг, 450 мкмоль) в ДМФ (1 мл) добавляют Cs₂CO₃ (440 мг, 1,35 ммоль) и цис-2-хлор-N-(3-гидрокси-3-метил-циклобутил)ацетамид (Промежуточное соединение В6, 160 мг, 900 мкмоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (2 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (2×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 80×40 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 10-40%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения, в виде белого твердого вещества, Y=32%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,26 (д, *J*=7 Гц, 1 H), 7,44 (с, 1 H), 4,97 (с, 1 H), 4,66 (с, 2 H), 3,80-3,70 (м, 1 H), 3,31-3,25 (м, 1 H), 3,00 (кв, *J*=8 Гц, 2 H), 2,25-2,19 (м, 2 H), 1,97-1,90 (м, 2 H), 1,33 (т, *J*=8 Гц, 3 H), 1,26-1,20 (м, 9 H). ЖХМС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺=364,2.

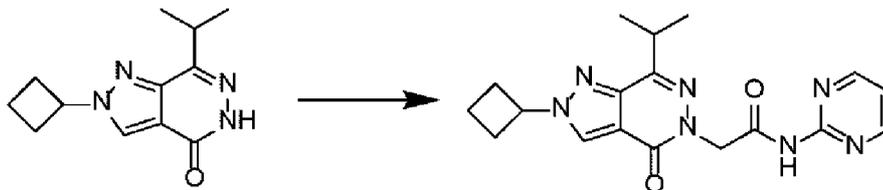
Соединение 70. 1-(2-Циклопропил-7-изопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид.



[00937] К раствору 1-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-

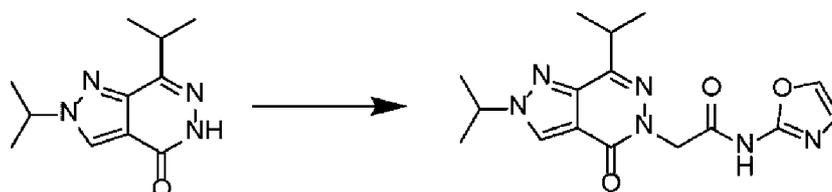
d]пиридазин-5-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (Промежуточное соединение С35, 100 мг, 331 мкмоль) в АЦН (1 мл) при 25°C добавляют пиримидин-2-амин (47 мг, 496 мкмоль), СОМУ (212 мг, 496 мкмоль) и NMM (36 мкл, 332 мкмоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под N₂. Реакционную смесь разбавляют добавлением H₂O (1 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 15-45%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=9%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,00 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,65 (д, J=5 Гц, 2H), 7,21 (т, J=5 Гц, 1H), 4,20-4,02 (м, 1H), 3,35-3,15 (м, 1H), 1,86-1,68 (м, 2H), 1,41-1,31 (м, 8H), 1,26-1,21 (м, 2H), 1,17-1,08 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺=380,2.

Соединение 71. 2-(2-Циклобутил-7-изопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



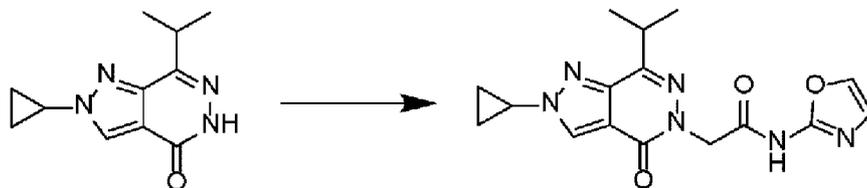
[00938] К раствору 2-циклобутил-7-изопропил-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С36, 80 мг, 344 мкмоль) в ДМФ (1 мл) при 0°C добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 689 мкл, 689 мкмоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, затем добавляют раствор 2-хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамида (Промежуточное соединение В3, 89 мг, 517 мкмоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 8 ч затем гасят добавлением насыщенного NH₄Cl_(водн) (2 мл) и экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75×30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 25-35%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=26%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,87 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,67 (д, J=5 Гц, 2H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 5,30-5,00 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,68-2,53 (м, 4H), 1,92-1,84 (м, 2H), 1,32 (д, J=7,0 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺=368,0.

Соединение 72. 2-(2,7-диизопропил-4-оксо-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-оксазол-2-ил-ацетамид.



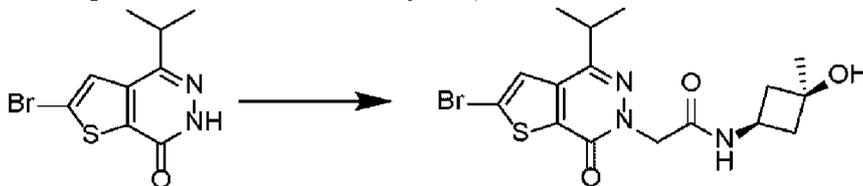
[00939] К раствору 2,7-диизопропил-5Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С12, 50 мг, 227 мкмоль) в ДМФ (1 мл) при 25°C добавляют *t*-BuOLi (55 мг, 681 мкмоль) и 2-хлор-*N*-оксазол-2-ил-ацетамид (Промежуточное соединение В7, 55 мг, 340 мкмоль), смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (1 мл) и экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×1 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=74%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,41 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,87 (д, *J*=1 Гц, 1H), 7,11 (д, *J*=1 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,86-4,77 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 1,54 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,32 (д, *J*=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺=345,2.

Соединение 73. 2-(2-Циклопропил-7-изопропил-4-оксо-2,4-дигидро-5Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(оксазол-2-ил)ацетамид.



[00940] Реакцию проводят по методике для Соединения 72, с применением 2-циклопропил-7-изопропил-5Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С13, 60 мг, 275 мкмоль) и хлор-*N*-оксазол-2-ил-ацетамида (66 мг, 412 мкмоль). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD С₁₈ 150×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 15-45%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=27%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,50 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,10 (с, 2H), 4,20-4,10 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 1,30 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,24-1,29 (м, 2H), 1,09-1,16 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺=343,2.

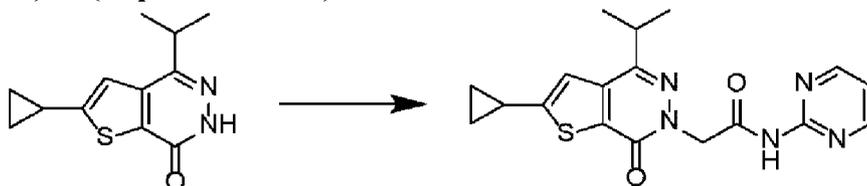
Соединение 74. 2-(2-Бром-4-изопропил-7-оксотиено[2,3-*d*]пиридазин-6(7H)-ил)-*N*-(*cis*-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамид.



[00941] Реакцию проводят по методике для Соединения 68, с применением 2-бром-4-изопропил-6Н-тиено[2,3-*d*]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С34, 100 мг, 366 мкмоль) и *cis*-2-хлор-*N*-(3-гидрокси-3-метил-циклобутил)ацетамида (Промежуточное соединение В6, 130 мг, 732 мкмоль). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex С18 75×30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В)

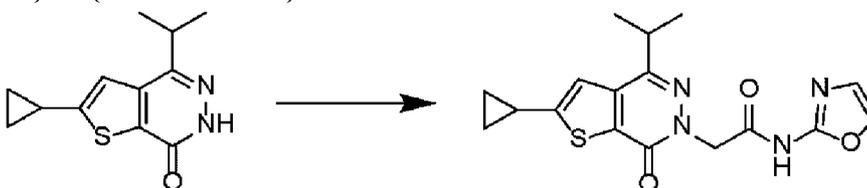
АЦН]; В: 25-35%, 12 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=35\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29 (d, $J=7$ Гц, 1 H), 7,97 (с, 1 H), 4,97 (с, 1 H), 4,66 (с, 2 H), 3,79-3,70 (м, 1 H), 3,36-3,32 (м, 1 H), 2,24-2,20 (м, 2 H), 1,96-1,90 (м, 2 H), 1,23 (д, $J=7$ Гц, 6 H), 1,21 (с, 3 H). ЖХМС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=414,1$.

Соединение 75. 2-(2-Циклопропил-4-изопропил-7-оксотиено[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



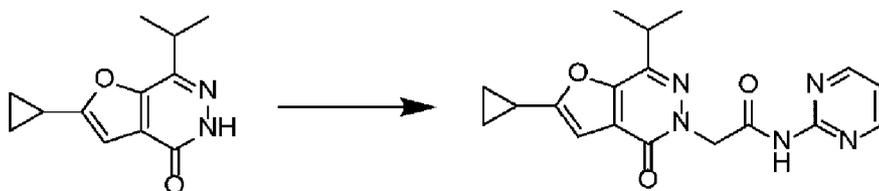
[00942] Реакцию проводят по методике для Соединения 52, с применением 2-циклопропил-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С37, 80 мг, 341 мкмоль), 2-хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамида (Промежуточное соединение В3, 88 мг, 512 мкмоль). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75×30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH_4HCO_3) - (В) АЦН]; В: 30-45%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=9\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,93 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,20 (т, $J=5$ Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,50-3,30 (м, 1H), 2,44-2,30 (м, 1H), 1,25 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,21-1,16 (м, 2H), 0,95-0,88 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=370,1$.

Соединение 76. 2-(2-Циклопропил-4-изопропил-7-оксотиено[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)-N-(оксазол-2-ил)ацетамид.



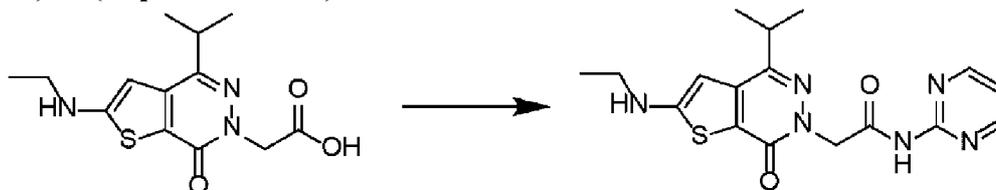
Реакцию проводят по методике для Соединения 72, с применением 2-циклопропил-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С37, 100 мг, 427 мкмоль) и 2-хлор-N-оксазол-2-ил-ацетамида (Промежуточное соединение В7, 137 мг, 854 мкмоль) при 25°C. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH_4HCO_3) - (В) АЦН]; В: 25-45%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, $Y=12\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,98 (ш, 1 H), 7,85 (с, 1 H), 7,41 (с, 1 H), 7,10 (с, 1 H), 5,00 (с, 2 H), 3,30-3,25 (м, 1 H), 2,45- 2,25 (м, 1 H), 1,25 (д, $J=7$ Гц, 6 H), 1,15-1,21 (м, 2 H), 0,86-0,96 (м, 2 H). ЖХМС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=359,1$.

Соединение 77. 2-(2-Циклопропил-4-изопропил-7-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



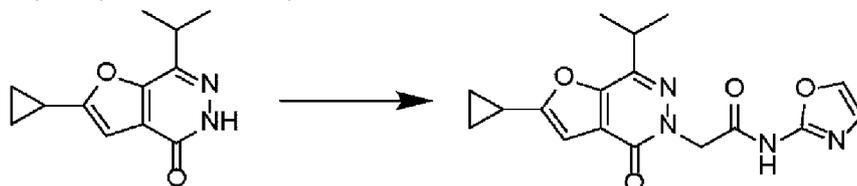
[00943] Реакцию проводят по методике реакции 72, с применением 2-циклопропил-7-изопропил-5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С29, 50 мг, 229 мкмоль) в ДМФ (2 мл) добавляют 2-хлор-N-пиримидин-2-ил-ацетамид (Промежуточное соединение В3, 79 мг, 458 мкмоль). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 25-50%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=21%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,91 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,20 (т, *J*=5 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,27-3,16 (м, 1H), 2,24-2,14 (м, 1H), 1,29 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,12-1,04 (м, 2H), 0,99-0,93 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺=354,1.

Соединение 78. 2-(2-(Этиламино)-4-изопропил-7-оксотиено[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



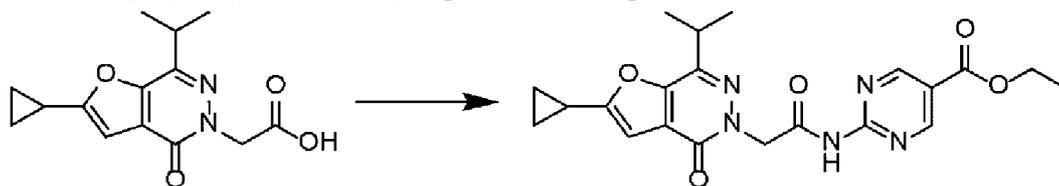
[00944] К раствору 2-[2-(этиламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]уксусной кислоты (Промежуточное соединение С39 100 мг, 339 мкмоль) в АЦН (1 мл) при 25°С под N₂ добавляют СОМУ (218 мг, 508 мкмоль), NMM (339 мкмоль, 37 мкл) и пиримидин-2-амин (48 мг, 508 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°С в течение 12 ч, затем ее разбавляют Н₂О (1 мл) и экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex С18 75×30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄HCO₃) - (В) АЦН]; В: 25-45%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=17%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,86 (ш, 1H), 8,67 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,56 (т, *J*=5 Гц, 1H), 7,20 (т, *J*=5 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,22-3,12 (м, 3H), 1,25-1,15 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺=373,2.

Соединение 79. 2-(2-Циклопропил-7-изопропил-4-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4H)-ил)-N-(оксазол-2-ил)ацетамид.



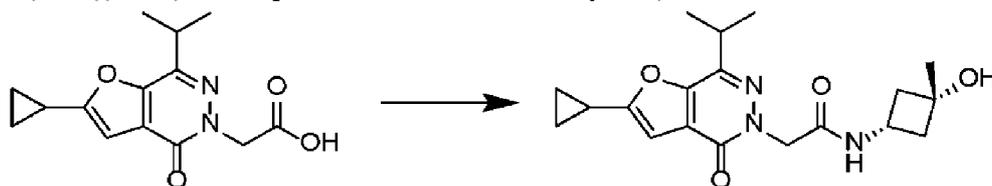
[00945] Реакцию проводят по методике для Соединения 72, с применением 2-циклопропил-7-изопропил-5Н-фууро[2,3-d]пиридазин-4-она (Промежуточное соединение С29, 50 мг, 229 мкмоль), 2-хлор-N-оксазол-2-ил-ацетамида (Промежуточное соединение В7, 74 мг, 458 мкмоль). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄НСО₃) - (В) АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=23%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,52 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 6,80 (с, 1Н), 4,97 (с, 2Н), 3,27-3,15 (м, 1Н), 2,25-2,14 (м, 1Н), 1,29 (д, J=7 Гц, 6Н), 1,11-1,04 (м, 2Н), 0,98-0,93 (м, 2Н). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺=343,1.

Соединение 80. Этил-2-(2-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4Н)-ил)ацетамидо)пиримидин-5-карбоксилат.



[00946] Реакцию проводят по методике для Соединения 78, с применением 2-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)уксусной кислоты (55 мг, 199 мкмоль) и этил-2-аминопиримидин-5-карбоксилата (50 мг, 299 мкмоль). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄НСО₃) - (В) АЦН]; В: 35-65%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, Y=11%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,77 (ш, 1Н), 9,09 (с, 2Н), 6,80 (с, 1Н), 5,19 (с, 2Н), 4,35 (кв, J=7 Гц, 2Н), 3,26-3,17 (м, 1Н), 2,25-2,15 (м, 1Н), 1,33 (т, J=7 Гц, 3Н), 1,29 (д, J=7 Гц, 6Н), 1,12-1,03 (м, 2Н), 1,00-0,92 (м, 2Н). ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺=425,8.

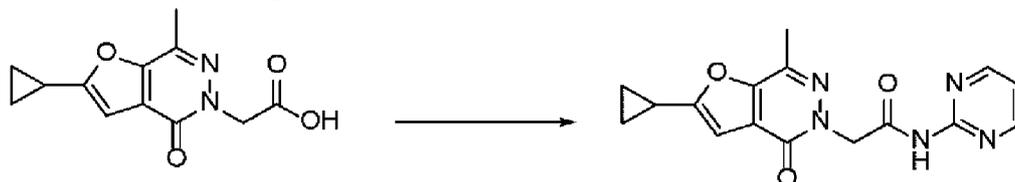
Соединение 81. 2-(2-Циклопропил-7-изопропил-4-оксофуоро[2,3-d]пиридазин-5(4Н)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамид.



[00947] К раствору 2-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)уксусной кислоты (Промежуточное соединение С38, 40 мг, 145 мкмоль) в ДМФ (1 мл) при 0°С добавляют ГАТУ (83 мг, 217 мкмоль) и раствор перемешивают при 0°С в течение 0,5 ч. Смесь оставляют нагреваться до 25°С затем добавляют 3-амино-1-метилциклобутанол гидрохлорид (22 мг, 160 мкмоль) и ДИПЭА (76 мкл, 434 мкмоль) и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD С18 150×40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [(А) вода (NH₄НСО₃) - (В) АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого

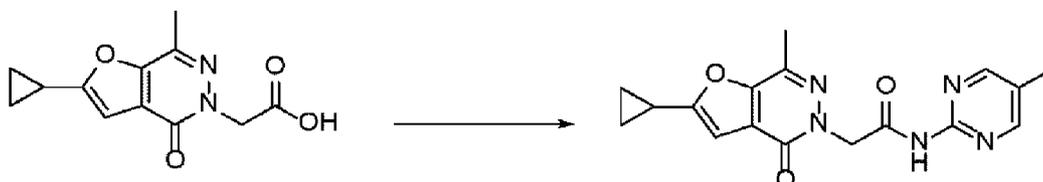
твердого вещества, $Y=86\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,22 (д, $J=7$ Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,81-3,67 (м, 1H), 3,24-3,12 (м, 1H), 2,27-2,14 (м, 3H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,27 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,20 (с, 3H), 1,11-1,04 (м, 2H), 0,97-0,91 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=360,2$.

Соединение 82. 2-{2-Циклопропил-7-метил-4-оксо-4H,5H-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил}-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



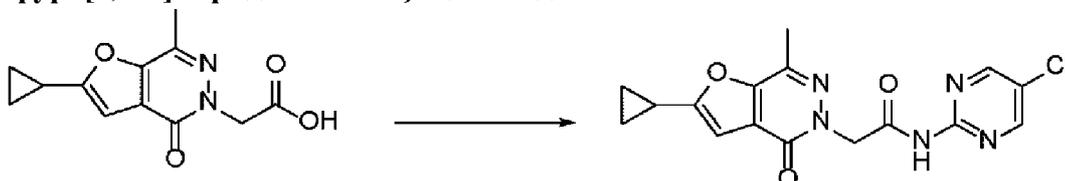
[00948] К раствору 2-(2-циклопропил-7-метил-4-оксо-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил)уксусной кислоты (Промежуточное соединение D1, 200 мг, 0,81 ммоль) в АЦН (5 мл) добавляют пиримидин-2-амин (115 мг, 1,21 ммоль), СОМУ (518 мг, 1,21 ммоль) и NMM (89 мкл, 0,81 ммоль) при 25°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Раствор концентрируют под вакуумом. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3) - АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=42\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,91 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,20 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,23-2,14 (м, 1H), 1,10-1,04 (м, 2H), 0,98-0,94 (м, 2H).

Соединение 83. 2-{2-Циклопропил-7-метил-4-оксо-4H,5H-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил}-N-(5-метилпиримидин-2-ил)ацетамид.



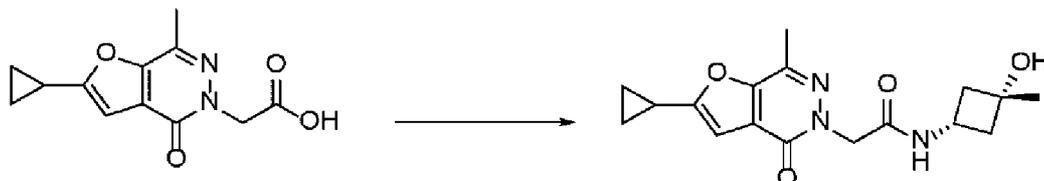
[00949] Получают по методике, аналогичной Соединению 82 с применением Промежуточного соединения D1 и 5-метилпиримидин-2-амина с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=14\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,75 (шс, 0,5 H), 8,52 (с, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,18-2,17 (м, 1H), 1,09-1,04 (м, 2H), 0,98-0,93 (м, 2H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + D_2O) δ 8,50 (с, 2H), 6,75 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,19-2,18 (м, 1H), 1,09-1,05 (м, 2H), 0,96-0,92 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=340,1$.

Соединение 84. N-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-2-{2-циклопропил-7-метил-4-оксо-4H,5H-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил}ацетамид.



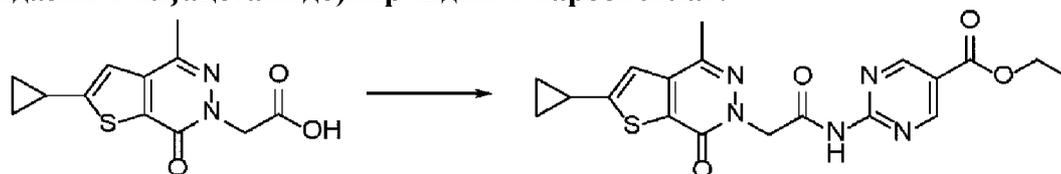
[00950] Получают по методике, аналогичной Соединению 82 с применением Промежуточного соединения D1 и 5-хлорпиримидин-2-аминина с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=12\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,14 (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,22-2,14 (м, 1H), 1,09-1,04 (м, 2H), 0,98-0,94 (м, 2H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +D₂O) δ 8,76 (с, 2H), 6,77 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,09-1,04 (м, 2H), 0,97-0,93 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z : $[M+H]^+=360,1$.

Соединение 85. 2-{2-Циклопропил-7-метил-4-оксо-4H,5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил}-N-[цис-3-гидрокси-3-метилциклобутил]ацетамид.



[00951] Получают по методике, аналогичной Соединению 82 с применением Промежуточного соединения D1 и цис-3-амино-1-метилциклобутанола с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=56\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,22 (д, $J=7$ Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,80-3,65 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,26-2,13 (м, 3H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,20 (с, 3H), 1,09-1,01 (м, 2H), 0,96-0,90 (м, 2H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +D₂O) δ 6,76 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,80-3,65 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,25-2,13 (м, 3H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,19 (с, 3H), 1,11-1,00 (м, 2H), 0,97-0,90 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z : $[M+H]^+=332,2$.

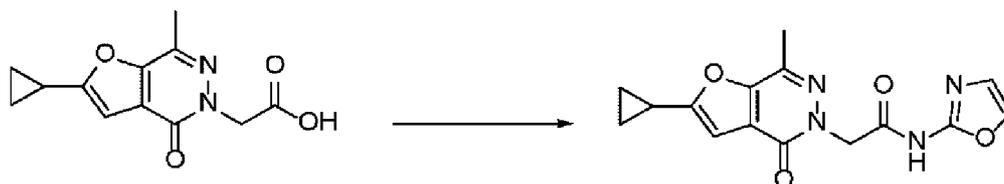
Соединение 86. Этил-2-(2-{2-циклопропил-4-метил-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}ацетида)пиримидин-5-карбоксилат.



[00952] К раствору 2-(2-циклопропил-4-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)уксусной кислоты (Промежуточное соединение D2, 100 мг, 378 мкмоль) в АЦН (1 мл) добавляют этил-2-аминопиримидин-5-карбоксилат (94,9 мг, 568 мкмоль), COMU (243 мг, 568 мкмоль) и NMM (41,6 мкл, 378 мкмоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (1 мл) и экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75×30 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 15-35%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=3,2\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,42 (с, 1H), 9,09 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,35 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,40-2,30 (м, 1H), 1,45 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,21-1,16 (м, 2H), 0,93-0,88 (м, 2H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +D₂O) δ 9,06 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,41-4,27 (м, 2

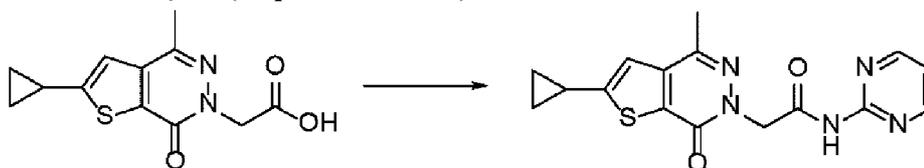
H), 2,46-2,31 (м, 4 H), 1,41-1,27 (м, 3 H), 1,25-1,15 (м, 2 H), 0,92-0,86 (м, 2 H). ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+=414,1$.

Соединение 87. 2-{2-циклопропил-7-метил-4-оксо-4H,5H-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил}-N-(1,3-оксазол-2-ил)ацетамид.



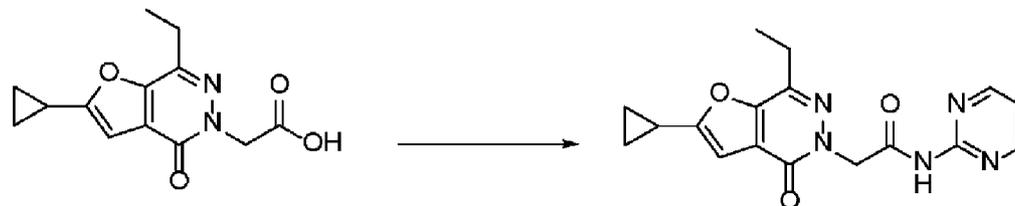
[00953] Получают по методике, аналогичной Соединению 82 с применением Промежуточного соединения D1 и 2-аминооксазола с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=26\%$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,54 (шс, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,11-1,02 (м, 2H), 0,99-0,92 (м, 2H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6+D_2O) δ 7,80 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,10-1,02 (м, 2H), 0,97-0,90 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z : $[M+H]^+=315,1$.

Соединение 88. 2-{2-Циклопропил-4-метил-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



[00954] Получают по методике, аналогичной Соединению 86 с применением Промежуточного соединения D2 и 2-аминопиримидина с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=9,6\%$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,20 (т, $J=5$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,40-2,30 (м, 1H), 1,22-1,14 (м, 2H), 0,95-0,88 (м, 2H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6+D_2O) δ 8,62 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,18 (т, $J=5$ Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,38-2,26 (м, 1H), 1,20-1,13 (м, 2H), 0,91-0,81 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[M+H]^+=342,1$.

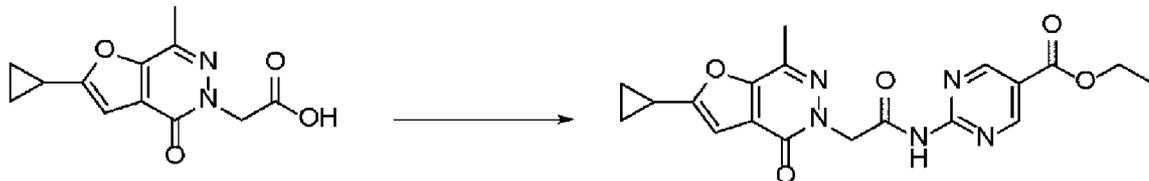
Соединение 89. 2-{2-циклопропил-7-этил-4-оксо-4H,5H-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил}-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



[00955] Получают по методике, аналогичной Соединению 82 с применением Промежуточного соединения D3 и пиримидин-2-амин аминопиримидина с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=52\%$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (шс, 1H), 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,20 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,82 (кв, $J=8$ Гц, 2H), 2,25-2,12 (м, 1H), 1,25 (т, $J=8$ Гц, 3H), 1,10-1,04 (м, 2H), 0,99-

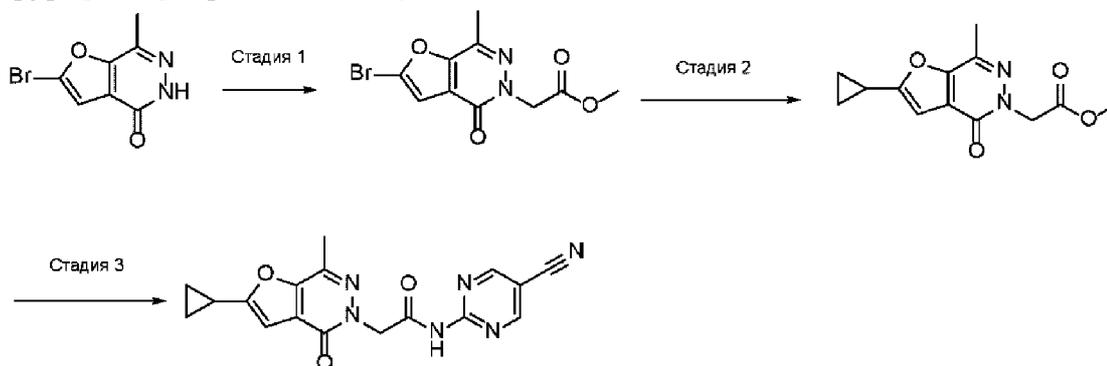
0,93 (м, 2H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8,65 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,19 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 2,81 (кв, $J=8$ Гц, 2H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,23 (т, $J=8$ Гц, 3H), 1,10-1,04 (м, 2H), 0,97-0,92 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=340,1$.

Соединение 90. Этил-2-(2-{2-циклопропил-7-метил-4-оксо-4Н,5Н-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил}ацетида)пиримидин-5-карбоксилат.



[00956] Получают по методике, аналогичной Соединению 82 с применением Промежуточного соединения D1 и этил-2-аминопиримидин-5-карбоксилата с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=10\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 11,38 (с, 1H), 9,09 (с, 2H), 6,81 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,35 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,23-2,11 (м, 1H), 1,33 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,10-1,00 (м, 2H), 0,99-0,94 (м, 2H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 9,06 (с, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,31 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,22-2,08 (м, 1H), 1,30 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,09-1,02 (м, 2H), 0,96-0,90 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=398,2$.

Соединение 91. N-(5-Цианопиримидин-2-ил)-2-{2-циклопропил-7-метил-4-оксо-4Н,5Н-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил}ацетамид.



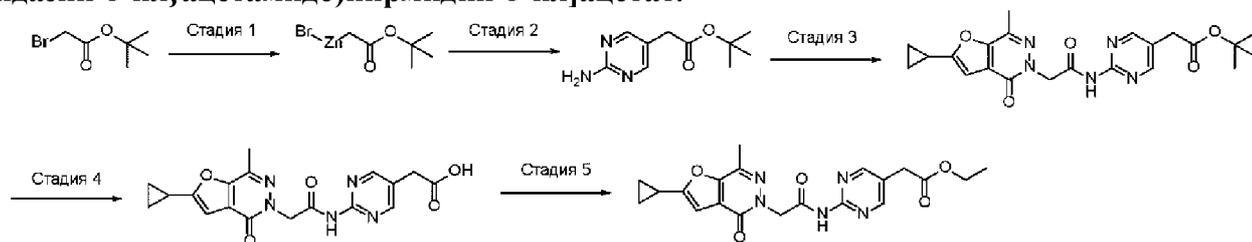
[00957] *Стадия 1.* Метил-2-(2-бром-7-метил-4-оксо-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетат. К раствору 2-бром-7-метил-5Н-фууро[2,3-d]пиридазин-4-она (см. синтез Промежуточного соединения D1) (170 мг, 0,74 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют Cs_2CO_3 (726 мг, 2,23 ммоль) и метил-2-бромацетат (77,1 мкл, 0,82 ммоль) при 25°C . Смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (2 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. $Y=98\%$.

[00958] *Стадия 2.* Метил-2-(2-циклопропил-7-метил-4-оксо-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетат. К раствору метил-2-(2-бром-7-метил-4-оксо-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетата (220 мг, 0,73 ммоль) в толуоле (5 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляют

циклопропилбороновую кислоту (94 мг, 1,10 ммоль), Pd(OAc)₂ (8,2 мг, 37 мкмоль), трициклогексилфосфин (20,5 мг, 73 мкмоль) и K₃PO₄ (543 мг, 2,56 ммоль) при 25°C под N₂. Полученную смесь перемешивают при 80°C под N₂ в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (5 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (10-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=52%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,80 (с, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,23-2,14 (м, 1H), 1,10-1,03 (м, 2H), 0,99-0,93 (м, 2H).

[00959] *Стадия 3. N-(5-Цианопиримидин-2-ил)-2-{2-циклопропил-7-метил-4-оксо-4H,5H-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил}ацетамид.* К раствору 2-аминопиримидин-5-карбонитрила (115 мг, 0,95 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляют Al(CH₃)₃ (2 М в толуоле, 0,95 мл) при 0°C. Смесь перемешивают в течение 1 ч, затем смесь обрабатывают метил-2-(2-циклопропил-7-метил-4-оксо-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетатом (100 мг, 0,38 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Смесь гасят насыщенным водным раствором NH₄Cl (2 мл) и экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 20-45%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=27%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,09 (с, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,09-1,04 (м, 2H), 0,98-0,94 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=351,0.

Соединение 92. Этил-2-[2-(2-{2-циклопропил-7-метил-4-оксо-4H,5H-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил}ацетида)пиримидин-5-ил]ацетат.



[00960] *Стадия 1. Бром-(2-трет-бутокси-2-оксо-этил)цинк.* К суспензии Zn (53 г, 0,81 ммоль) в ТГФ (1050 мл) добавляют TMSCl (6,83 мл, 53,8 ммоль) при 20°C под N₂. Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. К смеси добавляют трет-бутил-2-бромацетат (53,0 мл, 359 ммоль) при 25°C под N₂. Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч под N₂ с получением указанного в заголовке соединения в виде 0,34 М раствора в ТГФ. Y=количественный.

[00961] *Стадия 2. Трет-бутил-2-(2-аминопиримидин-5-ил)ацетат.* К раствору 5-бромпиримидин-2-амин (6,0 г, 34,5 ммоль) в ТГФ (180 мл) добавляют Pd₂(dba)₃ (1,58 г, 1,72

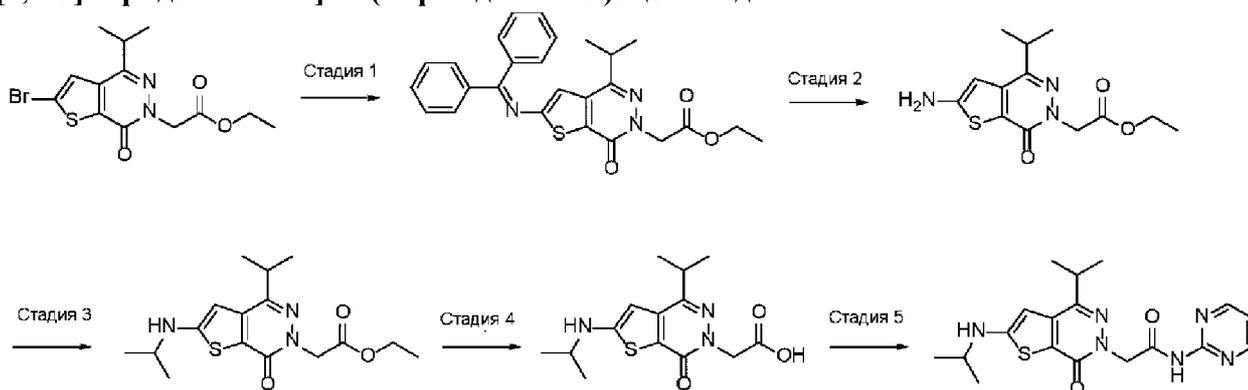
ммоль) и XPhos (1,64 г, 3,45 ммоль) при 25°C под N₂. Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем обрабатывают бром-(2-трет-бутокси-2-оксо-этил)цинком (0,34 М в ТГФ, 609 мл) при 25°C под N₂. Смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч под N₂. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного NH₄Cl водного раствора (80 мл) при 0°C и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C₁₈ 250×100 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 15-45%, 18 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=35%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,09 (с, 2H), 6,50 (с, 2H), 3,37 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

[00962] *Стадия 3. Трет-бутил-2-[2-[[2-(2-циклопропил-7-метил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетил]амино]пиримидин-5-ил]ацетат.* К раствору 2-(2-циклопропил-7-метил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)уксусной кислоты (130 мг, 0,52 ммоль) в АЦН (4 мл) добавляют трет-бутил-2-(2-аминопиримидин-5-ил)ацетат (164 мг, 0,79 ммоль), СОМУ (336 мг, 0,79 ммоль) и NMM (58 мкл, 0,52 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч под N₂. Раствор концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией (10-30% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Y=87%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,90 (с, 1H), 8,56 (с, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,20-2,16 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,10-1,04 (м, 2H), 0,99-0,94 (м, 2H).

[00963] *Стадия 4. 2-[2-[[2-(2-циклопропил-7-метил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетил]амино]пиримидин-5-ил]уксусная кислота.* К раствору трет-бутил-2-[2-[[2-(2-циклопропил-7-метил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетил]амино]пиримидин-5-ил]ацетата (180 мг, 0,41 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (2 мл) и смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=99%.

[00964] *Стадия 5. Этил-2-[2-(2-{2-циклопропил-7-метил-4-оксо-4H,5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил}ацетамидо)пиримидин-5-ил]ацетат.* К раствору 2-[2-[[2-(2-циклопропил-7-метил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетил]амино]пиримидин-5-ил]уксусной кислоты (155 мг, 0,40 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляют SOCl₂ (59 мкл, 0,81 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч, затем концентрируют под вакуумом. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C₁₈ 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 25-55%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=26%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,70 (шс, 0,4 H), 8,58 (с, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,11 (кв, *J*=7 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,23-2,14 (м, 1H), 1,20 (т, *J*=7 Гц, 3H), 1,09-1,04 (м, 2H), 0,98-0,94 (м, 2H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) δ 8,55 (с, 2H), 6,75 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,09 (кв, *J*=7 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,21-2,13 (м, 1H), 1,18 (т, *J*=7 Гц, 3H), 1,09-1,03 (м, 2H), 0,97-0,91 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=412,0.

Соединение 93. 2-[7-Оксо-4-(пропан-2-ил)-2-[(пропан-2-ил)амино]-6Н,7Н-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



[00965] *Стадия 1. Этил-2-[2-(бензгидрилиденамино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат.* К раствору этил-2-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (Промежуточное соединение D4, 0,70 г, 1,95 ммоль) в диоксане (7 мл) добавляют Pd(OAc)₂ (44 мг, 0,19 ммоль), дифенилметанимин (392 мкл 2,34 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенил-фосфан (113 мг, 0,20 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,27 г, 3,90 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 105°C в течение 12 ч под N₂. Реакционную смесь разбавляют H₂O (10 мл) и экстрагируют ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (10-25% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=89%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80-7,70 (м, 2H), 7,65-7,55 (м, 4H), 7,54-7,50 (m 2H), 7,45-7,32 (м, 3H), 4,82 (с, 2H), 4,12 (кв, J=7 Гц, 2H), 3,30-3,22 (м, 1H), 1,25-1,15 (м, 9H).

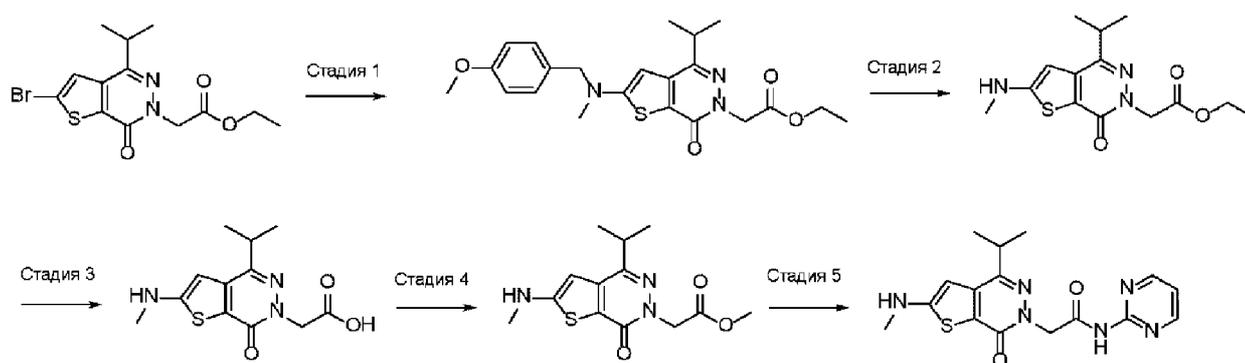
[00966] *Стадия 2. Этил-2-{2-[(дифенилметилен)амино]-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6Н,7Н-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}ацетат.* К раствору этил-2-[2-(бензгидрилиденамино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (0,20 г, 0,39 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляют гидроксиламин гидрохлорид (93 мг, 1,34 ммоль) и ацетат натрия (97 мг, 1,18 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют H₂O (1 мл) и экстрагируют ДХМ (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колодка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; градиент: 20-50% в течение более 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=25%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,87 (с, 1H), 8,67 (д, J=5 Гц, 2H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 6,99 (д, J=5 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,15-3,05 (м, 1H), 1,21 (д, J=7 Гц, 6H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆-D₂O) δ 8,64 (д, J=5 Гц, 2H), 7,18 (т, J=5 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,20-2,95(м, 1H), 1,20 (д, J=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=345,2.

[00967] *Стадия 3. Этил-2-[4-изопропил-2-(изопропиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат.* К раствору этил-2-(2-амино-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (300 мг, 1,02 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 25°C под N₂ добавляют 2-метоксипропен (439 мг, 6,09 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (646 мг, 3,05 ммоль) и АсОН (290 мкл, 5,08 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют H₂O (5 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (25-50% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=76%.

[00968] *Стадия 4. 2-[4-Изопропил-2-(изопропиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]уксусная кислота.* К раствору этил-2-[4-изопропил-2-(изопропиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (260 мг, 0,77 ммоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (2 мл) при 25°C под N₂ добавляют LiOH·H₂O (65 мг, 1,54 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Смесь доводят до pH 4 с 2 М HCl и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=84%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,79 (шс, 1H), 7,50 (д, J=8 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,70 (с, 2H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,20-3,07 (м, 1H), 1,21 (т, J=7 Гц, 12H).

[00969] *Стадия 5. 2-[7-Оксо-4-(пропан-2-ил)-2-[(пропан-2-ил)амино]-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.* К раствору 2-[4-изопропил-2-(изопропиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]уксусной кислоты (150 мг, 0,48 ммоль) в АЦН (2 мл) при 25°C добавляют пиримидин-2-амин (138 мг, 1,45 ммоль), NMM (53 мкл, 0,48 ммоль) и COMU (415 мг, 0,97 ммоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Смесь разбавляют H₂O (2 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C₁₈ 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 25-55%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=24%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,86 (с, 1H), 8,67 (д, J=5 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8 Гц, 1H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,62-3,56 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 1,21 (т, J=6 Гц, 12H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) δ 8,66 (д, J=5 Гц, 2H), 7,19 (т, J=5 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,62-3,55 (м, 1H), 3,18-3,09 (м, 1H), 1,20 (т, J=7 Гц, 12H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=387,2.

Соединение 94. 2-[2-(Метиламино)-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



[00970] *Стадия 1. Этил-2-[4-изопропил-2-[(4-метоксифенил)метил-метил-амино]-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат.* К раствору этил-2-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (Промежуточное соединение D4, 500 мг, 1,39 ммоль) в диоксане (5 мл) при 25°C добавляют BINAP (87 мг, 139 мкмоль), 1-(4-метоксифенил)-N-метил-метанамин (631 мг, 4,18 ммоль), Cs₂CO₃ (680 мг, 2,09 ммоль) и Pd(OAc)₂ (31 мг, 139 мкмоль). Смесь перемешивают при 105°C в течение 4 ч. Смесь разбавляют H₂O (6 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×6 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (6 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 15-45%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=87%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,32-7,16 (м, 2H), 7,02-6,85 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,13 (д, J=7 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,22-3,16 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 1,29-1,13 (м, 9H).

[00971] *Стадия 2. Этил-2-[4-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат.* Смесь этил-2-[4-изопропил-2-[(4-метоксифенил)метил-метил-амино]-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (300 мг, 0,70 ммоль) и ТФК (3 мл) перемешивают при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (3 мл) и экстрагируют EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (10% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=97%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,59 (д, J=5 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,14 (кв, J=7 Гц, 2H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,86 (д, J=5 Гц, 3H), 1,22 (д, J=7 Гц, 6H), 1,20-1,15 (м, 3H).

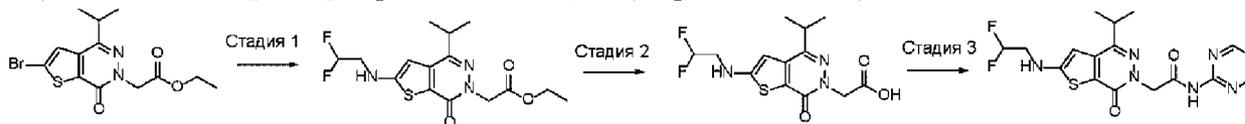
[00972] *Стадия 3. 2-[4-Изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]уксусная кислота.* К раствору этил-2-[4-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (200 мг, 0,65 ммоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (1 мл) при 25°C добавляют LiOH·H₂O (54 мг, 1,29 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (3 мл) и экстрагируют EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над безводным

Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (10% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=93%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,87 (с, 1H), 7,70-7,31 (м, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,70 (с, 2H), 3,15 (кв, *J*=7 Гц, 1H), 2,85 (д, *J*=5 Гц, 3H), 1,23 (д, *J*=7 Гц, 6H).

[00973] Стадия 4. Метил-2-[4-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил]ацетат. К раствору 2-[4-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил]уксусной кислоты (140 мг, 0,50 ммоль) в MeOH (1,5 мл) при 25°C добавляют TMSCl (6,3 мкл, 50 мкмоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (2 мл) и экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=95%.

[00974] Стадия 5. 2-[2-(Метиламино)-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид. К раствору метил-2-[4-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил]ацетата (140 мг, 0,47 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при 25°C добавляют пиримидин-2-амин (68 мг, 0,71 ммоль). Смесь охлаждают до 0°C и обрабатывают LiHMDS (1 М в ТГФ, 1,04 мл, 1,04 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (2 мл) и экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В%: 15-40%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=29%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,87 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,56 (кв, *J*=5 Гц, 1H), 7,20 (т, *J*=5 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,86 (д, *J*=5 Гц, 3H), 1,23 (д, *J*=7 Гц, 6H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) δ 8,64 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,18 (т, *J*=5 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 1,20 (д, *J*=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=359,2.

Соединение 95. 2-{2-[(2,2-Дифторэтил)амино]-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил}-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



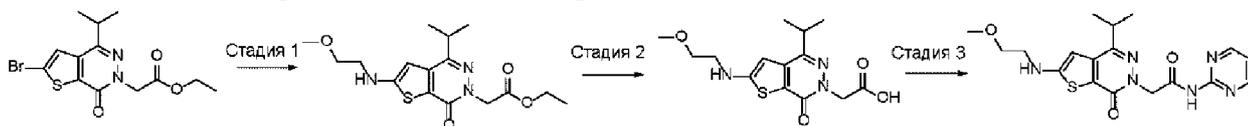
[00975] Стадия 1. этил-2-[2-(2,2-дифторэтиламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил]ацетат. К раствору этил-2-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)ацетата (Промежуточное соединение D4, 300 мг, 0,84 ммоль) в диоксане (3 мл) при 25°C под N₂ добавляют Cs₂CO₃ (816 мг, 2,51 ммоль), Pd(OAc)₂ (18,8 мг, 84 мкмоль) и (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенил-фосфан (48 мг, 84 мкмоль). PC обрабатывают 2,2-дифторэтанамином (66 мкл, 2,51 ммоль) и раствор

перемешивают при 105°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (5 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×2 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, 1:1 EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=43%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО - d₆) δ 7,88 (т, J=7 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,36-6,07 (м, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,16-4,11 (м, 2H), 4,16-4,10 (м, 2H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,18-3,16 (м, 1H), 1,25-1,23 (м, 6H), 1,22-1,18 (м, 3H).

[00976] Стадия 2. 2-[2-(2,2-дифторэтиламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]уксусная кислота. К раствору этил-2-[2-(2,2-дифторэтиламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (120 мг, 0,33 ммоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (2 мл) при 0°C под N₂ добавляют LiOH·H₂O (42 мг, 1,00 ммоль). Раствор перемешивают при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют H₂O (3 мл) и промывают этилацетатом (3×1 мл). Водную фазу доводят до pH ~5 с 2 М HCl и экстрагируют этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,86 (т, J=7 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,38-6,06 (м, 1H) 4,71 (с, 2H), 3,74-3,65 (м, 2H), 3,17-3,14 (м, 1H), 1,22 (д, J=7 Гц, 6H).

[00977] Стадия 3. 2-{2-[(2,2-Дифторэтил)амино]-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид. К раствору 2-[2-(2,2-дифторэтиламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]уксусной кислоты (75 мг, 226 мкмоль) и пиримидин-2-амина (65 мг, 0,68 ммоль) в АЦН (1 мл) при 25°C добавляют СОМУ (145 мг, 0,34 ммоль) и NMM (25 мкл, 226 мкмоль). РС перемешивают при 50°C в течение 24 ч под N₂. Реакционную смесь прямо очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=40%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,88 (с, 1H), 8,67 (д, J=5 Гц, 2H), 7,85 (т, J=6 Гц, 1H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,39-6,07 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,74-3,67 (м, 2H), 3,18-3,13 (м, 1H), 1,23 (д, J=7 Гц, 6H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ 8,64 (д, J=5 Гц, 2H), 7,19 (т, J=5 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,32-6,03 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,72-3,67 (м, 2H), 3,18-3,11 (м, 1H), 1,22-1,20 (д, J=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=409,2.

Соединение 96. 2-{2-[(2-Метоксиэтил)амино]-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



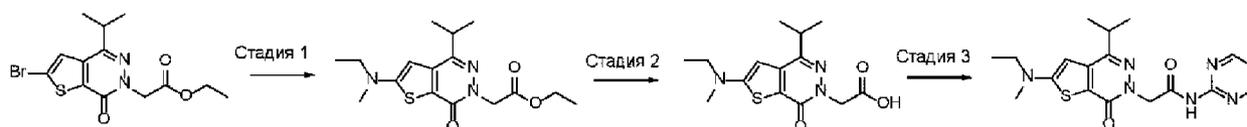
[00978] Стадия 1. Этил-2-[4-изопропил-2-(2-метоксиэтиламино)-7-оксо-

тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат. К раствору этил-2-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (Промежуточное соединение D4, 700 мг, 1,95 ммоль) в диоксане (7 мл) при 25°C добавляют BINAP (121 мг, 195 мкмоль), 2-метоксиэтиламин (508 мкл, 5,85 ммоль), Cs₂CO₃ (952 мг, 2,92 ммоль) и Pd(OAc)₂ (44 мг, 195 мкмоль). Смесь перемешивают при 105°C в течение 12 ч. Смесь разбавляют H₂O (10 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (25% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=20%.

[00979] *Стадия 2. 2-[4-Изопропил-2-(2-метоксиэтиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]уксусная кислота*. К раствору этил-2-[4-изопропил-2-(2-метоксиэтиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (130 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (1 мл) и H₂O (1 мл) при 25°C под N₂ добавляют LiOH·H₂O (31 мг, 0,74 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Смесь доводят до pH ~ 4 с водным 2 М HCl, и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=84%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,84 (шс, 1H), 7,68 (т, J=6 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,70 (с, 2H), 3,53 (т, J=5 Гц, 2H), 3,35 (д, J=5 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,19-3,09 (м, 1H), 1,22 (д, J=7 Гц, 6H).

[00980] *Стадия 3. 2-{2-[2-Метоксиэтил)амино]-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид*. К раствору 2-[4-изопропил-2-(2-метоксиэтиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]уксусной кислоты (100 мг, 0,31 ммоль) в АЦН (1 мл) при 25°C добавляют пиримидин-2-амин (88 мг, 0,92 ммоль), NMM (34 мкл, 0,31 ммоль) и СОМУ (263 мг, 0,61 ммоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Смесь разбавляют H₂O (3 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C₁₈ 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=31%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,85 (с, 1H), 8,67 (д, J=5 Гц, 2H), 7,66 (т, J=6 Гц, 1H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,56-3,52 (м, 2H), 3,36-3,33 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,20-3,10 (м, 1H), 1,22 (д, J=7 Гц, 6H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ 8,66 (д, J=5 Гц, 2H), 7,19 (т, J=5 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,55-3,50 (м, 2H), 3,36-3,33 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,19-3,08 (м, 1H), 1,22 (д, J=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=403,2.

Соединение 97. 2-{2-[Этил(метил)амино]-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



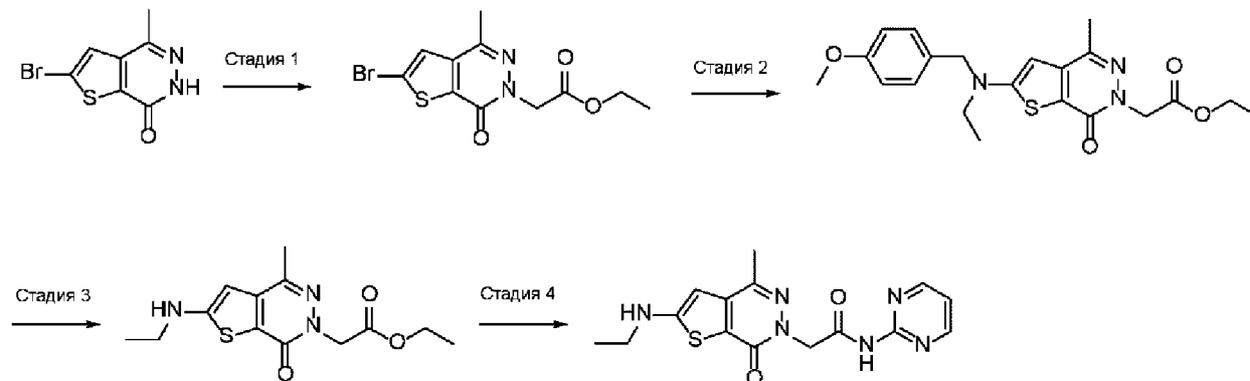
[00981] *Стадия 1. Этил-2-[2-[этил(метил)амино]-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат.* К раствору этил-2-(2-хлор-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (0,70 г, 2,22 ммоль) в диоксане (7 мл) при 25°C под N₂ добавляют BINAP (138 мг, 222 мкмоль), N-метилэтанамин (573 мкл 6,67 ммоль), Cs₂CO₃ (2,17 г, 6,67 ммоль) и Pd(OAc)₂ (50 мг, 222 мкмоль). Смесь перемешивают при 105°C в течение 12 ч. РС разбавляют H₂O (2 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (5×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, 25% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=53%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,20 (с, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,14 (кв, J=7 Гц, 2H), 3,47 (кв, J=7 Гц, 2H), 3,25-3,17 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,24-1,14 (м, 12H).

[00982] *Стадия 2. 2-[2-[этил(метил)амино]-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]уксусная кислота.* К раствору этил-2-[2-[этил(метил)амино]-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (300 мг, 0,89 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H₂O (1 мл) при 25°C добавляют LiOH·H₂O (75 мг, 1,78 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь доводят до pH ~4 с 2 М HCl, и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=91%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,19 (с, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,47 (кв, J=7 Гц, 2H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,23 (д, J=7 Гц, 6H), 1,16 (т, J=7 Гц, 3H).

[00983] *Стадия 3. 2-{2-[Этил(метил)амино]-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.* К раствору 2-[2-[этил(метил)амино]-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]уксусной кислоты (0,10 г, 323 мкмоль) в АЦН (1 мл) при 25°C добавляют COMU (208 мг, 0,48 ммоль), пиримидин-2-амин (92 мг, 0,97 ммоль) и NMM (36 мкл 0,32 ммоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления АЦН (1 мл). Остаток разбавляют H₂O (2 мл) и полученную смесь экстрагируют ДХМ (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 25-55%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=27%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,87 (с, 1H), 8,67 (д, J=5 Гц, 2H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,47 (кв, J=7 Гц, 2H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,23 (д, J=7 Гц, 6H), 1,16 (т, J=7 Гц, 3H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) δ

10,86 (с, 0,1H), 8,66 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,19 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,47 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,23 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,16 (т, $J=7$ Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[M+H]^+=387,2$.

Соединение 98. 2-[2-(Этиламино)-4-метил-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



[00984] *Стадия 1. Этил-2-(2-бром-4-метил-7-оксо-тиено [2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетат.* К раствору 2-бром-4-метил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (см. синтез Промежуточного соединения D2) (400 мг, 1,63 ммоль) в ДМФ (4 мл) при 25°C под N_2 добавляют этил-2-бромацетат (271 мкл, 2,45 ммоль) и K_2CO_3 (451 мг, 3,26 ммоль). РС перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (8 мл) и экстрагируют EtOAc (3×6 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×5 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (25-50% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=93\%$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,90 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,18-4,13 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,22-1,19 (м, 3H).

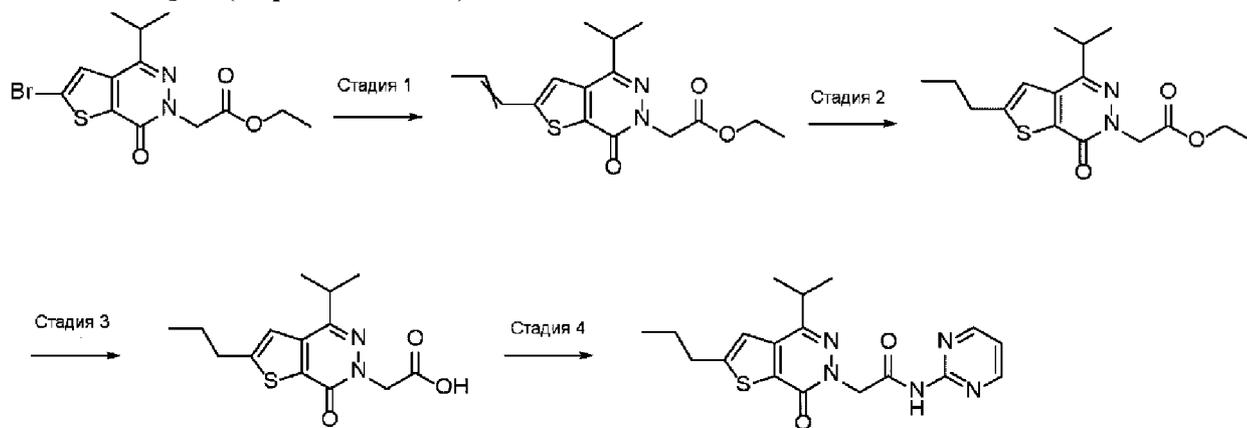
[00985] *Стадия 2. Этил-2-[2-[этил-[(4-метоксифенил)метил]амино]-4-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат.* К раствору этил-2-(2-бром-4-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (190 мг, 0,57 ммоль) в диоксане (2 мл) при 25°C под N_2 добавляют BINAP (36 мг, 57 мкмоль), N-[(4-метоксифенил)метил]этанамин (284 мг, 1,72 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (13 мг, 57 мкмоль) и Cs_2CO_3 (280 мг, 0,86 ммоль). Смесь перемешивают при 105°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (2 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×2 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (17-25% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=42\%$.

[00986] *Стадия 3. Этил-2-[2-(этиламино)-4-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат.* Смесь этил-2-[2-[этил-[(4-метоксифенил)метил]амино]-4-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (500 мг, 1,20 ммоль) и ТФК (5 мл) перемешивают при 70°C под N_2 в течение 1 ч. Остаток концентрируют при пониженном давлении и

полученный остаток очищают колоночной хроматографией (25-50% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=42\%$.

[00987] *Стадия 4. Пиримидин-2-ил-2-[2-(этиламино)-4-метил-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат.* К раствору 2-[2-(этиламино)-4-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]уксусной кислоты (110 мг, 0,41 ммоль) в АЦН (1,5 мл) при 25°C под N_2 добавляют СОМУ (264 мг, 0,62 ммоль), пиримидин-2-амин (78 мг, 0,82 ммоль) и NMM (45 мкл, 0,41 ммоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 4 ч. Смесь разбавляют H_2O (2 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×2 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонокка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x 40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3) - АЦН]; В: 10-40%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=28\%$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,87 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,59 (т, $J=5$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,24-3,15 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,21 (т, $J=7$ Гц, 3H). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6+D_2O$) δ 8,65 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,19 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 3,26-3,08 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,20 (т, $J=7$ Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z : $[M+H]^+=345,2$.

Соединение 99. 2-[7-Оксо-4-(пропан-2-ил)-2-пропил-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



[00988] *Стадия 1. Этил-2-[7-оксо-2-(проп-1-ен-1-ил)-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат.* К смеси этил-2-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (Промежуточное соединение D4, 400 мг, 1,11 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-проп-1-енил-1,3,2-диоксаборолана (281 мг, 1,67 ммоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) при 25°C под N_2 добавляют Na_2CO_3 (236 мг, 2,23 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (163 мг, 0,22 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (3 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (2×5 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией (20% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. $Y=98\%$. 1H ЯМР (400

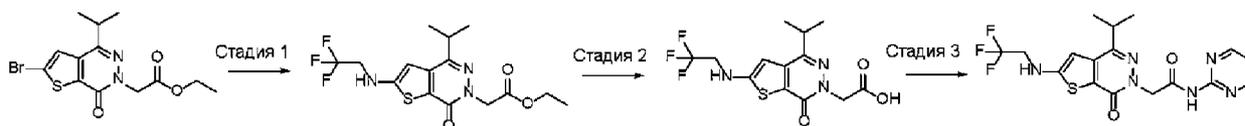
МГц, ДМСО- d_6) δ 7,55 (с, 1H), 6,85-6,75 (м, 1H), 6,53-6,42 (м, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,20-4,11 (м, 2H), 3,32-3,26 (м, 1H), 1,90 (д, $J=7$ Гц, 3H), 1,26 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,23-1,18 (м, 3H).

[00989] *Стадия 2. Этил-2-(4-изопропил-7-оксо-2-пропил-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетат.* К раствору этил-2-[7-оксо-2-(проп-1-ен-1-ил)-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (0,35 г, 1,09 ммоль) в EtOH (10 мл) под N_2 добавляют 10% Pd/C (50% масс. в воде, 50 мг). Суспензию дегазируют под вакуумом и продувают H_2 несколько раз. Смесь перемешивают под H_2 (15 ф./кв.д.) при 25°C в течение 2 ч. Реакцию фильтруют, и фильтрат концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. $Y=91\%$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,46 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,15 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,48-3,40 (м, 1H), 2,96 (т, $J=7$ Гц, 2H), 1,73 (т, $J=7$ Гц, 2H), 1,26 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,20 (т, $J=7$ Гц, 3H), 0,96 (т, $J=7$ Гц, 3H).

[00990] *Стадия 3. 2-(4-Изопропил-7-оксо-2-пропил-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)уксусная кислота.* К смеси этил-2-(4-изопропил-7-оксо-2-пропил-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (320 мг, 0,99 ммоль) в ТГФ (4 мл) и H_2O (1 мл) добавляют $LiOH \cdot H_2O$ (83 мг, 1,98 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакцию доводят до pH ~ 4 с 2 М HCl и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3 \times 3 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (2 \times 3 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. $Y=89\%$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,00 (шс, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,35-3,28 (м, 1H), 2,96 (т, $J=7$ Гц, 2H), 1,73 (т, $J=7$ Гц, 2H), 1,26 (д, $J=7$ Гц, 6H), 0,96 (т, $J=7$ Гц, 3H).

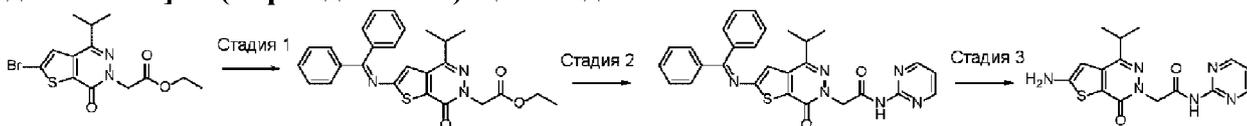
[00991] *Стадия 4. 2-[7-Оксо-4-(пропан-2-ил)-2-пропил-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.* К смеси 2-(4-изопропил-7-оксо-2-пропил-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,34 ммоль) и пиримидин-2-амина (39 мг, 0,41 ммоль) в АЦН (2 мл) при 25°C добавляют COMU (218 мг, 0,51 ммоль) и NMM (56 мкл, 0,51 ммоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 8 ч. Реакцию концентрируют под вакуумом. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 \times 40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3) - АЦН]; В: 30-60%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=17\%$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (с, 1H), 8,68 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,21 (т, $J=5$ Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,35-3,25 (м, 1H), 2,97 (т, $J=7$ Гц, 2H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,26 (д, $J=7$ Гц, 6H), 0,95 (т, $J=7$ Гц, 3H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + D_2O) δ 8,66 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,20 (т, $J=5$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,35-3,30 (м, 1H), 2,96 (т, $J=7$ Гц, 2H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,25 (д, $J=7$ Гц, 6H), 0,95 (т, $J=7$ Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z: $[M+H]^+=372,2$.

Соединение 100. 2-[7-Оксо-4-(пропан-2-ил)-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



[00992] Получают по методике, аналогичной Соединению 95. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,88 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 8,05 (т, $J=7$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,22-4,14 (м, 2H), 3,19-3,12 (м, 1H), 1,23 (д, $J=7$ Гц, 6H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +D $_2$ O) δ 8,65 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,19 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,18-4,11 (м, 2H), 3,20-3,09 (м, 1H), 1,22 (д, $J=7$ Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=427,1$.

Соединение 101. 2-[2-Амино-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



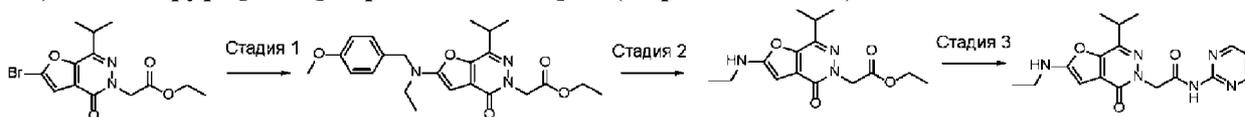
[00993] *Стадия 1. Этил-2-[2-(бензгидрилиденамино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат.* К раствору этил-2-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (Промежуточное соединение D4, 0,70 г, 1,95 ммоль) в диоксане (7 мл) при 25°C добавляют Pd(OAc) $_2$ (44 мг, 0,19 ммоль), дифенилметанимин (392 мкл, 2,34 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенил-фосфан (113 мг, 0,19 ммоль) и Cs $_2$ CO $_3$ (1,27 г, 3,90 ммоль). Смесь перемешивают при 105°C в течение 12 ч под N $_2$. Реакционную смесь разбавляют H $_2$ O (10 мл) и экстрагируют ДХМ (3 \times 10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 \times 10 мл), сушат над Na $_2$ SO $_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (10-25% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. $Y=89\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,80-7,70 (м, 2H), 7,65-7,55 (м, 4H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,45-7,32 (м, 3H), 4,82 (с, 2H), 4,12 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 3,30-3,22 (м, 1H), 1,25-1,15 (м, 9H).

[00994] *Стадия 2. 2-[2-(Бензгидрилиденамино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-пиримидин-2-ил-ацетамид.* К раствору этил-2-[2-(бензгидрилиденамино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (0,50 г, 1,09 ммоль) и пиримидин-2-амина (207 мг, 2,18 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 2,39 мл, 2,39 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H $_2$ O (5 мл) при 0°C и затем полученную смесь экстрагируют EtOAc (3 \times 5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 \times 5 мл), сушат над Na $_2$ SO $_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 \times 40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH $_4$ HCO $_3$) - АЦН]; В: 45-75%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. $Y=15\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,81-7,73 (м, 2H), 7,64-7,57 (м, 4H), 7,55-7,50 (м, 2H), 7,43-7,36 (м, 3H), 7,20 (т, $J=5$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,35-3,25 (м, 1H), 1,22 (д, $J=7$ Гц, 6H). ^1H ЯМР

(400 МГц, ДМСО- d_6 +D₂O) δ 8,63 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,77-7,67 (м, 2H), 7,62-7,55 (м, 4H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,37-7,30 (м, 3H), 7,18 (т, $J=5$ Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,32-3,12 (м, 1H), 1,19 (д, $J=7$ Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[M+H]^+=509,2$.

[00995] Стадия 3. 2-[2-Амино-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид. К раствору 2-[2-(бензгидрилиденамино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-пиримидин-2-ил-ацетамида (0,20 г, 0,39 ммоль) в MeOH (2 мл) при 25°C добавляют гидроксилламин гидрохлорид (93 мг, 1,34 ммоль) и ацетат натрия (97 мг, 1,18 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления MeOH (2 мл). Остаток разбавляют H₂O (1 мл) и полученную смесь экстрагируют ДХМ (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; градиент: 20-50% В в течение более 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=25\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,20 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=5$ Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,15-3,05 (м, 1H), 1,21 (д, $J=7$ Гц, 6H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +D₂O) δ 8,64 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,18 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,20-2,95 (м, 1H), 1,20 (д, $J=7$ Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[M+H]^+=345,2$.

Соединение 102. 2-[2-(Этиламино)-4-оксо-7-(пропан-2-ил)-4H,5H-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



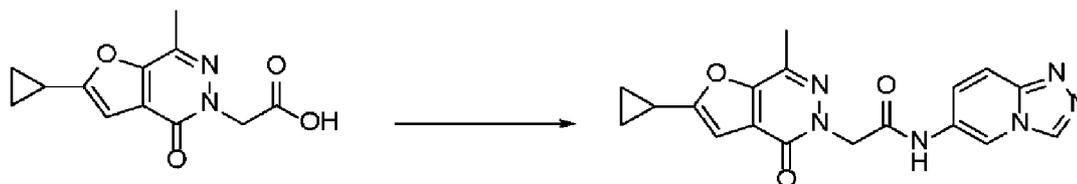
[00996] Стадия 1. Этил-2-[2-[этил-[(4-метоксифенил)метил]амино]-7-изопропил-4-оксо-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил]ацетат. К раствору этил-2-(2-бром-7-изопропил-4-оксо-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетата (Промежуточное соединение D5, 670 мг, 1,95 ммоль) в диоксане (10 мл) при 25°C добавляют N-[(4-метоксифенил)метил]этанамин (0,97 г, 5,86 ммоль), VINAP (122 мг, 0,20 ммоль), Pd(OAc)₂ (44 мг, 0,20 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,95 г, 2,93 ммоль). Смесь перемешивают при 105°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (50% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=36\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,26 (д, $J=9$ Гц, 2H) 6,91 (д, $J=9$ Гц, 2H) 5,64 (с, 1H) 4,80 (с, 2H) 4,52 (с, 2H) 4,13 (кв, $J=7$ Гц, 2H) 3,73 (с, 3H) 3,43 (кв, $J=7$ Гц, 2H) 3,20-3,05 (м, 1H) 1,26 (д, $J=7$ Гц, 6H) 1,19 (т, $J=7$ Гц, 3H) 1,14 (т, $J=7$ Гц, 3H).

[00997] Стадия 2. Этил-2-[2-(этиламино)-7-изопропил-4-оксо-фууро[2,3-

d]пиридазин-5-ил]ацетат. К раствору этил-2-[2-[этил-[(4-метоксифенил)метил]амино]-7-изопропил-4-оксо-фууро[2,3-*d*]пиридазин-5-ил]ацетата (500 мг, 1,17 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 25°C добавляют ТФК (87 мкл, 1,17 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, 1:1 EtOAc/бензин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=28%.

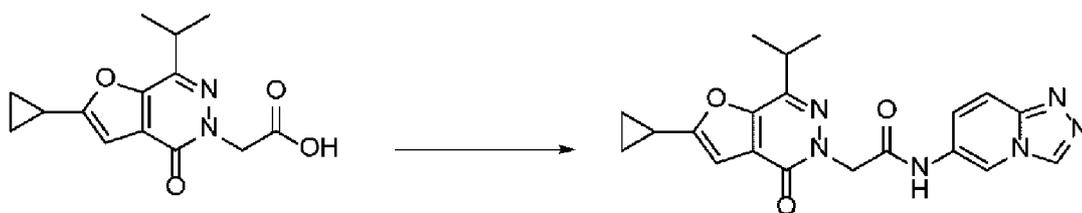
[00998] Стадия 3. 2-[2-(Этиламино)-4-оксо-7-(пропан-2-ил)-4Н,5Н-фууро[2,3-*d*]пиридазин-5-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид. К раствору этил-2-[2-(этиламино)-7-изопропил-4-оксо-фууро[2,3-*d*]пиридазин-5-ил]ацетата (80 мг, 0,26 ммоль) и пиримидин-2-амин (37 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0°C добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 0,57 мл, 0,57 ммоль). РС перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (2 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C₁₈ 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=31%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,86 (с, 1H) 8,67 (д, *J*=5 Гц, 2H) 7,43 (т, *J*=6 Гц, 1H) 7,20 (т, *J*=5 Гц, 1H) 5,45 (с, 1H) 5,09 (с, 2H) 3,20-3,09 (м, 3H) 1,28 (д, *J*=7 Гц, 6H) 1,18 (т, *J*=7 Гц, 3H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆-D₂O) δ 8,65 (д, *J*=5 Гц, 2H) 7,19 (т, *J*=5 Гц, 1H) 5,45 (с, 1H) 5,07 (с, 2H) 3,22-3,07 (м, 3H) 1,27 (д, *J*=7 Гц, 6H) 1,16 (т, *J*=7 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺=357,2.

Соединение 103. 2-{2-Циклопропил-7-метил-4-оксо-4Н,5Н-фууро[2,3-*d*]пиридазин-5-ил}-N-{[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил}ацетамид.



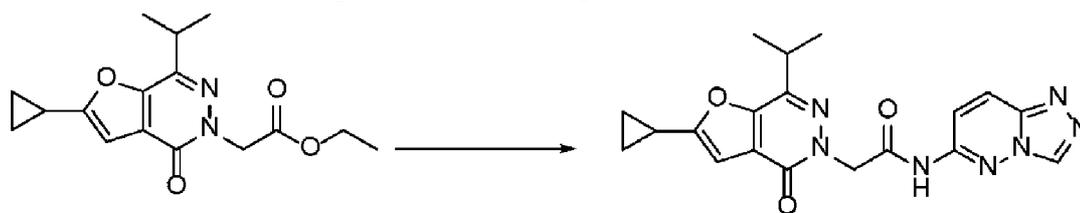
[00999] Получают по методике, аналогичной Соединению 82 с применением Промежуточного соединения D1 и [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-амина с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=41%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,70 (с, 1H), 9,38 (д, *J*=2 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,86 (д, *J*=10 Гц, 1H), 7,68-7,56 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,23-2,14 (м, 1H), 1,11-1,04 (м, 2H), 1,00-0,94 (м, 2H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆-D₂O) δ 9,38-9,32 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,83 (д, *J*=10 Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,10-1,03 (м, 2H), 0,97-0,90 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР): *m/z*: [M+H]⁺=365,0.

Соединение 104. 2-[2-Циклопропил-4-оксо-7-(пропан-2-ил)-4Н,5Н-фууро[2,3-*d*]пиридазин-5-ил]-N-{[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил}ацетамид.



[001000] К раствору 2-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)уксусной кислоты (Промежуточное соединение D6, 100 мг, 0,36 ммоль) в ДМФ (1 мл) при 25°C добавляют ГАТУ (275 мг, 0,72 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 10 мин, затем обрабатывают [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-амином (97 мг, 0,72 ммоль) и ДИПЭА (126 мкл, 0,72 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (1 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C₁₈ 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 35-65%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=85%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (с, 1H), 9,38 (д, J=2 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,86 (д, J=10 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=10, 2 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,27-3,19 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 1H), 1,31 (д, J=7 Гц, 6H), 1,11-1,06 (м, 2H), 0,99-0,94 (м, 2H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ 9,32 (д, J=2 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,81 (д, J=10 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=10, 2 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,26-3,14 (м, 1H), 2,25-2,09 (м, 1H), 1,26 (д, J=7 Гц, 6H), 1,10-1,06 (м, 2H), 0,95-0,90 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=393,2.

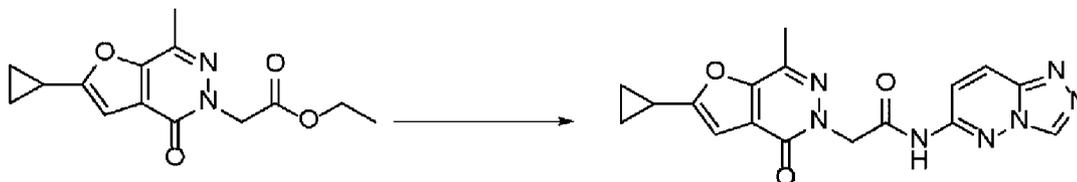
Соединение 105. 2-[2-Циклопропил-4-оксо-7-(пропан-2-ил)-4Н,5Н-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил]-N-{[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил}ацетамид.



[001001] К раствору этил-2-(2-циклопропил-7-изопропил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетата (см. синтез Промежуточного соединения D6)(85 мг, 0,28 ммоль) и [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-амина (38 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C под N₂ добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 0,61 мл, 0,61 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и гасят добавлением H₂O (1 мл). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄ фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C₁₈ 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 30-60%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=18%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-

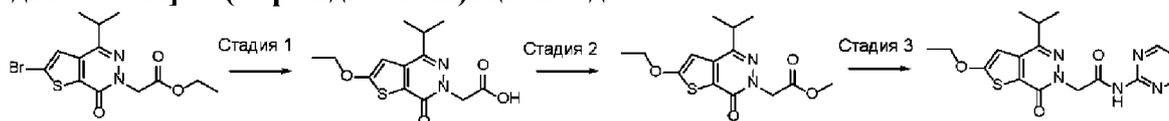
d_6) δ 11,40 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,33 (д, $J=10$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=10$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,26-2,13 (м, 1H), 1,30 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,11-1,06 (м, 2H), 0,99-0,94 (м, 2H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +D $_2$ O) δ 9,47 (с, 1H), 8,30 (д, $J=10$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=10$ Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,26-2,14 (м, 1H), 1,29 (д, $J=7$ Гц, 6H), 1,11-1,06 (м, 2H), 0,98-0,91 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=394,0$.

Соединение 106. 2-{2-Циклопропил-7-метил-4-оксо-4H,5H-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил}-N-{[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил}ацетамид.



[001002] К раствору этил-2-(2-циклопропил-7-метил-4-оксо-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетата (см. синтез Промежуточного соединения D1) (60 мг, 0,22 ммоль) и [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-амина (44 мг, 0,33 ммоль) в ТГФ (0,6 мл) при 0°C добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 0,48 мл, 0,48 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного водного NH $_4$ Cl (1 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na $_2$ SO $_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH $_4$ HCO $_3$) - АЦН]; В: 15-45%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=37\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,41 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,32 (д, $J=10$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=10$ Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,24-2,13 (м, 1H), 1,10-1,03 (м, 2H), 1,00-0,93 (м, 2H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +D $_2$ O) δ 9,49 (с, 1H), 8,32 (д, $J=10$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=10$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,11-1,03 (м, 2H), 0,99-0,91 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=366,0$.

Соединение 107. 2-[2-Этокси-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



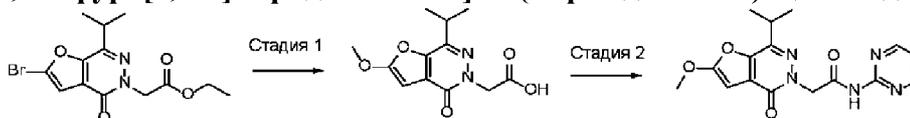
[001003] *Стадия 1. 2-(2-Этокси-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)уксусная кислота.* К раствору этил-2-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (Промежуточное соединение D4, 1,0 г, 2,78 ммоль) в EtOH (10 мл) при 25°C добавляют этоксид натрия (379 мг, 5,57 ммоль) и CuO (111 мг, 1,39 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасят H $_2$ O (10 мл) и экстрагируют ДХМ (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na $_2$ SO $_4$, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией (33% EtOAc в бензине) с

получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=81\%$.

[001004] *Стадия 2. Метил-2-(2-этокси-4-изопропил-7-оксо-тиено [2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетат.* К раствору 2-(2-этокси-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)уксусной кислоты (670 мг, 2,26 ммоль) в MeOH (7 мл) при 25°C добавляют TMSCl (29 мкл, 0,23 ммоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (8 мл) и экстрагируют EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (8 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (33% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=14\%$.

[001005] *Стадия 3. 2-[2-Этокси-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.* К раствору метил-2-(2-этокси-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (100 мг, 0,32 ммоль) и пиримидин-2-амина (46 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0°C добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 0,71 мл, 0,71 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (1 мл) и экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 30-60%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=18\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,93 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,21 (т, *J*=5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,36 (кв, *J*=7 Гц, 2H), 3,29-3,20 (м, 1H), 1,42 (т, *J*=7 Гц, 3H), 1,25 (д, *J*=7 Гц, 6H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) δ 8,64 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,19 (т, *J*=5 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,32 (кв, *J*=7 Гц, 2H), 3,29-3,20 (м, 1H), 1,38 (т, *J*=7 Гц, 3H), 1,21 (д, *J*=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): *m/z*: [M+H]⁺=374,2.

Соединение 108. 2-[2-Метокси-4-оксо-7-(пропан-2-ил)-4H,5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.

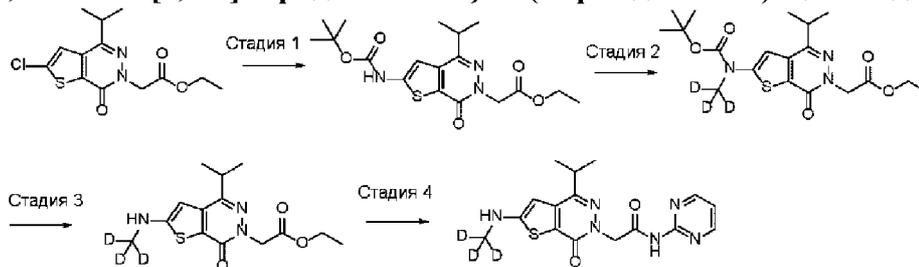


[001006] *Стадия 1. 2-(7-Изопропил-2-метокси-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)уксусная кислота.* К раствору этил-2-(2-бром-7-изопропил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетата (500 мг, 1,46 ммоль) в MeOH (5 мл) при 25°C добавляют 30% метоксид натрия в MeOH (10,2 ммоль) и CuBr (63 мг, 0,44 ммоль). Смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат доводят до pH ~3 с 2 М HCl. Ее концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80×30 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl) - АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=35\%$. ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6) δ 12,97 (шс, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,19 -3,12 (м, 1H), 1,28-1,26 (м, 6H).

[001007] Стадия 2. 2-[2-Метокси-4-оксо-7-(пропан-2-ил)-4H,5H-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид. К раствору 2-(7-изопропил-2-метокси-4-оксо-фууро[2,3-d]пиридазин-5-ил)уксусной кислоты (80 мг, 0,30 ммоль) в АЦН (0,8 мл) добавляют NMM (33 мкл, 0,30 ммоль), COMU (167 мг, 0,39 ммоль) и пиримидин-2-амин (43 мг, 0,45 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=14\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,20 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,20-3,11 (м, 1H), 1,28-1,27 (м, $J=7$ Гц, 6H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +D₂O) δ 8,65 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,19 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,20-3,09 (м, 1H), 1,27-1,25 (м, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z : [M+H]⁺=344,1.

Соединение 109. 2-{2-Тридейтерометиламино-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



[001008] Стадия 1. Этил-2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат. К раствору этил-2-(2-хлор-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (Промежуточное соединение D7, 2,0 г, 6,35 ммоль) в толуоле (20 мл) при 25°C добавляют Cs₂CO₃ (4,14 г, 12,7 ммоль), трет-бутил карбамат (893 мг, 7,62 ммоль), Pd₂(dba)₃ (58 мг, 64 мкмоль) и (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенил-фосфан (110 мг, 0,19 ммоль). Смесь перемешивают при 105°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (10-33% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. $Y=44\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,32 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,20-4,08 (м, 2H), 3,23-3,13 (м, 1H), 1,51 (с, 9H), 1,26-1,19 (м, 9H).

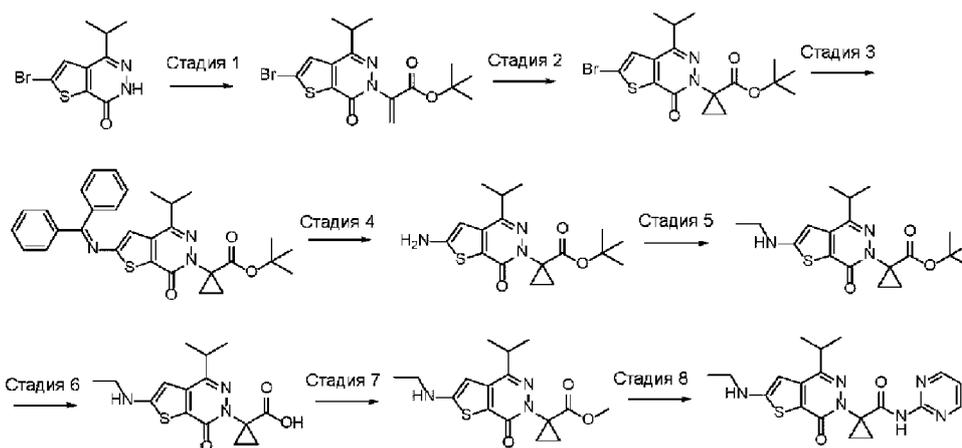
[001009] Стадия 2. Этил-2-[2-(трет-бутоксикарбонил(тридейтериометил)амино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат. К раствору этил-2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (500 мг, 1,26 ммоль) в ДМФ (40 мл) и ТГФ (10 мл) при

25°C добавляют Cs₂CO₃ (824 мг, 2,53 ммоль) и тридейтерио(йод)метан (94 мкл, 1,52 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (1 мл) и экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (10-33% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=77\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,06 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,24-4,08 (м, 2H), 3,38-3,35 (м, 1H), 1,54 (с, 9H), 1,25 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,20 (т, *J*=7 Гц, 3H).

[001010] Стадия 3. *Этил-2-[4-изопропил-7-оксо-2-(тридейтериометиламино)тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил]ацетат*. Смесь этил-2-[2-[трет-бутоксикарбонил(тридейтериометил)амино]-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил]ацетата (400 мг, 0,97 ммоль) и 4 М HCl в EtOAc (4 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, используют как есть.

[001011] Стадия 4. *2-{2-Тридейтериометиламино-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил}-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид*. К раствору этил-2-[4-изопропил-7-оксо-2-(тридейтериометиламино)тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил]ацетата (70 мг, 0,20 ммоль) и пиримидин-2-амина (32 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0°C добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 0,49 мл, 0,49 ммоль) и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Смесь гасят насыщенным водным раствором NH₄Cl (1 мл) и разбавляют H₂O (1 мл). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 5-45%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=25\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,87 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,20 (т, *J*=5 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,23-3,07 (м, 1H), 1,23 (д, *J*=7 Гц, 6H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) δ 8,64 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,50 (с, 0,1H), 7,19 (т, *J*=5 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 3,21-3,07 (м, 1H), 1,21 (д, *J*=7 Гц, 6H). ЖХ-МС (ИЭР): *m/z*: [M+H]⁺=362,1.

Соединение 110. *1-[2-(Этиламино)-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид*.



[001012] *Стадия 1. Трет-бутил-2-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)проп-2-еноат.* К раствору 2-бром-4-изопропил-6H-тиено[2,3-d]пиридазин-7-она (Промежуточное соединение С19, 2,0 г, 7,32 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C под N₂ добавляют PPh₃ (960 мг, 3,66 ммоль) и трет-бутил проп-2-иноат (1,51 мл, 11,0 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (20 мл) и экстрагируют ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (25% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=68%.

[001013] *Стадия 2. Трет-бутил-1-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)циклопропанкарбоксилат.* К раствору йодида триметилсульфония (1,10 г, 5,01 ммоль) в ДМСО (10 мл) при 25°C под N₂ добавляют NaN (60% в минеральном масле, 200 мг, 5,01 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 40 мин. Смесь обрабатывают трет-бутил-2-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)проп-2-еноатом (1,0 г, 2,50 ммоль), затем перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (10 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (25% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=34%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,96 (с, 1H), 3,33-3,31 (м, 1H), 1,72-1,63 (м, 2H), 1,52-1,44 (м, 2H), 1,30 (с, 9H), 1,24 (д, J=7 Гц, 6H).

[001014] *Стадия 3. трет-бутил-1-[2-(бензгидрилиденамино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоксилат.* К раствору трет-бутил-1-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)циклопропанкарбоксилата (530 мг, 1,28 ммоль) в толуоле (5 мл) при 25°C под N₂ добавляют Cs₂CO₃ (585 мг, 1,80 ммоль), BINAP (80 мг, 128 мкмоль), Pd(OAc)₂ (29 мг, 128 мкмоль) и дифенилметанимин (258 мкл, 1,54 ммоль). Смесь перемешивают при 105°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (5 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенные

органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (25% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=62\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,76-7,37 (м, 1H), 3,28-3,19 (м, 1H), 1,67-1,58 (м, 2H), 1,46-1,38 (м, 2H), 1,29 (с, 9H), 1,22 (д, $J=7$ Гц, 6H).

[001015] Стадия 4. Трет-бутил-1-(2-амино-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)циклопропанкарбоксилат. К раствору трет-бутил-1-[2-(бензгидрилиденамино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоксилата (410 мг, 0,80 ммоль) в MeOH (5 мл) при 25°C под N_2 добавляют ацетат натрия (131 мг, 1,60 ммоль) и гидросиламин гидрохлорид (277 мг, 4,0 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H_2O (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (25% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,97 (с, 2H), 6,06 (с, 1H), 3,13-2,95 (м, 1H), 1,66-1,57 (м, 2H), 1,43-1,35 (м, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,21 (д, $J=7$ Гц, 6H).

[001016] Стадия 5. Трет-бутил-1-[2-(этиламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоксилат. К раствору трет-бутил-1-(2-амино-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)циклопропанкарбоксилата (100 мг, 286 мкмоль) в ДХЭ (3 мл) добавляют ацетальдегид (40% в воде, 60 мкл, 0,43 ммоль) и уксусную кислоту (41 мкл, 0,72 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем обрабатывают триацетоксиборгидридом натрия (121 мг, 0,57 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H_2O (1 мл) и экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , 1:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=56\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,53 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 3,20-3,16 (м, 2H), 3,14-3,10 (м, 1H), 1,67-1,58 (м, 2H), 1,43-1,37 (м, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,25-1,17 (м, 9H).

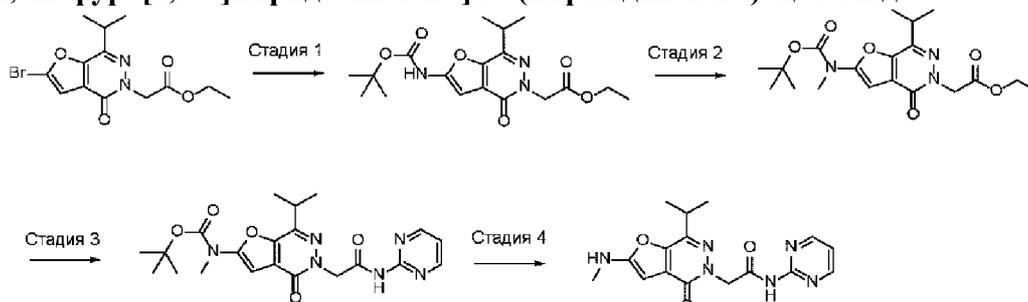
[001017] Стадия 6. 1-[2-(Этиламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоновая кислота. К раствору трет-бутил-1-[2-(этиламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоксилата (110 мг, 0,29 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при 25°C добавляют ТФК (0,5 мл, 6,75 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (1 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с

получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=96\%$.

[001018] Стадия 7. Метил-1-[2-(этиламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоксилат. К раствору 1-[2-(этиламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоновой кислоты (85 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (2 мл) при 25°C добавляют TMSCl (3,4 мкл, 26 мкмоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (1 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=96\%$.

[001019] Стадия 8. 1-[2-(Этиламино)-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид. К раствору метил-1-[2-(этиламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоксилата (85 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 25°C добавляют пиримидин-2-амин (36 мг, 0,38 ммоль). Смесь охлаждают до 0°C и обрабатывают LiHMDS (1 М в ТГФ, 0,56 мл, 0,56 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч под N₂. Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (1 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 20-50%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения циклопропанкарбоксамид в виде белого твердого вещества. $Y=15\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,81 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,58 (т, *J*=5 Гц, 1H), 7,21 (т, *J*=5 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 3,24-3,17 (м, 2H), 3,17-3,10 (м, 1H), 1,80-1,72 (м, 2H), 1,45-1,37 (м, 2H), 1,25 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,20 (т, *J*=7 Гц, 3H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) δ 8,61 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,19 (т, *J*=5 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 3,17-3,15 (м, 2H), 3,13-3,07 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,48-1,37 (м, 2H), 1,22 (д, *J*=7 Гц, 6H), 1,17 (т, *J*=7 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР): *m/z*: [M+H]⁺=399,2.

Соединение 111. 2-[2-(Метиламино)-4-оксо-7-(пропан-2-ил)-4H,5H-фуро[2,3-d]пиридазин-5-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



[001020] Стадия 1. Этил-2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-7-изопропил-4-оксо-фуро[2,3-d]пиридазин-5-ил]ацетат. К раствору трет-бутил карбамата (205 мг, 1,75 ммоль) в толуоле (5 мл) при 25°C добавляют Cs₂CO₃ (0,95 г, 2,92 ммоль), этил-2-(2-бром-7-

изопропил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил)ацетат (Промежуточное соединение D5, 0,50 г, 1,46 ммоль), Pd₂(dba)₃ (13 мг, 15 мкмоль) и Xantphos (25 мг, 44 мкмоль). Смесь перемешивают при 105°C в течение 7 ч под N₂. Реакционную смесь разбавляют H₂O (3 мл) и экстрагируют ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, 1:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Y=45%.

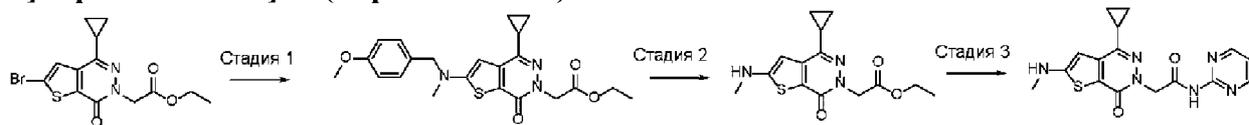
[001021] *Стадия 2. Этил-2-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-7-изопропил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил]ацетат.* К раствору этил-2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-7-изопропил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил]ацетата (0,20 г, 0,53 ммоль) в ДМФ (16 мл) и ТГФ (4 мл) при 25°C добавляют Cs₂CO₃ (515 мг, 1,58 ммоль). Смесь перемешивают в течение 0,5 ч, затем обрабатывают CH₃I (43 мкл, 0,69 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5×5 мл), сушат над Na₂SO₄ фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, 1:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=82%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,67 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,15 (кв, J=7 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,26-3,18 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,31 (д, J=7 Гц, 6H), 1,20 (т, J=7 Гц, 3H).

[001022] *Стадия 3. Трет-бутил-N-[7-изопропил-4-оксо-5-[2-оксо-2-(пиримидин-2-иламино)этил]фуоро[2,3-d]пиридазин-2-ил]-N-метилкарбамат.* К раствору этил-2-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-7-изопропил-4-оксо-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил]ацетата (0,18 г, 0,46 ммоль) и пиримидин-2-амин (52 мг, 0,55 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C под N₂ добавляют LiHMDS (1 M в ТГФ, 1,0 мл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C под N₂ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (3 мл) при 0°C и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 мл) сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=49%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,93 (с, 1H), 8,68 (д, J=5 Гц, 2H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,25-3,19 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,31 (д, J=7 Гц, 6H).

[001023] *Стадия 4. 2-[2-(Метиламино)-4-оксо-7-(пропан-2-ил)-4H,5H-фуоро[2,3-d]пиридазин-5-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.* К раствору трет-бутил N-[7-изопропил-4-оксо-5-[2-оксо-2-(пиримидин-2-иламино)этил]фуоро[2,3-d]пиридазин-2-ил]-N-метилкарбамата (90 мг, 0,20 ммоль) в TFE (1 мл) при 25°C добавляют TMSCl (50 мкл, 0,39 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 15 мин. Реакционную смесь добавляют по каплям в ледяной насыщенный Na₂CO₃ водный раствор и полученную

смесь экстрагируют EtOAc (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 10% - 40%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. У=20%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,86 (с, 1H), 8,66 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,36 (кв, *J*=5 Гц, 1H), 7,19 (т, *J*=5 Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,78 (д, *J*=5 Гц, 3H), 1,27 (д, *J*=7 Гц, 6H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆-D₂O) δ 8,65 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,19 (т, *J*=5 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,16 -3,04 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 1,26 (д, *J*=7 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): *m/z*: [M+H]⁺=343,2.

Соединение 112. 2-[4-Циклопропил-2-(метиламино)-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



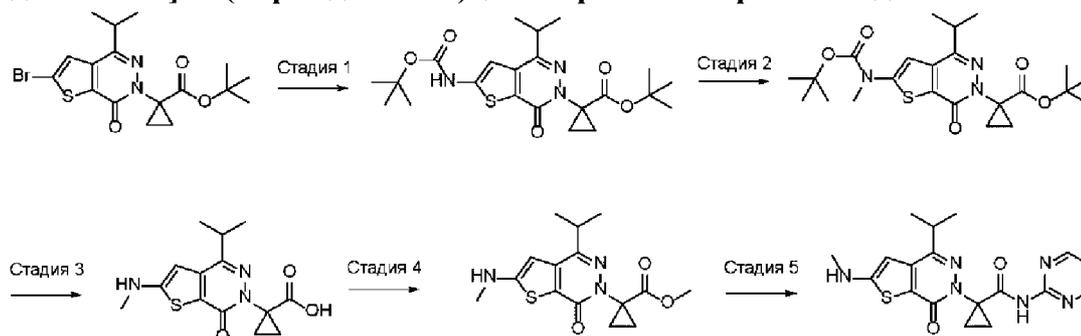
[001024] *Стадия 1. Этил-2-[4-циклопропил-2-[(4-метоксифенил)метил-метил-амино]-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат.* К раствору этил-2-(2-бром-4-циклопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (780 мг, 2,18 ммоль) в диоксане (8 мл) при 25°C под N₂ добавляют Pd(OAc)₂ (49 мг, 218 мкмоль), BINAP (136 мг, 218 мкмоль), Cs₂CO₃ (2,13 г, 6,55 ммоль) и 1-(4-метоксифенил)-N-метил-метанамин (660 мг, 4,37 ммоль). Смесь перемешивают при 105°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (8 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×8 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (8 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (50% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. У=43%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,26 (д, *J*=9 Гц, 2H), 6,93 (д, *J*=9 Гц, 2H), 6,46 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,12 (кв, *J*=7 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,25-2,14 (м, 1H), 1,17 (т, *J*=7 Гц, 3H), 0,96-0,81 (м, 4H).

[001025] *Стадия 2. Этил-2-[4-циклопропил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетат.* Смесь этил-2-[4-циклопропил-2-[(4-метоксифенил)метил-метил-амино]-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (201 мг, 0,47 ммоль) и ТФК (2 мл) перемешивают при 70°C в течение 2 ч под N₂. Смесь доводят до pH ~9 насыщенным водным раствором Na₂CO₃ и экстрагируют этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (50% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. У=83%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,62 (кв, *J*=5 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,12 (кв, *J*=7 Гц, 2H), 2,86 (д, *J*=5 Гц, 3H), 2,20-2,14 (м, 1H), 1,17 (т, *J*=7 Гц, 3H), 0,95-0,89 (м, 2H), 0,86-0,81 (м, 2H).

[001026] *Стадия 3. 2-[4-Циклопропил-2-(метиламино)-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-*

d]пиридазин-6-ил]-*N*-(пиримидин-2-ил)ацетамид. К раствору этил-2-[4-циклопропил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил]ацетата (100 мг, 325 мкмоль) и пиримидин-2-амина (46 мг, 0,49 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0°C под N₂ добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 0,72 мл, 0,72 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (1 мл) при 0°C и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 10-50%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=23\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,85 (с, 1H), 8,66 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,59 (д, *J*=5 Гц, 1H), 7,19 (т, *J*=5 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 2,87 (д, *J*=5 Гц, 3H), 2,18-2,15 (м, 1H), 0,92-0,84 (м, 4H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) δ 8,65 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,19 (т, *J*=5 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,21-2,09 (м, 1H), 0,95-0,85 (м, 2H), 0,85-0,75 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): *m/z*: [M+H]⁺=357,1.

Соединение 113. 1-[2-(Метиламино)-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил]-*N*-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид.



[001027] Стадия 1. Трет-бутил-1-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоксилат. К раствору трет-бутил-1-(2-бром-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)циклопропанкарбоксилата (см. синтез Соединения 110)(100 мг, 0,24 ммоль) в толуоле (1 мл) при 25°C под N₂ добавляют Cs₂CO₃ (158 мг, 0,48 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)-дифенилфосфан (4,2 мг, 7,3 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (2,2 мг, 2,4 мкмоль) и трет-бутилкарбамат (34 мг, 0,29 ммоль). Смесь перемешивают при 90°C в течение 3 ч. Смесь разбавляют H₂O (1 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×1 мл), объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (25% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=46\%$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,27 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 1,68-1,62 (м, 2H), 1,51 (с, 9H), 1,47-1,42 (м, 2H), 1,30 (с, 9H), 1,24 (д, *J*=7 Гц, 6H).

[001028] Стадия 2. Трет-бутил-1-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-*d*]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоксилат. К раствору трет-

бутил-1-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоксилата (120 мг, 0,27 ммоль) в ДМФ (12 мл) и ТГФ (3 мл) при 25°C под N₂ добавляют Cs₂CO₃ (261 мг, 0,80 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч, затем обрабатывают MeI (22 мкл, 0,35 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют H₂O (2 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (25% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=97%.

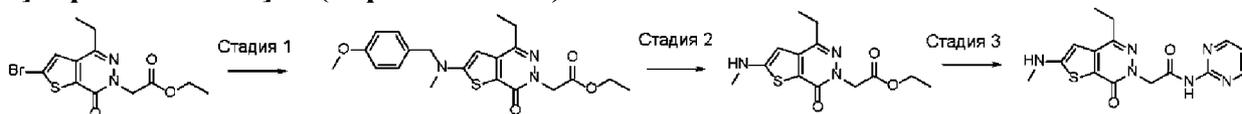
[001029] Стадия 3. 1-[4-Изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоновая кислота. К раствору трет-бутил-1-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоксилата (110 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при 25°C под N₂ добавляют ТФК (0,5 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют H₂O (1 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (33% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=96%.

[001030] Стадия 4. Метил-1-[4-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоксилат. К раствору 1-[4-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоновой кислоты (50 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (0,5 мл) при 25°C добавляют TMSCl (2,1 мкл, 16 мкмоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 4 ч. Смесь разбавляют H₂O (1 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=96%.

[001031] Стадия 5. 1-[2-(Метиламино)-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6Н,7Н-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид. К раствору метил-1-[4-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]циклопропанкарбоксилата (50 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (2,6 мл) при 25°C под N₂ добавляют пиримидин-2-амин (22 мг, 0,23 ммоль). PC охлаждают до 0°C и обрабатывают LiHMDS (1 M в ТГФ, 0,34 мл, 0,34 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (1 мл) при 0°C и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонокка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 25-55%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=26%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,81 (с, 1H), 8,65 (д, J=5 Гц, 2H),

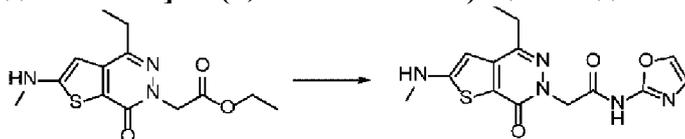
7,58-7,56 (м, 1H), 7,21 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,85 (д, $J=5$ Гц, 3H), 1,79-1,73 (м, 2H), 1,44-1,38 (м, 2H), 1,26 (д, $J=7$ Гц, 6H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8,59 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,19 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,12 (кв, $J=7$ Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,48-1,36 (м, 2H), 1,22 (д, $J=7$ Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=385,2$.

Соединение 114. 2-[4-этил-2-(метиламино)-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



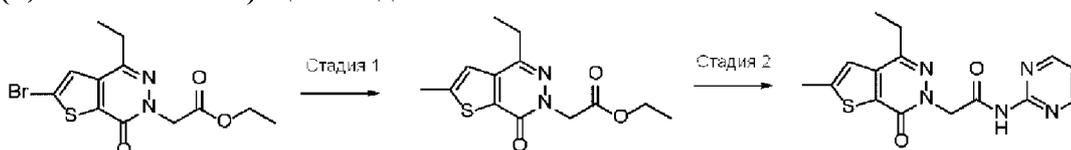
[001032] Получают по методике, аналогичной Соединению 112 с применением Промежуточного соединения D9 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,87 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,58 (кв, $J=5$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 2,86 (д, $J=5$ Гц, 3H), 2,74 (кв, $J=8$ Гц, 2H), 1,20 (т, $J=8$ Гц, 3H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,19 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,71 (кв, $J=8$ Гц, 2H), 1,19 (т, $J=8$ Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=345,1$.

Соединение 115. 2-[4-Этил-2-(метиламино)-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(1,3-оксазол-2-ил)ацетамид.



[001033] К раствору этил-2-[4-этил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (см. синтез Соединения 114) (200 мг, 0,68 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 25°C добавляют оксазол-2-амин (85 мг, 1,02 ммоль). Смесь охлаждают 0°C и обрабатывают LiHMDS (1 М в ТГФ, 1,49 мл, 1,49 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют H_2O (3 мл) и экстрагируют EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3) - АЦН]; В: 10-50%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=13\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,52 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,59 (кв, $J=5$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 2,86 (д, $J=5$ Гц, 3H), 2,74 (кв, $J=8$ Гц, 2H), 1,20 (т, $J=8$ Гц, 3H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 7,82 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,72 (кв, $J=8$ Гц, 2H), 1,18 (т, $J=8$ Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=334,1$.

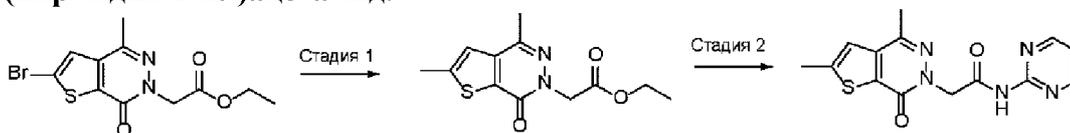
Соединение 116. 2-{4-Этил-2-метил-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}-N-(1,3-оксазол-2-ил)ацетамид.



[001034] *Стадия 1. Этил-2-(4-этил-2-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетат.* К раствору этил-2-(2-бром-4-этил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (Промежуточное соединение D9, 500 мг, 1,45 ммоль) в ДМЭ (12,5 мл) и H₂O (2,5 мл) при 25°C под N₂ добавляют 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (405 мкл, 2,90 ммоль), K₃PO₄ (922 мг, 4,35 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (59 мг, 72 мкмоль). Смесь перемешивают при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (15 мл) и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (50% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=15%.

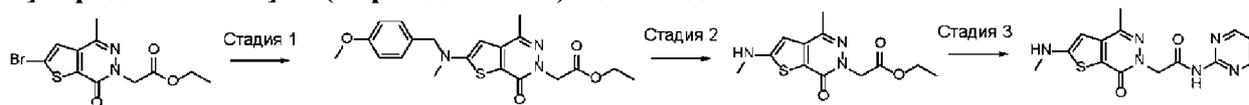
[001035] *Стадия 2. 2-{4-Этил-2-метил-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}-N-(1,3-оксазол-2-ил)ацетамид.* К раствору этил-2-(4-этил-2-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (50 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) при 25°C добавляют пиримидин-2-амин (25 мг, 0,27 ммоль). Смесь охлаждают до 0°C и обрабатывают LiHMDS (1 M в ТГФ, 0,39 мл, 0,39 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (3 мл) и экстрагируют EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 20-60%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=9%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,94 (с, 1H), 8,68 (д, J=5 Гц, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 2,86 (кв, J=8 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,23 (т, J=8 Гц, 3H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ 8,68 (д, J=5 Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 2,85 (кв, J=8 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,22 (т, J=8 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=330,1.

Соединение 117. 2-{2,4-Диметил-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил}-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



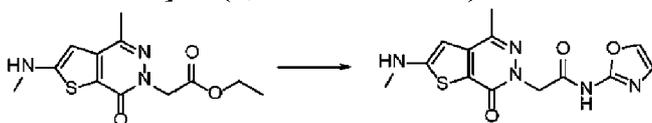
[001036] Получают по методике, аналогичной Соединению 116 с применением этил-2-(2-бром-4-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (см. синтез Соединения 98) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,94 (с, 1H), 8,68 (д, J=5 Гц, 2H), 7,34 (д, J=1 Гц, 1H), 7,21 (т, J=5 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,48 (с, 3H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ 8,66 (д, J=5 Гц, 2H), 7,33 (д, J=1 Гц, 1H), 7,20 (т, J=5 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,47 (с, 3H). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 8,63 (д, J=5 Гц, 2H), 7,26 (д, J=1 Гц, 1H), 7,17 (т, J=5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,55 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z: [M+H]⁺=316,0.

Соединение 118. 2-[4-метил-2-(метиламино)-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-

d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.

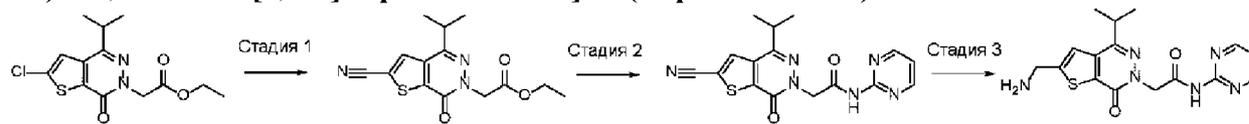
[001037] Получают по методике, аналогичной Соединению 112 с применением этил-2-(2-бром-4-метил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (см. синтез Соединения 98) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87 (с, 1H), 8,67 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J=5$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 2,86 (д, $J=5$ Гц, 3H), 2,36 (с, 3H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +D $_2$ O) δ 8,64 (д, $J=5$ Гц, 2H), 7,18 (т, $J=5$ Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,35 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=333,1$.

Соединение 119. 2-[4-Метил-2-(метиламино)-7-оксо-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(1,3-оксазол-2-ил)ацетамид.



[001038] К раствору этил-2-[4-метил-2-(метиламино)-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]ацетата (см. синтез Соединения 118) (50 мг, 178 мкмоль) и оксазол-2-амина (22 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0°C добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 0,39 мл, 0,39 ммоль). Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H $_2$ O (1 мл) при 0°C, затем разбавляют H $_2$ O (1 мл). Органические фазы экстрагируют EtOAc (3 \times 1 мл), промывают насыщенным раствором соли (3 \times 1 мл), сушат над Na $_2$ SO $_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 \times 40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH $_4$ HCO $_3$) - АЦН]; В: 1-30%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $Y=33\%$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,52 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,61 (кв, $J=5$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 2,86 (д, $J=5$ Гц, 3H), 2,36 (с, 3H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,74 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,88 (с, 2H), 2,82 (д, $J=5$ Гц, 3H), 2,34 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=320,1$.

Соединение 120. 2-[2-(Аминометил)-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил]-N-(пиримидин-2-ил)ацетамид.



[001039] *Стадия 1. Этил-2-(2-циано-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетат.* К раствору этил-2-(2-хлор-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-d]пиридазин-6-ил)ацетата (Промежуточное соединение D7, 2,0 г, 6,35 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 25°C добавляют Zn(CN) $_2$ (887 мкл, 14,0 ммоль), DPPF (352 мг, 0,64 ммоль) и Pd $_2$ (dba) $_3$ (291 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивают при 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят H $_2$ O

(20 мл) при 0°C и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (50% EtOAc в бензине) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=52%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,73 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,16 (кв, *J*=7 Гц, 2H), 3,45-3,36 (м, 1H), 1,35-1,16 (м, 9H).

[001040] Стадия 2. 2-(2-Циано-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-*N*-пиримидин-2-ил-ацетамид. К раствору этил-2-(2-циано-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)ацетата (0,60 г, 1,96 ммоль) и пиримидин-2-амин (280 мг, 2,95 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 0°C под N₂ добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 4,32 мл, 4,32 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (8 мл) и экстрагируют EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (8 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge VEN C18 250×50 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 20-50%, 10 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=43%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,00 (с, 1H) 8,84-8,58 (м, 3H) 7,21 (т, *J*=5 Гц, 1H) 5,23 (с, 2H) 3,45-3,36 (м, 1H) 1,27 (д, *J*=7 Гц, 6H).

[001041] Стадия 3. 2-[2-(Аминометил)-7-оксо-4-(пропан-2-ил)-6H,7H-тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-ил]-*N*-(пиримидин-2-ил)ацетамид. К раствору 2-(2-циано-4-изопропил-7-оксо-тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-*N*-пиримидин-2-ил-ацетамида (200 мг, 0,56 ммоль) в EtOH (10 мл) под N₂ добавляют Raney-Ni (100 мг) и 25% NH₃.H₂O (1,74 мл, 11,3 ммоль). Суспензию дегазируют и продувают H₂ 3 раза. Смесь перемешивают под H₂ (15 ф./кв.д.) при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - АЦН]; В: 10-40%, 8 мин) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Y=3%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,80 (шс, 1H), 8,68 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,21 (т, *J*=5 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,30-3,25 (м, 1H), 1,27 (д, *J*=7 Гц, 6H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) δ 8,66 (д, *J*=5 Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,20 (т, *J*=5 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,23-3,34 (м, 1H), 1,19-1,32 (м, 6H). ЖХМС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺=359,1.

Биологическая активность типовых соединений

[001042] Биологическую активность соединений по настоящему изобретению определяют с использованием анализа, описанного в настоящем документе.

[001043] Анализ определения IC₅₀ РВМС. Соединения по настоящему изобретению тестируют на их ингибирующую активность в отношении высвобождения IL-1β при активации NLRP3 в мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС).

[001044] Протокол А. РВМС выделяют из лейкоцитарных пленок центрифугированием в градиенте плотности на Histopaque-1077 (Sigma, кат. № 10771).

Выделенные клетки высевают в лунки 96-луночного планшета и инкубируют в течение 3 часов с липополисахаридом (LPS). После замены среды добавляют соединения по настоящему изобретению (по одному соединению на лунку) и клетки инкубируют в течение 30 минут. Далее клетки стимулируют либо АТФ (5 мкМ), либо нигерицином (10 мкМ) в течение 1 часа, и среду для культивирования клеток из лунок собирают для дальнейшего анализа.

[001045] Высвобождение IL-1 β в среду определяют путем количественного обнаружения IL-1 β в среде с использованием IL-1 β ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA) Ready-SET-Go!, eBioscience кат. № 88-7261-88. Коротко, на первой стадии, планшеты с высокой аффинностью связывания (Corning, Costar 9018 или NUNC Maxisorp кат. № 44-2404) покрывают на ночь при 4°C специфическим захватывающим антителом, включенным в набор (против IL-1 β человека, арт. 14-7018-68). Затем планшеты блокируют блокирующим буфером в течение 1 ч при комнатной температуре (кт), и после промывания буфером (PBS с 0,05% Tween-20) инкубируют со стандартным белком и культуральной средой. После 2 ч инкубации при кт, планшеты промывают и инкубируют с биотинилированным детекторным антителом, включенным в набор (биотин против IL-1 β человека, арт. 33-7110-68), в течение 1 ч при кт. Планшеты промывают и инкубируют со HRP-стрептавидином в течение 30 мин при кт и снова промывают. Сигнал развивается после добавления 3,3',5,5'-тетраметилбензидинпероксидазы (TMB) до появления окраски и остановки реакции 2 MН₂SO₄. Микропланшетный спектрофотометр (BioTek) используют для обнаружения сигналов с длиной волны 450 нм. Диапазон обнаружения IL-1 β ELISA составляет 2-150 нг/мл.

[001046] **Протокол В.** РВМС выделяют из лейкоцитарных пленок центрифугированием в градиенте плотности на Histopaque-1077 (Sigma, кат. № 10771). Выделенные клетки высевают в лунки (280000 клеток/лунку) 96-луночного планшета и инкубируют в течение 3 часов с липополисахаридом (LPS, 1 мкг/мл, разведенным 1000x из 1 мг/мл исходного раствора). Добавляют соединения по настоящему изобретению (по одному соединению на лунку) и клетки инкубируют в течение 30 минут. Затем клетки стимулируют АТФ (конечная концентрация 5 мМ, разведенная 20x из 100 мМ маточного раствора) в течение 1 часа, и среду для культивирования клеток из лунок собирают для дальнейшего анализа.

[001047] Высвобождение IL-1 β в среду определяют количественным обнаружением IL-1 β в средах с использованием HTRF®, CisBio кат. № 62HIL1BPEH. Коротко, супернатант клеточной культуры распределяют непосредственно в планшет для анализа, содержащий антитела, меченные донором и акцептором HTRF®. Микропланшетный спектрофотометр (BMG) используют для обнаружения сигналов при 655 нм и 620 нм. Диапазон обнаружения IL-1 β HTRF® составляет 39-6500 пг/мл.

[001048] Определение значений IC₅₀ осуществляют с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism, и измеренные значения IC₅₀ соединений по настоящему изобретению показаны в Таблице А ниже («+++++» означает <0,1 мкМ; «++++» означает

$\geq 0,1$ мкМ и < 1 мкМ; «+++» означает ≥ 1 и < 3 мкМ; «++» означает ≥ 3 и < 10 мкМ; «+» означает ≥ 10 и < 50 мкМ). Эти результаты показывают, что соединения настоящего изобретения способны ингибировать высвобождение IL-1 β при активации инфламмосомы.

Таблица А

№ соединения	IC ₅₀ РВМС, мкм
1	++
2	+++
3	++
4	++
5	+++
6	+
7	+++
8	++++
9	+
10	+++
11	+++
12	++++
13	+
14	+
15	++++
16	++++
17	++++
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	++++
24	+++++
25	+++
26	++++
27	++++
28	++++
29	++++
30	++
31	+++
32	++++
33	++++

№ соединения	IC ₅₀ РВМС, мкм
34	+++
35	++++
36	+++++
40	+++
42	++++
43	++++
46	+++
47	++++
50	+++
51	++++
54	++++
55	++++
59	++++
60	++++
61	+++
62	++++
63	++++
64	++++
65	++++
66	++
67	++++
68	+++
69	++++
70	+
71	+++
72	++++
73	++++
74	+++
75	++++
76	++++
77	+++++
78	+++++
79	++++

№ соединения	IC ₅₀ РВМС, мкм
80	++++
81	++++
82	++++
83	++++
84	++++
85	+++
86	++++
87	+++
88	++++
89	++++
90	++++
91	++++
92	++++
93	++++
94	+++++
95	++++
96	+
97	++
98	+++
99	++++
100	+++

№ соединения	IC ₅₀ РВМС, мкм
101	+++
102	++++
103	+++
104	++++
105	++++
106	++++
107	+++
108	++
109	+++++
110	++
111	++++
112	++++
113	+
114	++++
115	++++
116	+++
117	+++
118	+++
119	+++
120	+

ЭКВИВАЛЕНТЫ

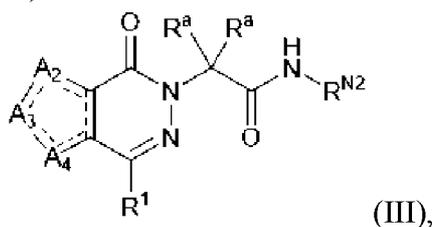
[001049] Подробности одного или более вариантов осуществления изобретения изложены в сопроводительном описании выше. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего изобретения, сейчас описаны предпочтительные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества изобретения станут очевидными из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой принадлежит это изобретение. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, включены посредством ссылки.

[001050] Вышеизложенное описание было представлено только в целях

иллюстрации и не предназначено для ограничения раскрытия точной раскрытой формой, но ограничено прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (III):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где:

каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь, насколько позволяет валентность;

A_2 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность;

A_3 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность;

A_4 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность,

где по меньшей мере один из A_2 , A_3 или A_4 представляет собой N, NR^{2a} , O или S, где если A_2 представляет собой S, A_4 представляет собой CR^2 , NR^{2a} , O или S;

R^1 представляет собой H, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_{12} циклоалкил, где $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_{12} циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{1S} ;

каждый R^{1S} независимо представляет собой галоген, циано, -OH или C_1-C_6 алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H, галоген, циано, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(=O)NH_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{2S} ,

или два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_3-C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{2S} ;

каждый R^{2S} независимо представляет собой галоген, -OH, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или C_3-C_{12} циклоалкил;

каждый R^{2a} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил или $-(CH_2)_{0-3}-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$;

каждый R^a независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил; или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил;

R^{N2} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-O(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-O(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-NH(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$;

гетероциклоалкил), $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-O-(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-O-(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH-(C_2-C_6 \text{ алкенил})$, $-NH-(C_2-C_6 \text{ алкинил})$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^{N2a} ;

каждый R^{N2a} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$; где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_3-C_{12} \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(C_6-C_{10} \text{ арил})$ или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})-(5-10\text{-членный гетероарил})$ необязательно замещен одним или более R^{N2ab} ; и

каждый R^{N2ab} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NHC(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(=O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или $-S(=O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$.

2. Соединение по п. 1, где:

R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_7 циклоалкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1S} ;

каждый R^{1S} независимо представляет собой галоген;

каждый R^2 независимо представляет собой H , галоген, циано, $-NH_2$, C_1-C_6 алкил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, где C_1-C_6 алкил и $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ необязательно замещен одним или более R^{2S} ,

каждый R^{2S} независимо представляет собой галоген, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или $-NH_2$;

каждый R^{2a} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил;

R^{N2} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{N2a} ; и

каждый R^{N2a} независимо представляет собой галоген, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{N2ab} ; и

каждый R^{N2ab} независимо представляет собой $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ алкил})$.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где:

A_2 представляет собой S, A_3 представляет собой CR^2 и A_4 представляет собой CR^2 ;

или

A_2 представляет собой CR^2 , A_3 представляет собой CR^2 и A_4 представляет собой S;

или

A_2 представляет собой N, A_3 представляет собой NR^{2a} и A_4 представляет собой CR^2 ;

или

A_2 представляет собой O, A_3 представляет собой CR^2 и A_4 представляет собой CR^2 ;

или

A_2 представляет собой NR^{2a} , A_3 представляет собой N и A_4 представляет собой CR^2 ;

или

A_2 представляет собой N, A_3 представляет собой CR^2 и A_4 представляет собой NR^{2a} ;

или

A_2 представляет собой CR^2 , A_3 представляет собой N и A_4 представляет собой NR^{2a} ;

или

A_2 представляет собой CR^2 , A_3 представляет собой NR^{2a} и A_4 представляет собой N;

или

A_2 представляет собой CR^2 , A_3 представляет собой CR^2 и A_4 представляет собой O.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 независимо представляет собой H, галоген, циано, $-NH_2$, C_1-C_6 алкил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, где C_1-C_6 алкил и $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ необязательно замещен одним или более R^{2S} .

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 независимо представляет собой H, галоген (такой как хлор или бром), циано, $-NH_2$, C_1-C_6 алкил (такой как метил, этил или пропил), $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ (такой как $-O$ -метил или $-O$ -этил), $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ (такой как $-NH$ -метил, $-NH-CD_3$, $-NH$ -этил или $-NH$ -изопропил), $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ (такой как $-N(Me)(Et)$), C_3-C_{12} циклоалкил (такой как циклопропил), где C_1-C_6 алкил и $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ необязательно замещен одним или более R^{2S} (такой как $-CH_2-CF_3$, $-NHCH_2CHF_2$, $-CH_2-O$ -метил, $-NHCH_2CH_2OMe$ или $-CH_2-NH_2$).

6. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^2 независимо представляет собой H, хлор, бром, циано, $-NH_2$, метил, этил, пропил, $-O$ -метил, $-O$ -этил, $-NH$ -метил, $-NH-CD_3$, $-NH$ -этил, $-NH$ -изопропил, $-N(Me)(Et)$, циклопропил, $-CH_2-CF_3$, $-NHCH_2CHF_2$, $-CH_2-O$ -метил, $-NHCH_2CH_2OMe$ или $-CH_2-NH_2$.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый R^{2a} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый R^{2a} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил (такой как метил, этил, изопропил) или $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил (такой как циклопропил или циклобутил).

9. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый R^{2a} независимо представляет собой

метил, этил, изопропил, циклопропил или циклобутил.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_7 циклоалкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1S} .

11. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил (такой как метил, этил или изопропил), C_2-C_6 алкенил (такой как изопропенил), C_3-C_7 циклоалкил (такой как циклопропил) или C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1S} (таким как фторметил).

12. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^1 представляет собой метил, этил, изопропил, изопропенил, циклопропил или фторметил.

13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где оба R^a представляют собой H , или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-12, где оба R^a представляют собой H , или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_7 циклоалкил.

15. Соединение по любому из пп. 1-12, где оба R^a представляют собой H , или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют, C_3-C_6 циклоалкил.

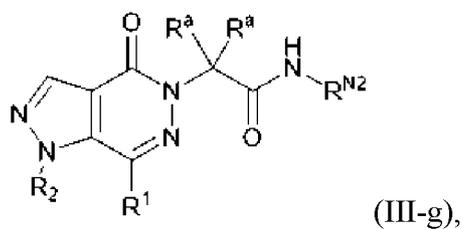
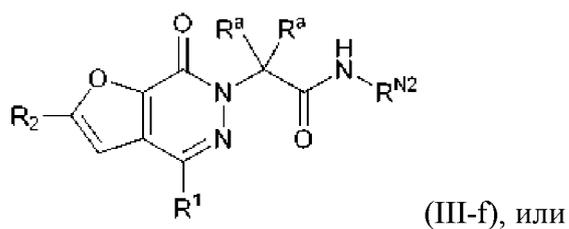
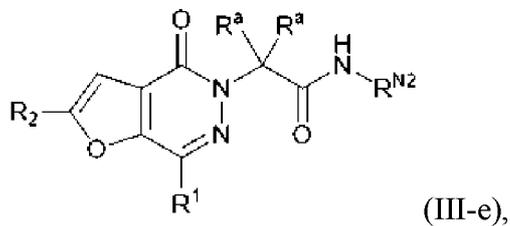
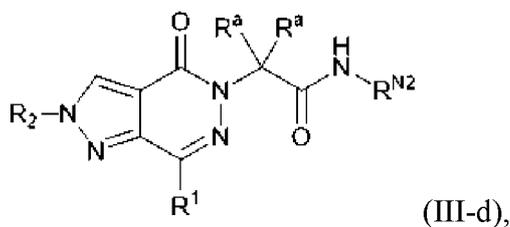
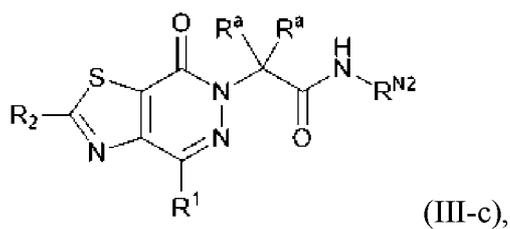
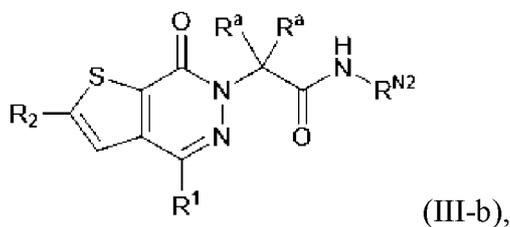
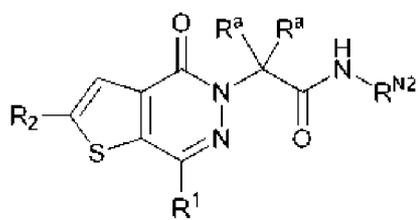
16. Соединение по любому из пп. 1-12, где оба R^a представляют собой H , или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют, циклопропил.

17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{N2} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил (такой как циклобутил), 3-12-членный гетероциклоалкил (такой как пиперидинил, октагидроиндолизин-8-ил или оксаспиро[3,3]гептан-6-ил) или 5-10-членный гетероарил (такой как оксазол, пиримидинил или триазолилпиридинил), где C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{N2a} .

18. Соединение по любому из пп. 1-16, где R^{N2} представляет собой циклобутил, пиперидинил, октагидроиндолизин-8-ил, оксаспиро[3,3]гептан-6-ил, оксазол, пиримидинил или триазолилпиридинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{N2a} .

19. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{N2a} независимо представляет собой галоген (такой как F или Cl), циано, $-OH$, C_1-C_6 алкил (такой как метил), C_3-C_{12} циклоалкил (такой как циклопропил или циклобутил), $-C(=O)O(C_1-C_6$ алкил) (такой как $-COO$ -этил), где C_1-C_6 алкил (такой как метил) необязательно замещен одним или более R^{N2ab} (такими как $-C(=O)O(C_1-C_6$ алкил), в частности $-C(=O)O$ (этил)).

20. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение Формулы (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f) или (III-g):



или его пролекарству, сольвату или фармацевтически приемлемой соли.

21. Соединение по любому из пп. 1-19, которое представляет собой соединение Формулы (III-b), Формулы (III-d) или Формулы (III-e).

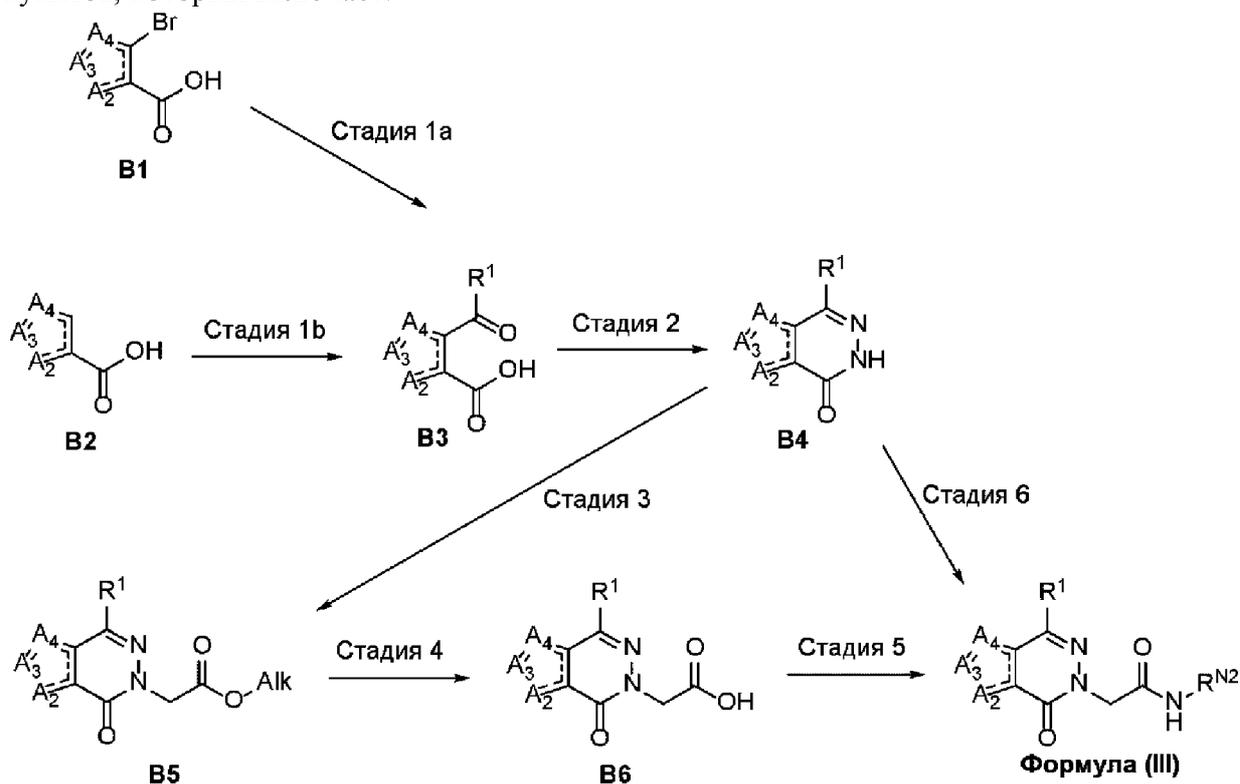
22. Соединение по любому из пп. 1-19, которое представляет собой соединение

Формулы (III-e).

23. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где соединение выбрано из соединений, описанных в Таблице 1, и его пролекарства и фармацевтически приемлемые соли.

24. Соединение, являющееся изотопным производным соединения по любому из предшествующих пунктов.

25. Способ получения соединения Формулы (III) по любому из предшествующих пунктов, который включает:



26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-24 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

27. Способ ингибирования активности инфламмосомы, включающий контакт клетки с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-24; необязательно, инфламмосома представляет собой NLRP3 инфламмосому, и ее активность проявляется *in vitro* или *in vivo*.

28. Способ лечения или профилактики заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-24 или фармацевтической композиции по п. 26.

29. Соединение по любому из пп. 1-24 или фармацевтическая композиция по п. 26 для применения для ингибирования активности инфламмосомы; необязательно, где инфламмосома представляет собой NLRP3 инфламмосому, и активность проявляется *in vitro* или *in vivo*.

30. Соединение по любому из пп. 1-24 или фармацевтическая композиция по п. 26 для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения.

31. Применение соединения по любому из пп. 1-24 при производстве лекарственного средства для ингибирования активности инфламماسомы; необязательно, инфламмасома представляет собой NLRP3 инфламмасому, и ее активность проявляется *in vitro* или *in vivo*.

32. Применение соединения по любому из пп. 1-24 при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или нарушения.

33. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение любого из пп. 27-32, где заболевание или нарушение связано с вовлеченной активностью инфламмасомы; необязательно, заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, в котором задействована активность инфламмасомы.

34. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по любому из пп. 27-32, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение, нейродегенеративное заболевание или рак.

35. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по любому из пп. 27-34, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение или аутоиммунное нарушение; необязательно, заболевание или нарушение выбрано из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS; например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA)/мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID)), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза, дерматологических заболеваний (например, акне) и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях ошибочного сворачивания белков (например, прионных болезней).

36. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по любому из пп. 27-34, где заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание; необязательно, заболевание или нарушение представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

37. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по любому из пп. 27-34, где заболеванием или нарушением является рак; необязательно, рак представляет собой метастазирующий рак, рак головного мозга, рак желудочно-кишечного тракта, рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточную карциному головы и шеи или колоректальную аденокарциному.

38. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по любому из пп. 27-34, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание.

39. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 38, где воспалительное заболевание связано с инфекцией.

40. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 39, где инфекция представляет собой вирусную инфекцию.

41. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 40, где вирусная инфекция вызвана одноцепочечным РНК-вирусом.

42. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 41, где одноцепочечный РНК-вирус представляет собой коронавирус.

43. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 42, где коронавирус представляет собой коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV 2).

44. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 38, где воспалительное заболевание связано с инфекцией SARS-CoV 2, приводящей к новому коронавирусному заболеванию 2019 года (COVID-19).

45. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 38, где воспалительное заболевание включает синдром высвобождения цитокинов (CRS).

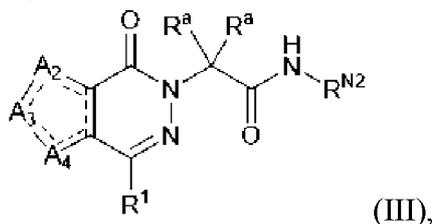
46. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 45, где CRS связан с COVID-19.

47. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 45, где CRS связан с адоптивной клеточной терапией.

48. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 47, где адоптивная клеточная терапия включает терапию химерным антигенным рецептором Т-клетки (CAR-T).

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Соединение Формулы (III):



или его пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где:

каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь, насколько позволяет валентность;

A_2 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность;

A_3 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность;

A_4 представляет собой CR^2 , N, NR^{2a} , O или S, насколько позволяет валентность,

где по меньшей мере один из A_2 , A_3 или A_4 представляет собой N, NR^{2a} , O или S, где если A_2 представляет собой S, A_4 представляет собой CR^2 , NR^{2a} , O или S;

R^1 представляет собой H, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_{12} циклоалкил, где $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_{12} циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{1S} ;

каждый R^{1S} независимо представляет собой галоген, циано, -OH или C_1-C_6 алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой H, галоген, циано, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(=O)NH_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{2S} ,

или два R_2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил, где C_3-C_{12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{2S} ;

каждый R^{2S} независимо представляет собой галоген, -OH, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ или C_3-C_{12} циклоалкил;

каждый R^{2a} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил или $-(CH_2)_{0-3}-(3-12\text{-членный гетероциклоалкил})$;

каждый R^a независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил; или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил;

R^{N2} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; где C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{N2a} ;

каждый R^{N2a} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6$ алкил), $-NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-C(=O)(C_1-C_6$ алкил), $-C(=O)O(C_1-C_6$ алкил), $-NHC(=O)O(C_1-C_6$ алкил), $-S(=O)_2(C_1-C_6$ алкил), $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6$ алкил)-(C_3-C_{12} циклоалкил), $-(C_1-C_6$ алкил)-(3-12-членный гетероциклоалкил), $-(C_1-C_6$ алкил)-(C_6-C_{10} арил) или $-(C_1-C_6$ алкил)-(5-10-членный гетероарил); где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-O(C_1-C_6$ алкил), $-NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-C(=O)(C_1-C_6$ алкил), $-C(=O)O(C_1-C_6$ алкил), $-NHC(=O)O(C_1-C_6$ алкил), $-S(=O)_2(C_1-C_6$ алкил), $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, $-(C_1-C_6$ алкил)-(C_3-C_{12} циклоалкил), $-(C_1-C_6$ алкил)-(3-12-членный гетероциклоалкил), $-(C_1-C_6$ алкил)-(C_6-C_{10} арил) или $-(C_1-C_6$ алкил)-(5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или более R^{N2ab} ; и

каждый R^{N2ab} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-O(C_1-C_6$ алкил), $-NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-C(=O)(C_1-C_6$ алкил), $-C(=O)O(C_1-C_6$ алкил), $-NHC(=O)O(C_1-C_6$ алкил), $-S(=O)_2(C_1-C_6$ алкил) или $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ алкил) $_2$.

2. Соединение по п. 1, где:

R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_7 циклоалкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1S} ;

каждый R^{1S} независимо представляет собой галоген;

каждый R^2 независимо представляет собой H , галоген, циано, $-NH_2$, C_1-C_6 алкил, $-O(C_1-C_6$ алкил), $-NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, где C_1-C_6 алкил и $-NH(C_1-C_6$ алкил) необязательно замещен одним или более R^{2S} ,

каждый R^{2S} независимо представляет собой галоген, $-O(C_1-C_6$ алкил или $-NH_2$);

каждый R^{2a} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил;

каждый R^{N2a} независимо представляет собой галоген, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкил, C_3-C_{12} циклоалкил, $-C(=O)O(C_1-C_6$ алкил), где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{N2ab} ; и

каждый R^{N2ab} независимо представляет собой $-C(=O)O(C_1-C_6$ алкил).

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где:

A_2 представляет собой S , A_3 представляет собой CR^2 , и A_4 представляет собой CR^2 ;

или

A_2 представляет собой CR^2 , A_3 представляет собой CR^2 , и A_4 представляет собой S ;

или

A_2 представляет собой N , A_3 представляет собой NR^{2a} , и A_4 представляет собой CR^2 ;

или

A_2 представляет собой O , A_3 представляет собой CR^2 , и A_4 представляет собой CR^2 ;

или

A_2 представляет собой NR^{2a} , A_3 представляет собой N, и A_4 представляет собой CR^2 ;
или
 A_2 представляет собой N, A_3 представляет собой CR^2 , и A_4 представляет собой NR^{2a} ;
или
 A_2 представляет собой CR^2 , A_3 представляет собой N, и A_4 представляет собой NR^{2a} ;
или
 A_2 представляет собой CR^2 , A_3 представляет собой NR^{2a} , и A_4 представляет собой N;
или
 A_2 представляет собой CR^2 , A_3 представляет собой CR^2 , и A_4 представляет собой O.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 независимо представляет собой H, галоген, циано, $-NH_2$, C_1-C_6 алкил, $-O(C_1-C_6$ алкил), $-NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, C_3-C_{12} циклоалкил, где C_1-C_6 алкил и $-NH(C_1-C_6$ алкил) необязательно замещен одним или более R^{2S} .

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 независимо представляет собой H, галоген (такой как хлор или бром), циано, $-NH_2$, C_1-C_6 алкил (такой как метил, этил или пропил), $-O(C_1-C_6$ алкил) (такой как $-O$ -метил или $-O$ -этил), $-NH(C_1-C_6$ алкил) (такой как $-NH$ -метил, $-NH-CD_3$, $-NH$ -этил или $-NH$ -изопропил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$ (такой как $(-N(Me)(Et))$), C_3-C_{12} циклоалкил (такой как циклопропил), где C_1-C_6 алкил и $-NH(C_1-C_6$ алкил) необязательно замещен одним или более R^{2S} (таким как $-CH_2-CF_3$, $-NHCH_2CHF_2$, $-CH_2-O$ -метил, $-NHCH_2CH_2OMe$ или $-CH_2-NH_2$).

6. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^2 независимо представляет собой H, хлор, бром, циано, $-NH_2$, метил, этил, пропил, $-O$ -метил, $-O$ -этил, $-NH$ -метил, $-NH-CD_3$, $-NH$ -этил, $-NH$ -изопропил, $-N(Me)(Et)$, циклопропил, $-CH_2-CF_3$, $-NHCH_2CHF_2$, $-CH_2-O$ -метил, $-NHCH_2CH_2OMe$ или $-CH_2-NH_2$.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый R^{2a} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый R^{2a} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил (такой как метил, этил, изопропил) или $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ циклоалкил (такой как циклопропил или циклобутил).

9. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый R^{2a} независимо представляет собой метил, этил, изопропил, циклопропил или циклобутил.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_7 циклоалкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1S} .

11. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил (такой как метил, этил или изопропил), C_2-C_6 алкенил (такой как изопропенил), C_3-C_7 циклоалкил (такой как циклопропил), или C_6 алкил необязательно замещен одним или более R^{1S} (таким как фторметил).

12. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^1 представляет собой метил, этил, изопропил, изопропенил, циклопропил или фторметил.

13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где оба R^a представляют собой H, или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-12, где оба R^a представляют собой H, или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_7 циклоалкил.

15. Соединение по любому из пп. 1-12, где оба R^a представляют собой H, или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил.

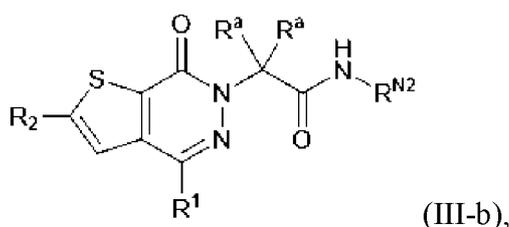
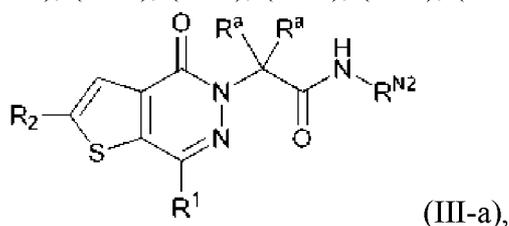
16. Соединение по любому из пп. 1-12, где оба R^a представляют собой H, или два R^a , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

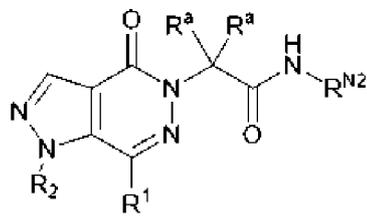
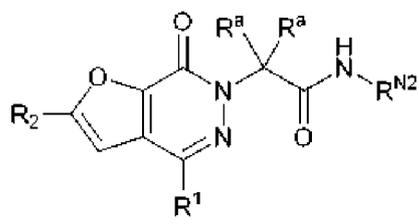
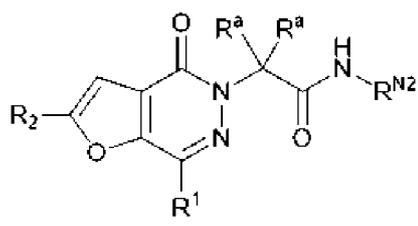
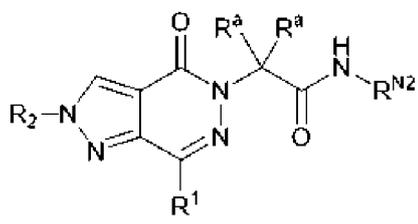
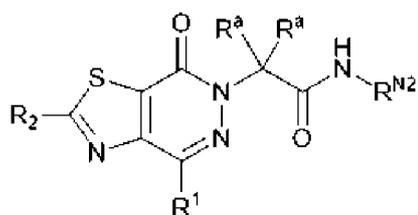
17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{N2} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил (такой как циклобутил), 3-12-членный гетероциклоалкил (такой как пиперидинил, октагидроиндолизин-8-ил или оксаспиро[3,3]гептан-6-ил) или 5-10-членный гетероарил (такой как оксазол, пиримидинил или триазолилпиридинил), где C_3 - C_{12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{N2a} .

18. Соединение по любому из пп. 1-16, где R^{N2} представляет собой циклобутил, пиперидинил, октагидроиндолизин-8-ил, оксаспиро[3,3]гептан-6-ил, оксазол, пиримидинил или триазолилпиридинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{N2a} .

19. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{N2a} независимо представляет собой галоген (такой как F или Cl), циано, -OH, C_1 - C_6 алкил (такой как метил), C_3 - C_{12} циклоалкил (такой как циклопропил или циклобутил), $-C(=O)O(C_1-C_6$ алкил) (такой как -COO-этил), где C_1 - C_6 алкил (такой как метил) необязательно замещен одним или более R^{N2ab} (такими как $-C(=O)O(C_1-C_6$ алкил), в частности $-C(=O)O$ (этил)).

20. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение Формулы (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f) или (III-g):





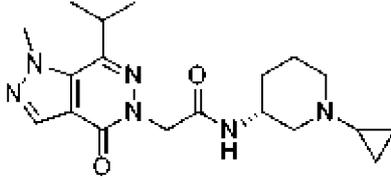
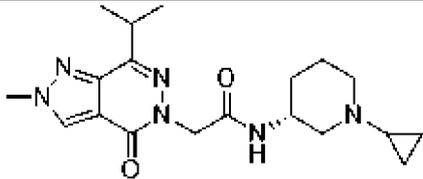
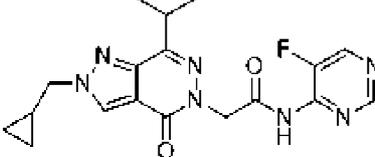
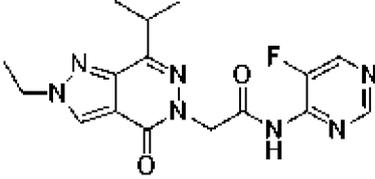
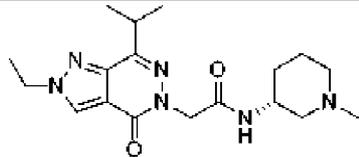
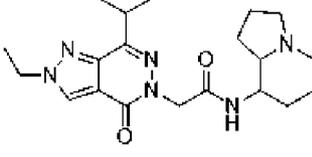
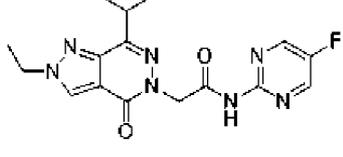
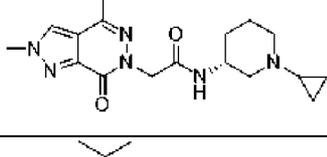
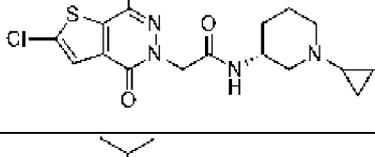
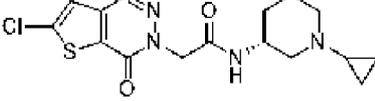
или его пролекарству, сольвату или фармацевтически приемлемой соли.

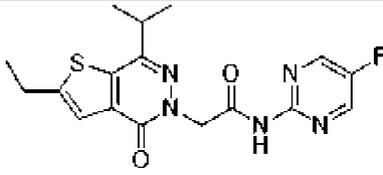
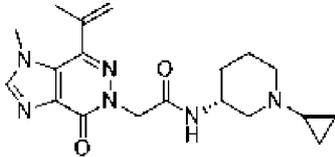
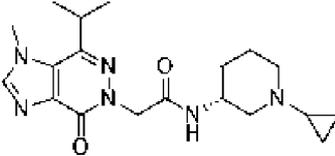
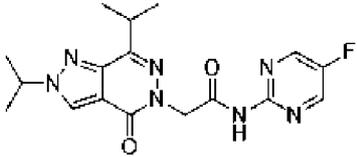
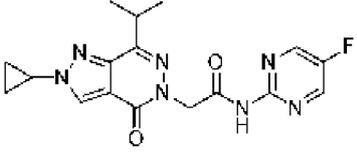
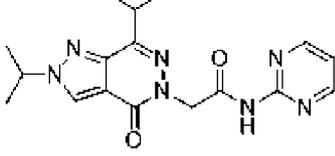
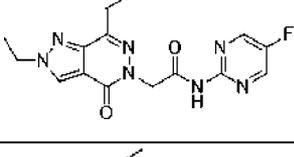
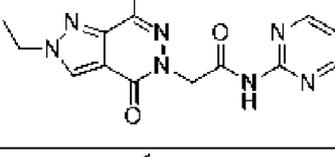
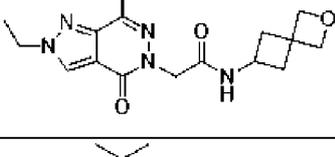
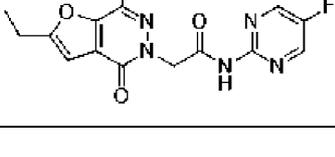
21. Соединение по любому из пп. 1-19, которое представляет собой соединение Формулы (III-b), Формулы (III-d) или Формулы (III-e).

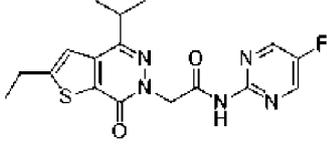
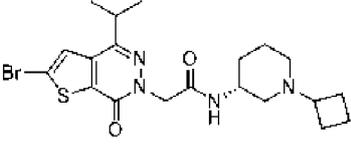
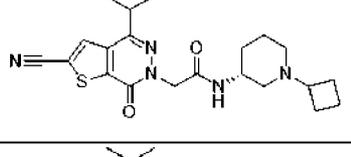
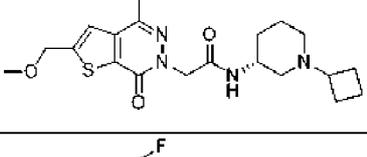
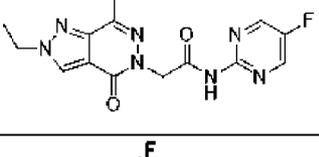
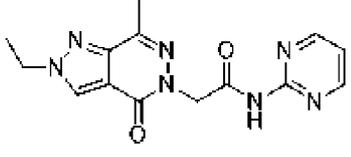
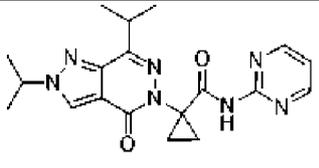
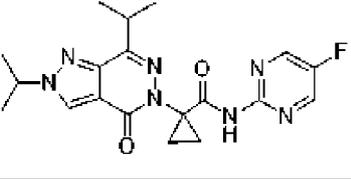
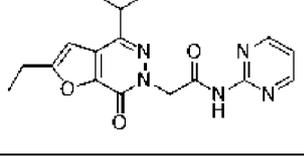
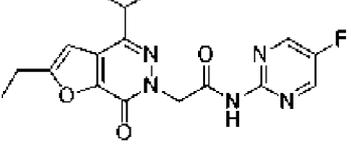
22. Соединение по любому из пп. 1-19, которое представляет собой соединение Формулы (III-e).

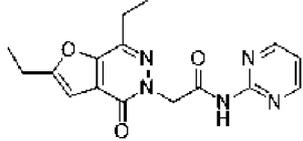
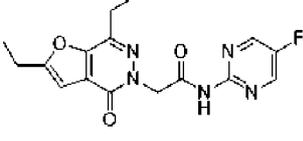
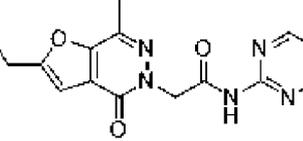
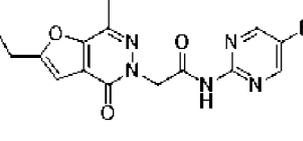
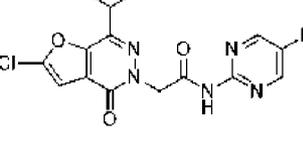
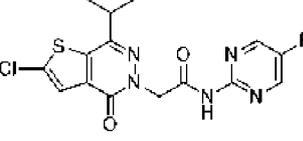
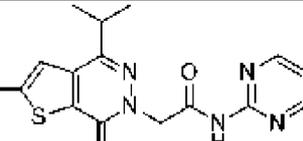
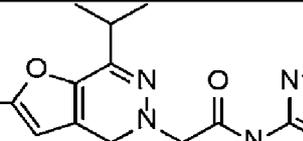
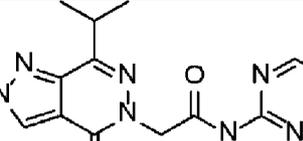
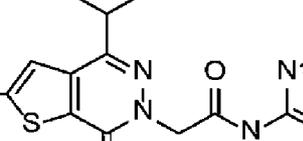
23. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где соединение выбрано из:

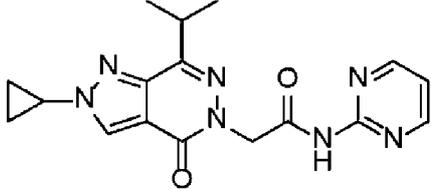
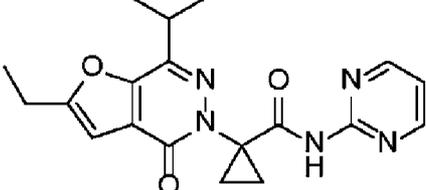
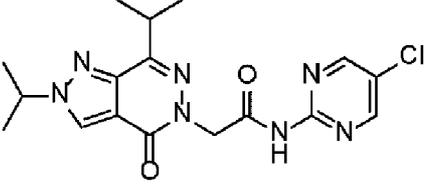
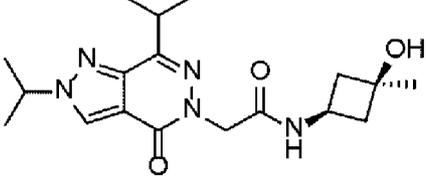
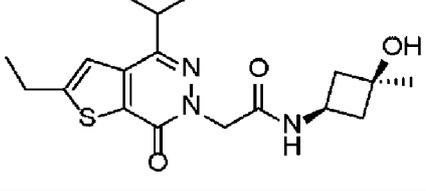
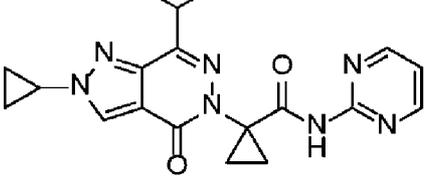
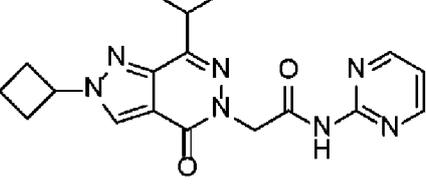
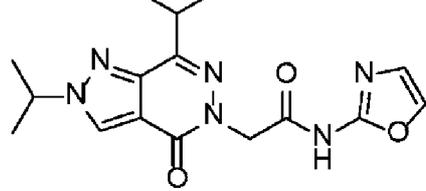
№ соединения	Структура
1	

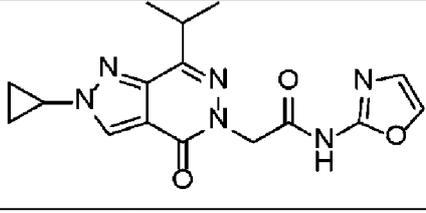
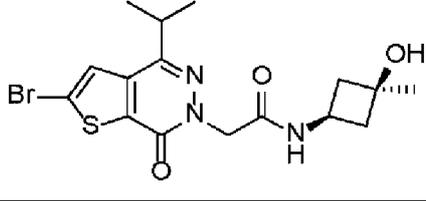
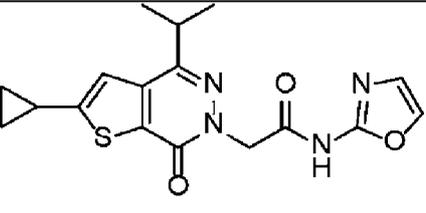
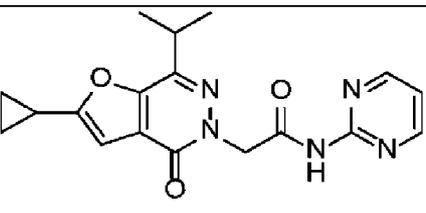
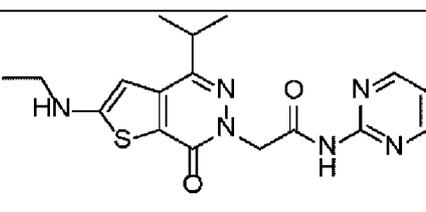
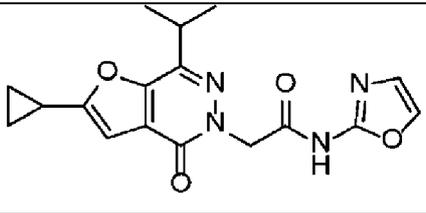
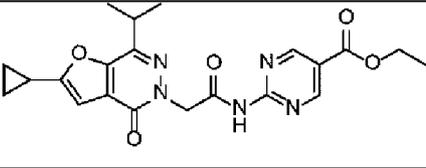
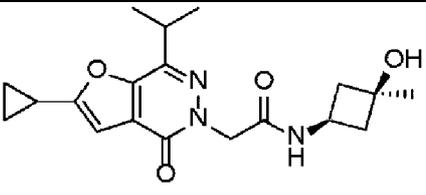
№ соединения	Структура
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

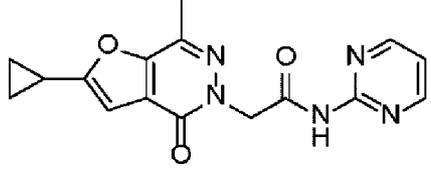
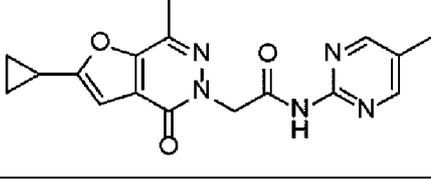
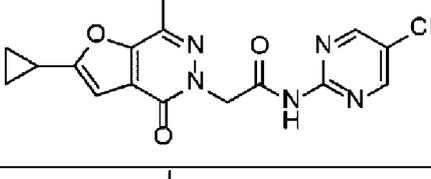
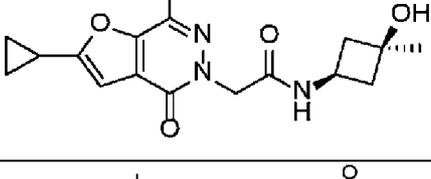
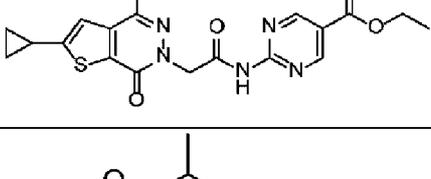
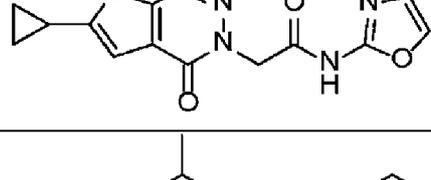
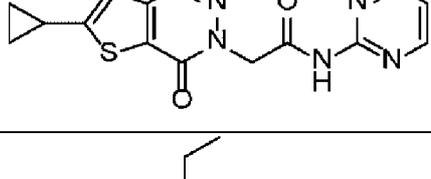
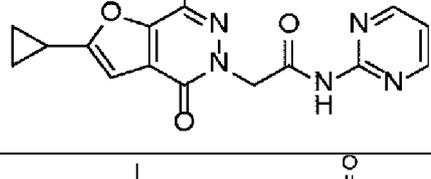
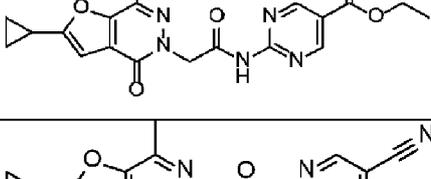
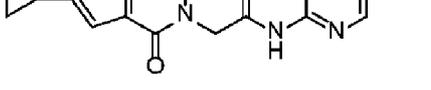
№ соединения	Структура
12	
13	
14	
15	
16	
17	
20	
21	
22	
23	

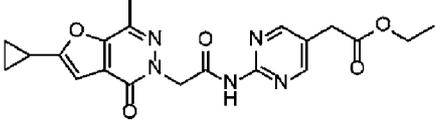
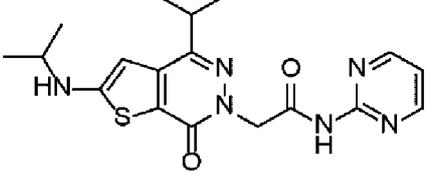
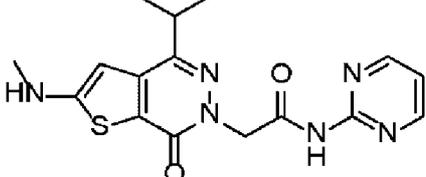
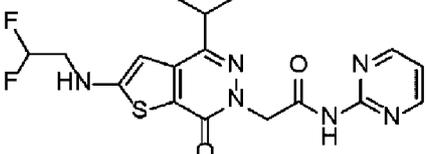
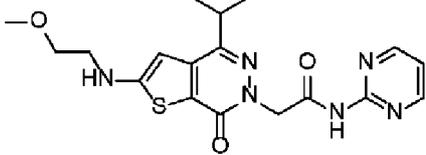
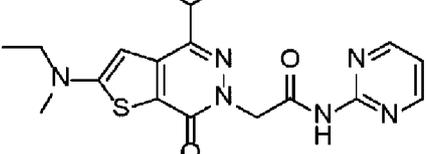
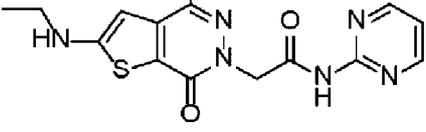
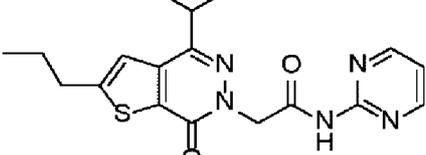
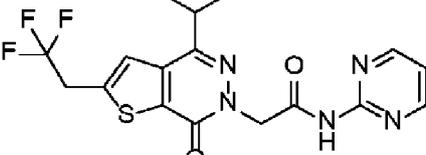
№ соединения	Структура
24	
29	
30	
31	
39	
40	
50	
51	
52	
53	

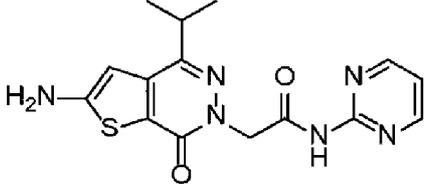
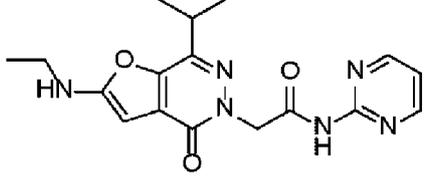
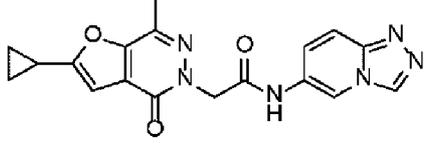
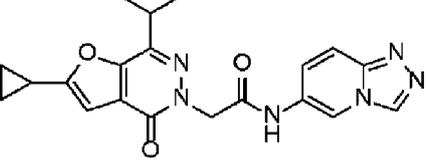
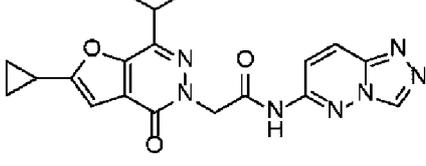
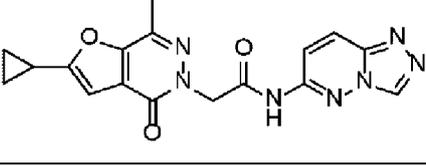
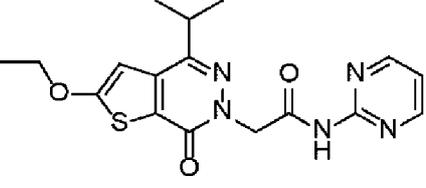
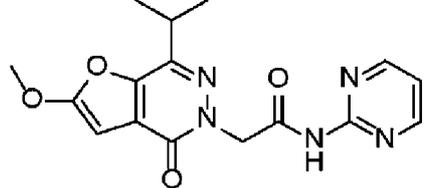
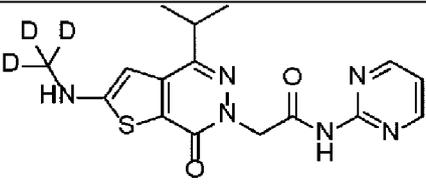
№ соединения	Структура
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
62	
63	
64	

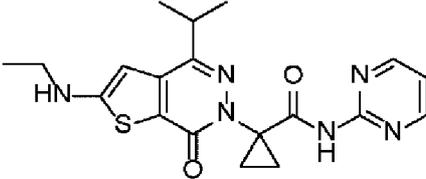
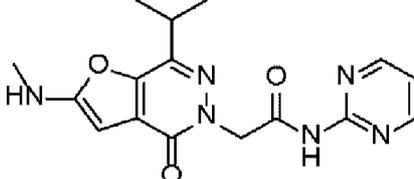
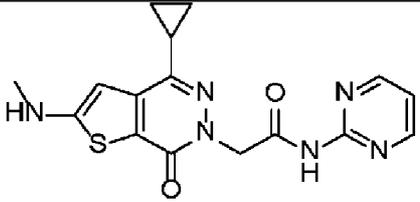
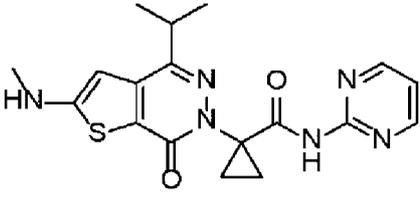
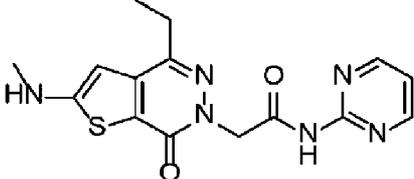
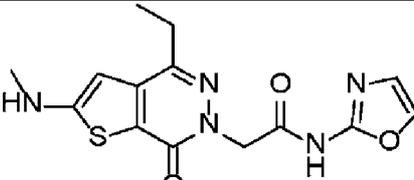
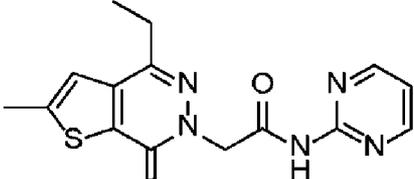
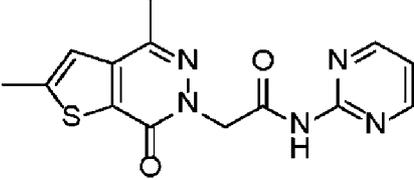
№ соединения	Структура
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

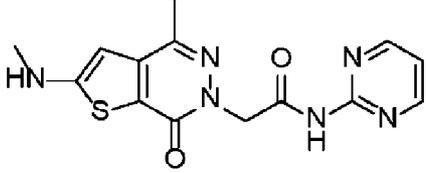
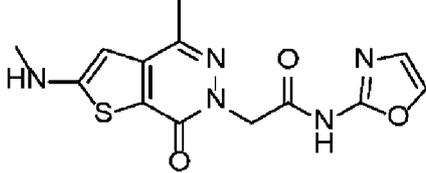
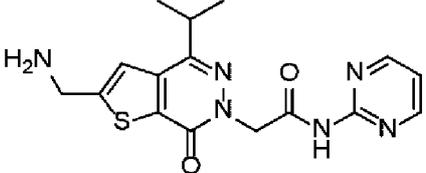
№ соединения	Структура
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

№ соединения	Структура
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	

№ соединения	Структура
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

№ соединения	Структура
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	

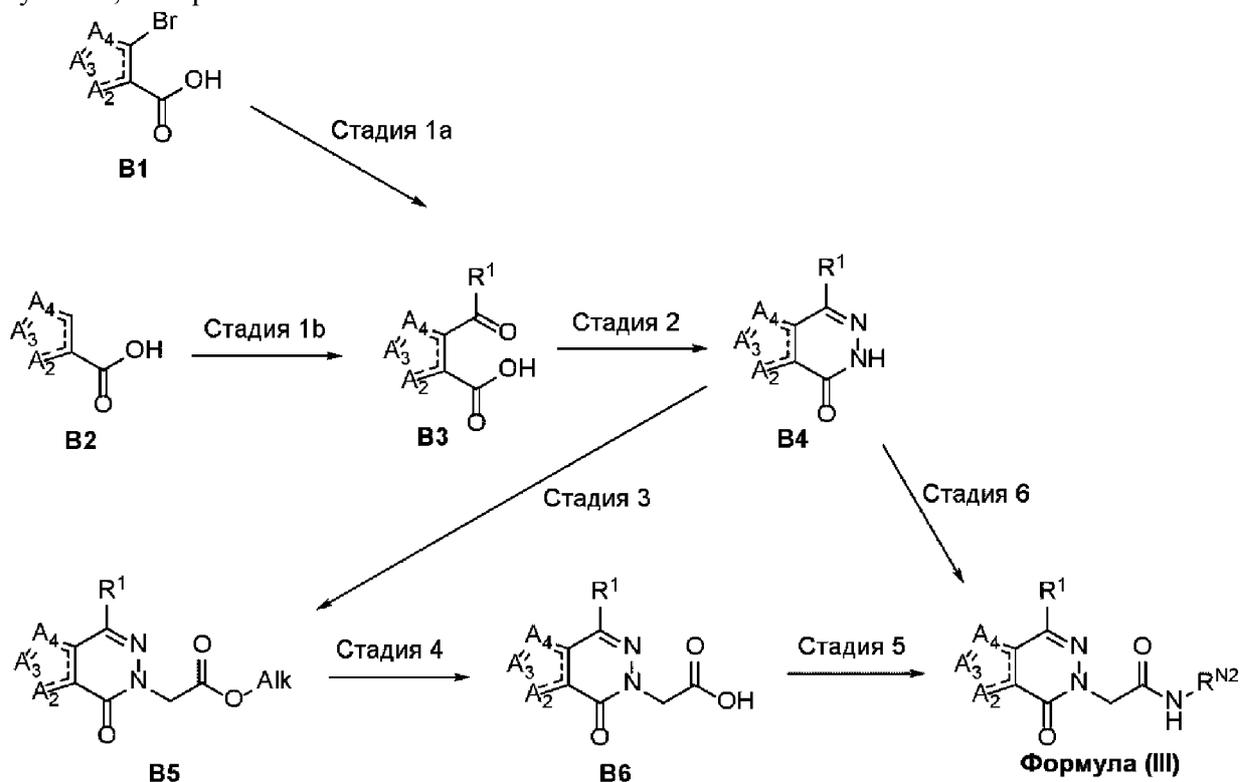
№ соединения	Структура
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

№ соединения	Структура
118	
119	
120	

и его пролекарства и фармацевтически приемлемые соли.

24. Соединение, являющееся изотопным производным соединения по любому из предшествующих пунктов.

25. Способ получения соединения Формулы (III) по любому из предшествующих пунктов, который включает:



26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-24 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

27. Способ ингибирования активности инфламмосомы, включающий контакт клетки с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-24; необязательно, инфламмосома представляет собой NLRP3 инфламмосому, и ее активность проявляется *in*

vitro или *in vivo*.

28. Способ лечения или профилактики заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-24 или фармацевтической композиции по п. 26.

29. Соединение по любому из пп. 1-24 или фармацевтическая композиция по п. 26 для применения для ингибирования активности инфламмосомы; необязательно, где инфламмосома представляет собой NLRP3 инфламмосому, и активность проявляется *in vitro* или *in vivo*.

30. Соединение по любому из пп. 1-24 или фармацевтическая композиция по п. 26 для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения.

31. Применение соединения по любому из пп. 1-24 при производстве лекарственного средства для ингибирования активности инфламмосомы; необязательно, инфламмосома представляет собой NLRP3 инфламмосому, и ее активность проявляется *in vitro* или *in vivo*.

32. Применение соединения по любому из пп. 1-24 при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или нарушения.

33. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение любого из пп. 27-32, где заболевание или нарушение связано с вовлеченной активностью инфламмосомы; необязательно, заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, в котором задействована активность инфламмосомы.

34. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по любому из пп. 27-32, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение, нейродегенеративное заболевание или рак.

35. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по любому из пп. 27-34, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение, аутовоспалительное нарушение или аутоиммунное нарушение; необязательно, заболевание или нарушение выбрано из криопирин-ассоциированного аутовоспалительного синдрома (CAPS; например, семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS), синдрома Макла-Уэллса (MWS), хронического младенческого неврологического кожно-артикулярного синдрома (CINCA)/мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID)), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), подагры, ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронической болезни почек (CKD), фиброза, ожирения, диабета 2 типа, рассеянного склероза, дерматологического заболевания (например, акне) и нейровоспаления, возникающего при заболеваниях ошибочного сворачивания белков (например, прионных болезней).

36. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по любому из пп. 27-34, где заболевание или нарушение представляет собой

нейродегенеративное заболевание; необязательно, заболевание или нарушение представляет собой болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

37. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по любому из пп. 27-34, где заболеванием или нарушением является рак; необязательно, рак представляет собой метастазирующий рак, рак головного мозга, рак желудочно-кишечного тракта, рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточную карциному головы и шеи или колоректальную аденокарциному.

38. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по любому из пп. 27-34, где заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание.

39. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 38, где воспалительное заболевание связано с инфекцией.

40. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 39, где инфекция представляет собой вирусную инфекцию.

41. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 40, где вирусная инфекция вызвана одноцепочечным РНК-вирусом.

42. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 41, где одноцепочечный РНК-вирус представляет собой коронавирус.

43. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 42, где коронавирус представляет собой коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV 2).

44. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 38, где воспалительное заболевание связано с инфекцией SARS-CoV 2, приводящей к новому коронавирусному заболеванию 2019 года (COVID-19).

45. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 38, где воспалительное заболевание включает синдром высвобождения цитокинов (CRS).

46. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 45, где CRS связан с COVID-19.

47. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 45, где CRS связан с адоптивной клеточной терапией.

48. Способ, соединение для применения, фармацевтическая композиция или применение по п. 47, где адоптивная клеточная терапия включает терапию химерным антигенным рецептором Т-клетки (CAR-T).

По доверенности