



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.20

(21) Номер заявки
201791096

(22) Дата подачи заявки
2015.11.19

(51) Int. Cl. C07D 253/08 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(54) 4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО-1,2,3-БЕНЗОТРИАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ
GPR139

(31) 62/082,539; 62/184,729

(32) 2014.11.20; 2015.06.25

(33) US

(43) 2017.11.30

(86) PCT/US2015/061607

(87) WO 2016/081736 2016.05.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

(72) Изобретатель:
Хичкок Стефен, Лэм Бетти,
Моненскейн Холгер, Рейчард Холли
(US)

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

(56) DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 24 August 2008 (2008-08-24), XP002754167, retrieved from STN Database accession no. 1043204-06-3 Cas Registry Numbers 1043204-06-3, 1314016-24-4, 4403331-93-1, 440332-03-6, 929825-97-8, 919725-54-5, 440331-96-4, 1001630-69-8

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 26 March 2014 (2014-03-26), XP002754168, retrieved from STN Database accession no. 1574302-61-6 CAS Registry Numbers 1574302-61-6, 1314016-24-4, 440332-03-6, 1144497-15-3, 440331-97-5, 1314016-16-4, 1002792-66-6,

1314014-40-8, 919725-54-5, 1043204-06-3, 929825-97-8, 1043286-27-6, 942888-50-8, 440331-93-1, 440331-97-5, 440331-96-4, 1314014-56-6, 440331-94-2, 1235321-41-1, 440332-02-5, 1097448-92-4, 440332-01-4, 942888-62-2, 1001630-69-8

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 August 2010 (2010-08-04), XP002754169, retrieved from STN Database accession no. 1234906-37-6 CAS Registry Numbers 1234906-37-6, 440332-03-6, 1234899-71-8, 1235008-33-9, 1235047-78-5, 1234815-58-7, 1235671-40-5, 1235355-81-3, 1235150-10-3, 1235069-04-1, 1235107-91-1, 1235321-41-1, 1235660-88-4, 1234789-40-2, 1234810-92-4, 1323657-53-9, 1234901-31-5, 1235344-79-2, 1235085-25-2, 1235658-52-2, 1235299-63-4, 1235636-90-4, 1235058-83-9, 1235052-93-3

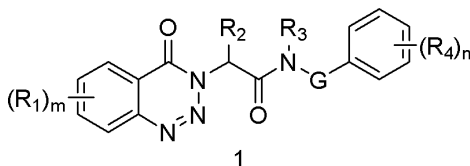
DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2009, GOLDFARB, DAVID SCOTT: "Method using lifespan-altering compounds for altering the lifespan of eukaryotic organisms, and screening for such compounds", XP002754170, retrieved from STN Database accession no. 2009:846113 RN: 440332-01-4, 785799-50-0, 78561-07-3, 784168-58-7 & US 2009/163545 A1 (GOLDFARB DAVID SCOTT [US]) 25 June 2009 (2009-06-25)

US-A-3794726

US-A-4959367

FENG SHI ET AL.: "Discovery and SAR of a Series of Agonists at Orphan G Protein-Coupled Receptor 139", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 2, no. 4, 14 April 2011 (2011-04-14), pages 303-306, XP55124814, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml100293q cited in the application the whole document

(57) Изобретение предлагает способ лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с GPR139, с применением соединений формулы (1)



1

которые являются агонистами GPR139, некоторые соединения, охваченные формулой (1), их фармацевтические композиции, способы получения соединений и их промежуточные соединения.

Область техники

Настоящее изобретение относится к медицинской химии, фармакологии и медицине.

Уровень техники

GPR139 представляет собой орфаный сопряженный с G-белком рецептор. GPR139 может связываться с сигнальными Gs, Gq и Gi и, по-видимому, является конститутивно активным, когда рекомбинантно экспрессируется в клетках млекопитающих. GPR139 в значительной мере экспрессируется в ЦНС (центральная нервная система), в меньшей степени в поджелудочной железе и гипофизе и с низкими уровнями в других периферических тканях.

GPR139 является высококонсервативным среди других видов. Например, последовательности белка GPR139 человека, мыши и крысы имеют более 94% идентичности на уровне аминокислот. Преобладающая экспрессия в головном мозге и высокая степень гомологии последовательностей у разных видов свидетельствуют о том, что GPR139 играет важную роль в физиологии.

Мы обнаружили, что GPR139 имеет наиболее сильную экспрессию в медиальном ганглии поводка мышей. Поводок получает входные сигналы от базальных ганглиев и лимбической системы и посылает выходные сигналы в структуры среднего мозга и переднего мозга, которые содержат допаминергические и серотонинергические нейроны. Ядро поводка вовлечено в обработку боли, репродуктивное поведение, питание, циклы сна-бодрствования, реакции на стресс и обучение.

В частности, некоторые данные указывают на роль поводка при шизофрении. Сильная кальцификация в шишковидной железе и поводке чаще встречаются у людей, страдающих шизофренией, чем у нормальных контрольных людей. Более того, исследование фМРТ показало, что у пациентов с шизофренией была изменена активация поводка. Кроме того, после ошибки в сложной задаче сопоставления с образцом, поводок активировался у контрольных субъектов, но не у пациентов с шизофренией. Хроническое употребление кокаина или амфетамина повреждает выходные пути поводка у крыс, что приводит к шизофреническому состоянию.

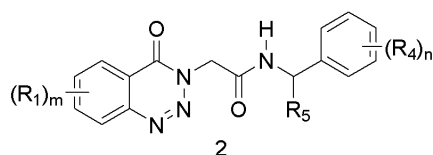
Таким образом, ожидается, что модуляторы GPR139 будут полезны для лечения шизофрении и других расстройств ЦНС, таких как депрессия.

Существует необходимость в лечении таких состояний и других описанных здесь состояний с помощью соединений, которые являются агонистами GPR139. Настоящее изобретение относится к агонистам GPR139 и к способам применения агонистов GPR139 для лечения заболеваний, расстройств и состояний, связанных с GPR139, в форме соединений формулы 1 и других вариантов реализации, описанных в данном документе. Некоторые активаторы GPR139 описаны в WO 2014/152917. Некоторые агонисты GPR139 описаны в J. Chem. Inf. Model. 2014, 54, 1553-1557 и Med. Chem. Lett. 2011, 2, 303-306. Некоторые соединения формулы 1 являются коммерчески доступными, но не известны как полезные относительно ЦНС.

Краткое изложение сущности изобретения

Соединения настоящего изобретения являются агонистами GPR139 и могут быть полезны для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с GPR139.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы 2



или его фармацевтически приемлемой соли, где

m выбран из 0, 1 и 2;

n выбран из 0, 1 и 2;

каждый R₁ независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид, amino, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, трифторметила и трифторметокси;

каждый R₄ независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид, amino, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, трифторметила, фторметокси, дифторметокси и трифторметокси; и

R₅ выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила и C₁₋₄ алкила,

при условии, что

(a) если R₅ представляет собой водород, метил, n-пропил, i-пропил или i-бутил, тогда m и n, оба, не представляют собой 0;

(b) если R₅ представляет собой водород, m равно 0 и n равно 1, тогда R₄ не представляет собой хлор, метокси, 3-трифторметил, 4-трифторметил, 4-метил, 4-фтор, 2-дифторметокси, 3-дифторметокси, 2-трифторметокси, 4-трифторметокси или 2-(i-бутокси);

(c) если R₅ представляет собой метил, m равно 0 и n равно 1, тогда R₄ не представляет собой хлор, 2-фтор, 4-фтор, 2-бром, 4-этил, 2-метил, 4-(i-пропил), 4-(i-бутил) или 3-трифторметил;

(d) если R₅ представляет собой этил, m равно 0 и n равно 1, тогда R₄ не представляет собой 3-хлор, 4-хлор, 4-бром, 4-метил, 4-метокси или 2-дифторметокси;

(e) если R_5 представляет собой *n*-пропил, m равно 0 и n равно 1, тогда R_4 не представляет собой 3-трифторметил;

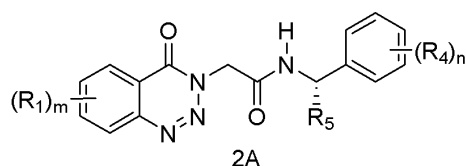
(f) если R_5 представляет собой *i*-пропил, m равно 0 и n равно 1, тогда R_4 не представляет собой 4-фтор или 4-метокси;

(g) если R_5 представляет собой *i*-бутил, m равно 0 и n равно 1, тогда R_4 не представляет собой 3-трифторметил;

(h) если R_5 представляет собой водород, m равно 0 и n равно 2, тогда R_4 не представляет собой 2,6-дифтор, 2,4-дихлор, 3,5-диметокси, 3,4-диметокси, 4-метокси-3-дифторметокси, 4-фтор-2-трифторметил или 5-бром-2-дифторметокси; и

(i) если R_5 представляет собой метил, m равно 0 и n равно 2, тогда R_4 не представляет собой 3,4-диметил, 3,4-дихлор, 2,4-дихлор, 3-фтор-4-метокси, 3-бром-4-метокси, 3-метокси-4-изопропилокси или 3-метокси-4-изобутилокси.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению или фармацевтически приемлемой соли формулы 2, которое является, по существу, энантимерно чистым и имеет структуру, представленную формулой 2A



где R_5 выбран из группы, состоящей из трифторметила и C_{1-4} алкила, R_1 , R_4 , m и n такие, как определено выше.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению, которым является (S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

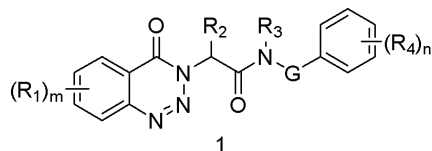
В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, которым является (S)-2-(5-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-*p*-толилэтил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к соединению, которым является (S)-2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение или фармацевтически приемлемую соль, как определено в предыдущих абзацах, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Следующий аспект изобретения относится к применению соединения или фармацевтически приемлемой соли, как определено в предыдущих абзацах, для применения в качестве лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, выбранного из группы, состоящей из шизофрении, расстройства аутистического спектра, расстройства сна, депрессии, биполярного расстройства, когнитивного нарушения, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, посттравматического стресса, злоупотребления психоактивными веществами, наркозависимости, расстройства питания, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожных расстройств, боли и фибромиалгии.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы 1



или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с GPR139, где

m выбран из 0, 1 и 2;

n выбран из 0, 1 и 2;

каждый R_1 независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид, amino, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, трифторметила и трифторметокси;

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

каждый R_4 независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид, amino, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, трифторметила, фторметокси, дифторметокси и трифторметокси;

G представляет собой $-CHR_5-$ и

R_5 выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила и C_{1-4} алкила.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения или фармацевтически

приемлемой соли, как определено в предыдущих абзацах, для лечения заболевания, расстройства или состояния, выбранного из группы, состоящей из шизофрении, расстройства аутистического спектра, расстройств сна, депрессии, биполярного расстройства, когнитивного нарушения, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, посттравматического стресса, злоупотребления психоактивными веществами, наркозависимости, расстройства питания, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожных расстройств, боли и фибромиалгии.

Подробное описание сущности изобретения

Термин "C₁₋₄ алкил" обозначает прямую или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до четырех атомов углерода.

Термин "C₁₋₄ алкокси" обозначает C₁₋₄ алкил, присоединенный через атом кислорода.

Термины "галоген" и "гало" обозначают хлор, фтор, бром или йод.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли фармацевтически приемлемых органических кислот и оснований или неорганических кислот и оснований и включает соли, описанные в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Примером является хлористоводородная соль.

Термин "амино" обозначает -NH₂.

Термин "агонист" относится как к полным агонистам, так и к частичным агонистам и другим агонистам.

Термин "по существу, энантимерно чистый" относится к энантимерной чистоте более 90% для данного стереоцентра. Таким образом, термин "по существу, энантимерно чистый" относится к более чем 80%е (энантимерный избыток). Для соединений, которые существуют в виде стереоизомеров, такие стереоизомеры могут быть, по существу, энантимерно чистыми или предпочтительно могут иметь энантимерную чистоту более 97% или более предпочтительно могут иметь энантимерную чистоту более 99% в стереоцентре.

Специалист в данной области должен понимать, что некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать как изомеры. Все стереоизомеры соединений изобретения, включая геометрические изомеры, энантимеры и диастереомеры, в любом соотношении, рассматриваются как попадающие в рамки настоящего изобретения.

Специалисту в данной области будет понятно, что некоторые из соединений настоящего изобретения существуют как таутомеры. Все таутомерные формы соединений изобретения рассматриваются как попадающие в рамки настоящего изобретения.

Соединения изобретения также включают все изотопные вариации, в которых по меньшей мере один атом замещается атомом с таким же атомным номером, но атомная масса отличается от атомной массы, которая наиболее часто встречается в природе.

Термины "соединения изобретения" и "соединение изобретения" и т.п. включают вариант реализации формулы 1, формулы 2, формулы 3 и другие более особенные варианты реализации, охватываемые формулой 1, 2 и 3, описанные в данном документе, и приведенные в качестве примеров соединений, описанных в данном документе, и фармацевтически приемлемую соль каждого из этих вариантов реализации.

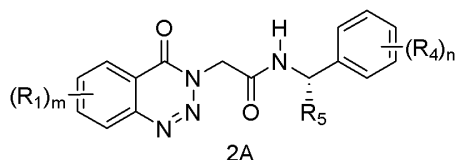
Следующие варианты реализации соединений изобретения приведены ниже.

(2a) Один вариант реализации относится к соединениям формулы 2, где R₅ представляет собой C₁₋₄ алкил.

(2b) Один вариант реализации относится к соединениям формулы 2, где R₅ выбран из группы, состоящей из метила, этила и изопропила.

(2c) Один вариант реализации относится к соединениям формулы 2, где R₅ представляет собой метил.

(2d) Один вариант реализации относится к соединениям формулы 2 и вариантам реализации (2a), (2b) и (2c), где соединение является, по существу, энантимерно чистым и имеет стереохимическую конфигурацию, представленную формулой 2A



(2e) Один вариант реализации относится к соединениям формулы 2 и вариантам реализации (2a), (2b), (2c) и (2d), где m равно 0.

(2f) Один вариант реализации относится к соединениям вариантов реализации (2a), (2b), (2c), (2d) и (2e), где n равно 1 и R₄ представляет собой трифторметокси.

(2k) Один вариант реализации относится к соединениям формулы 2 и вариантам реализации (2a), (2b), (2c) и (2d), где m равно 1.

(2l) Один вариант реализации относится к соединениям формулы 2 и вариантам реализации (2a), (2b), (2c) и (2d), где m равно 2.

(2m) Один вариант реализации относится к соединениям формулы 2 и вариантам реализации (2a), (2b), (2c) и (2d), где m равно 1 и R_1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, трифторметила и трифторметокси.

(2n) Один вариант реализации относится к соединениям формулы 2 и вариантам реализации (2a), (2b), (2c) и (2d), где m равно 1 и R_1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и трифторметила.

Другой вариант реализации относится к фармацевтически приемлемой соли каждого из вышеуказанных вариантов реализации, в частности формулы 2 и вариантов реализации (2a)-(2e) и (2k)-(2n).

Другой вариант реализации относится к фармацевтически приемлемой соли каждого из примеров соединений.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены с помощью различных методик, некоторые из которых описаны ниже. Все заместители, если не указано иное, являются такими как определено выше. Понятно, что формула 2 охватывается формулой 1, и что общие методики, приведенные ниже для получения соединений формулы 1, также применимы для получения соединений формулы 2. Продукты каждой стадии можно выделить обычными способами, включающими экстракцию, выпаривание, осаждение, хроматографию, фильтрацию, растирание, кристаллизацию и т.п. Методики могут требовать защиты определенных групп, например, для гидроксид-, амино- или карбоксигрупп, чтобы свести к минимуму нежелательные реакции. Выбор, использование и удаление защитных групп хорошо известны и оценены как стандартная практика, например, в T.W. Greene и P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry* (John Wiley and Sons, 1991). Также очевидно, что конкретные стереоизомеры могут быть получены с помощью стереоспецифического синтеза с использованием, по существу, энантиомерно чистых исходных материалов или путем разделения изомеров с помощью хроматографии, перекристаллизации, либо используя вспомогательные вещества, либо без них, либо другими способами.

Схема А

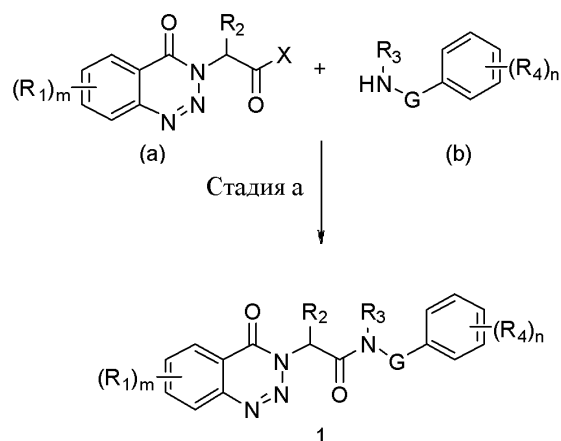


Схема А, стадия а, изображает реакцию образования амида подходящего соединения формулы (а) с подходящим соединением формулы (b) с получением соединения формулы 1. Подходящим соединением формулы (а) является соединение, в котором R_1 , R_2 и m являются желаемыми в конечном соединении формулы 1 или приводят к R_1 и R_2 в желаемом конечном продукте формулы 1, и X представляет собой гидроксил или уходящую группу, такую как галоген, особенно хлор, или имидазолил, активирующий фрагмент, смешанный ангидрид другой карбоновой кислоты, такой как муравьиная кислота, уксусная кислота, или представляет собой другую часть симметричного ангидрида, образованного из двух соединений формулы (а). Подходящим соединением формулы (b) является соединение, в котором R_3 , R_4 , G и n имеют значения, указанные в конечном соединении формулы 1, или приводят к R_3 и R_4 в желаемом конечном продукте формулы 1. Соединения формулы (а) и (b) легко получают с помощью процедур, которые хорошо известны в данной области и аналогично процедурам, конкретно описанным в данном документе.

Например, могут быть использованы стандартные условия образования амида, такие как те, что используют связывающие агенты, включая те, которые используются в пептидных соединениях, такие как 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий гексафторфосфат метанамиinium (HATU), дихлоргексилкарбодиимид (DCC) и гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида. Если необходимо или желательно, для облегчения реакции можно использовать добавку, такую как 4-(диметиламино)пиридин, 1-гидроксибензотриазол и т.п. Такие реакции обычно проводят с использованием основания, такого как N-метилморфолин или триэтиламин, в широком диапазоне подходящих растворителей, таких как ДХМ, ДМФА, NMP, диметилацетамид, ТГФ и т.п. Такие реакции образования амидов хорошо понятны и оценены в данной области.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения, представленные на схеме А, могут быть получены различными способами с получением соединений формулы 1. Такие реакции

включают в себя гидролиз, окисление, восстановление, алкилирование, амидирование, сульфонирование и т.п.

Кроме того, на необязательной стадии не показана, соединения формулы 1, несущие кислотные или основные группы, могут быть превращены в фармацевтически приемлемую соль способами, хорошо известными и оцененными в данной области.

Нижеприведенные примеры являются иллюстративными и неограничивающими, и представляют конкретные варианты реализации настоящего изобретения.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены для многих соединений в нижеприведенных примерах.

Характерные химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях (м.д.) относительно тетраметилсилана с использованием условных обозначений для обозначения основных пиков, включая с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет) и ш (широкий). Для обычных растворителей используются следующие сокращения: $CDCl_3$ (дейтерохлороформ), $DMCO-d_6$ (дейтеродиметилсульфоксид) и CD_3OD (дейтерометанол или метанол- d_4). Масс-спектры снимали с помощью электрораспылительной ионизации (ЭСИ) или используя ионизацию при атмосферном давлении.

Нижеприведенные примеры проводили в приемлемых сосудах и перемешивались как обычно. Продукты определенных приготовлений и примеров очищали с помощью массоактивированной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), где это указано. Продукты определенных приготовлений и примеров очищали с помощью следующих способов, где это указано:

ВЭЖХ метод А: насос: Shimadzu LC-8A; УФ/вид: SPD-20A; программное обеспечение: LCsolution. Была использована колонка Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ВД 30×100 мм и элюирована градиентами АСН (ацетонитрила) (содержащего 0,035% ТФУ) и воды (содержащей 0,005% ТФУ). Был использован 10% - 100% градиент АСН, если не указано иное. СФХ очистка: была использована колонка Multigram II Berger SFC; ChiralPak AD-H (5 мкм, 21×150 мм) и ее элюировали градиентами жидкого CO_2 и изопропанола. После выделения хроматографией растворитель удаляли и продукт получали упариванием фракций, содержащих продукт (например, GeneVac™), роторный испаритель, вакуумная колба, лиофилизация и тому подобное.

Используемые здесь термины имеют свои общепринятые сокращения, если не указано иное, например, комнатная температура (КТ), метанол (MeOH), этанол (EtOH), изопропанол (IPA), ацетонитрил (MeCN или AcCN), тетрагидрофуран (ТГФ), этилацетат (EtOAc), дихлорметан (ДХМ), диметилсульфоксид (DMCO), диметилформамид (DMФА), хлористоводородная кислота (HCl), диизопропилэтиламин (DIEA или DIPEA), гидроксibenзотриазол (НОВТ), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбонат (EDC) и т.п.

Приготовление 1: 2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусная кислота.

К суспензии 6-фтор-1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-диона (1 г, 5,52 ммоль) в воде (7,9 мл) добавляли раствор 2-аминоуксусной кислоты (0,456 г, 6,07 ммоль) и триэтиламина (0,84 мл, 6,07 ммоль) в воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C на протяжении 1 ч и затем охлаждали до 0°C. Медленно добавляли концентрированную HCl (2,8 мл, 33,1 ммоль) и нитрит натрия (0,476 г, 6,90 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до КТ на протяжении 1 ч и затем фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (1,103 г, 90%).

Приготовление 2: 2-(8-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 8-фтор-1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (106 мг, 43%).

Приготовление 3: 2-(5-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 5-фтор-1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (64 мг, 26%).

Приготовление 4: 2-(6-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 6-метокси-1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (74 мг, 30%).

Приготовление 5: 2-(6-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 6-хлор-1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (172 мг, 71%).

Приготовление 6: 2-(7-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 7-хлор-1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (204 мг, 84%).

Приготовление 7: 2-(8-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя

8-хлор-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (167 мг, 69%).

Приготовление 8: 2-(8-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 8-метокси-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (98 мг, 40%).

Приготовление 9: 2-(6-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 6-метил-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (91 мг, 37%).

Приготовление 10: 2-(6,8-дихлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 6,8-дихлор-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (180 мг, 76%).

Приготовление 11: 2-(8-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 8-метил-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (65 мг, 26%).

Приготовление 12: 2-(7-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 7-метил-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (81 мг, 33%).

Приготовление 13: 2-(5-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 5-метил-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (71 мг, 29%).

Приготовление 14: 2-(7-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 7-метокси-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (236 мг, 78%).

Приготовление 15: 2-(4-оксо-6-(трифторметил)бензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 6-(трифторметил)-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (153 мг, 65%).

Приготовление 16: 2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 5-метокси-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (42 мг, 14%).

Приготовление 17: 2-(6,8-диметил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 6,8-диметил-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (185 мг, 76%).

Приготовление 18: 2-(8-фтор-6-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 1, используя 8-фтор-6-метил-1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-дион, с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (486 мг, 80%).

Приготовление 19: 2-(2,3-диметил-7-оксотииено[2,3-d]пиридазин-6(7Н)-ил)уксусная кислота.

К раствору хлорида меди(II) (13,49 г, 100 ммоль) и трет-бутилнитрита (10 мл, 50,2 ммоль) в EtOH:MeOH (252 мл, 20:1) добавляли этил 2-амино-4,5-диметилтиофен-3-карбоксилат (10 г, 50,2 ммоль) при КТ. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ на протяжении 2 ч. Полученную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3×). Органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии, с элюированием гексанами в EtOAc (100:1-50:1) обеспечивала получение этил 4,5-диметилтиофен-3-карбоксилата (8 г, 87%) в виде масла.

К перемешиваемому раствору ТГФ (200 мл) порциями при 0°C добавляли LiAlH₄ (7,42 г, 195 ммоль). Затем к суспензии добавляли этил 4,5-диметилтиофен-3-карбоксилат (12 г, 65,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ на протяжении 16 ч. После завершения реакции к смеси по капле добавляли воду (8 мл), после чего 15% раствор NaOH (8 мл) и еще воду (24 мл). Фильтрация и последующая очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии с элюированием гексанами в EtOAc (50:1-30:1) обеспечивало получение (4,5-диметилтиофен-3-ил)метанола в виде масла (8,0 г, 86%).

К раствору (4,5-диметилтиофен-3-ил)метанола (4 г, 25,3 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли NBS (4,51 г, 25,3 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ на протяжении 1 ч и затем разделяли между K₂CO₃ (вод.) и EtOAc. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением (2-бром-4,5-

диметилтиофен-3-ил)метанола в виде масла, которое использовали без дополнительной очистки (5,2 г, 93%).

К раствору (2-бром-4,5-диметилтиофен-3-ил)метанола (6 г, 27,1 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли PdCl₂(dppf) (3,97 г, 5,43 ммоль) и TEA (18,9 мл, 136 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 пси) на протяжении 48 ч. Реакционную смесь разводили MeOH, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колонки, которую элюировали гексанами в EtOAc (10:1-5:1), с получением метил 3-(гидроксиметил)-4,5-диметилтиофен-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества (4 г, 74%).

К раствору метил 3-(гидроксиметил)-4,5-диметилтиофен-2-карбоксилата (2,8 г, 13,98 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли оксид магния(IV) (12,16 г, 140 ммоль) при КТ. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 40°C на протяжении 16 ч. Смесь разводили ДХМ, фильтровали и концентрировали с получением метил 3-формил-4,5-диметилтиофен-2-карбоксилата в виде твердого вещества (1,6 г, 8,07 ммоль, 58%), которое использовали без дополнительной очистки.

К раствору метил 3-формил-4,5-диметилтиофен-2-карбоксилата (2,8 г, 14,12 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 85%-гидразин-гидрат (1,6 мл, 28,2 ммоль) при КТ. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80°C на протяжении 4 ч и затем охлаждали до КТ. Фильтрацию обеспечивало получение 2,3-диметилтиено[2,3-d]пиридазин-7(6H)-она в виде белого твердого вещества (1,2 г, 47%).

К суспензии 2,3-диметилтиено[2,3-d]пиридазин-7(6H)-она (1,7 г, 9,43 ммоль) и K₂CO₃ (2,61 г, 18,87 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли этил 2-бромацетат (1,0 мл, 9,43 ммоль) при КТ. Смесь нагревали при 80°C на протяжении 16 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флеш-хроматографии с элюированием гексанами в EtOAc (10:1-5:1), что обеспечивало получение этил 2-(2,3-диметил-7-оксотieno[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)ацетата (1,5 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

К раствору этил 2-(2,3-диметил-7-оксотieno[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)ацетата (1,5 г, 5,63 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли вод. гидроксид натрия (7 мл) при КТ. Смесь оставляли перемешиваться при КТ на протяжении 2 ч и затем растворитель удаляли и остаток разводили водой и подкисляли до pH 2-3 с помощью HCl (4M). Фильтрацию обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,2 г, 89%).

Приготовление 20: (S)-1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этанамин.

n-Бутиллитий (6,17 мл, 9,87 ммоль) добавляли по капле при -78°C к раствору 1-бром-2-фтор-4-(трифторметокси)бензола (2,13 г, 8,22 ммоль) в диэтиловом эфире (16,5 мл). Реакцию перемешивали на протяжении 30 мин и затем по капле добавляли N-метокси-N-метилацетамид (1,272 г, 12,34 ммоль). Реакцию перемешивали на протяжении 5 мин при -78°C и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали 30 мин. Раствор гасили насыщенным NH₄Cl, экстрагировали EtOAc, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя 10% EtOAc в гептанах, обеспечивала получение 1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этанона в виде прозрачного масла (1,118 г, 61%).

1-(2-Фтор-4-(трифторметокси)фенил)этанон (500 мг, 2,251 ммоль) добавляли к раствору (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (227 мг, 1,876 ммоль) и тетраэтоксититана (1007 мг, 3,75 ммоль, 85%) в ТГФ (3,8 мл) при КТ. Раствор перемешивали при 75°C на протяжении 6 ч и охлаждали до КТ. Раствор затем охлаждали до -60°C на бане со льдом и по капле добавляли к суспензии NaBH₄ (284 мг, 7,50 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -60°C. Смесь нагревали до 0°C на бане со льдом, затем по капле добавляли метанол (1 мл) до прекращения выделения газа. Раствор оставляли нагреваться до КТ и добавляли эквивалентный объем насыщенного раствора NaCl. Осадок фильтровали через Celite™ и влажный остаток промывали EtOAc. Добавляли насыщенный раствор NaCl к фильтрату и раствор экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя 40-80% EtOAc в гептанах, обеспечивала получение (S)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде прозрачного масла (304 мг, 50%).

В колбу, содержащую (S)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (350 мг, 1,069 ммоль), добавляли HCl (1,337 мл, 5,35 ммоль, 4M в диоксане) и метанол (2 мл). Смесь перемешивали при КТ на протяжении 30 мин и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде его HCl соли (245 мг, 88%) в виде практически белого твердого вещества.

Приготовление 21: (S)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-амин.

Раствор 1-(4-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-она (2,7 г, 13,59 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4,28 г, 35,3 ммоль) и тетраэтоксититана (4,0 г, 17,65 ммоль) в ТГФ (120 мл) перемешивали при 70°C на протяжении 12 ч. Реакционную смесь гасили нас. NaHCO₃ (50 мл) и фильтровали через слой Celite™. Фильтрат концентрировали и разводили H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помо-

стью колоночной флеш-хроматографии, элюируя петролейным эфиром в EtOAc (100:1-10:1), обеспечивала получение (S,Z)-N-(1-(4-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,8 г, 68%) в виде масла.

К раствору (S,Z)-N-(1-(4-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,3 г, 10,93 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaBH₄ (0,620 г, 16,40 ммоль) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали на протяжении 2 ч. Реакционную смесь разводили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии, элюируя петролейным эфиром в EtOAc (100:1-10:1), обеспечивала получение (S)-N-((R)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде масла (430 мг, выход 13%).

К раствору (S)-N-((S)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,6 г, 5,27 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли соляную кислоту (10,5 мл, 42,1 ммоль, 4M в MeOH) при 0°C и затем смесь оставляли нагреваться до КТ на протяжении 30 мин. Полученное белое твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения в виде его HCl соли (1,2 г, 97%) в виде белого твердого вещества.

Приготовление 22: (S)-1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-амин.

К раствору 1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-она (4 г, 20,14 ммоль) в ТГФ (160 мл) добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (7,32 г, 60,4 ммоль) и тетраэтоксититан (6,89 г, 30,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C на протяжении 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии, элюируя петролейным эфиром в EtOAc (от 10:1 до 2:1), обеспечивала получение (R,Z)-N-(1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (4,4 г, 72%).

К раствору (S,Z)-N-(1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 г, 3,31 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaBH₄ (0,188 г, 4,97 ммоль) при -78°C. Реакцию оставляли нагреваться до КТ и перемешивали на протяжении 12 ч. Реакционную смесь разводили H₂O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органический слой высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии, элюируя петролейным эфиром в EtOAc (20:1-1:1), обеспечивала получение (S)-N-((S)-1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде белого твердого вещества (560 мг, выход 56%).

К раствору (S)-N-((S)-1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (470 мг, 1,547 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли соляную кислоту (3,1 мл, 12,37 ммоль, 4M) при 0°C и смесь оставляли нагреваться до КТ на протяжении 30 мин. Полученное белое твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения в виде его HCl соли (360 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества.

Приготовление 23: (S)-N-(1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(2,3-диметил-7-оксотieno[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)ацетамид.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 2, используя 2-(2,3-диметил-7-оксотieno[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-амин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (26,7 мг, 76%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,04 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,70-2,80 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,01 (дт, J=14,4, 7,0 Гц, 1H), 4,64-4,74 (м, 2H), 6,86 (дд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,96-7,00 (м, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,32-8,36 (м, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M, M+2]⁺ 420,2, 422,1.

Приготовление 24: (S)-N-(1-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропан-2-ил)-2-(2,3-диметил-7-оксотieno[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)ацетамид.

К 0°C раствору (S)-N-(1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(2,3-диметил-7-оксотieno[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)ацетамида (200 мг, 0,476 ммоль) в ДХМ (4,8 мл) добавляли ВВг₃ (2,3 мл, 2,381 ммоль, 1M в ДХМ). После перемешивания на протяжении 10 мин баню со льдом убирали и перемешивание продолжали при КТ на протяжении 1 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный NaHCO₃ (5 мл) и перемешивание продолжали на протяжении 30 мин. Органический слой отделяли, промывали расолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии, элюируя 70-100% EtOAc в гептанах, обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (20 мг, 10%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,03 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,52 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,62-2,78 (м, 2H), 3,93-4,04 (м, 1H), 4,64-4,76 (м, 2H), 6,67 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,57-8,59 (м, 1H), 9,67 (с, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 406,1.

Указанное в заголовке соединение может легко реагировать с ³H₂Cl или другими подобными реагентами обеспечивая получение (S)-N-(1-(2-хлор-4-[³H]₃метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(2,3-диметил-7-

оксотииено[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)ацетамида.

Приготовление 25: гидрохлорид (S)-1-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-амина.

К смеси 4-(трифторметокси)бензальдегида (2 мл, 14,0 ммоль) в ДХМ добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,55 г, 21,0 ммоль) и сульфат железа(II) (3,35 г, 21,0 ммоль). Раствор перемешивали при 75°C на протяжении 18 ч. К смеси добавляли воду, ДХМ и Celite™. После перемешивания 10 мин смесь фильтровали через Celite™ и остаток на фильтре промывали ДХМ. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (5-10% EtOAc: гептаны), с получением (S,E)-2-метил-N-(4-(трифторметокси)бензилиден)пропан-2-сульфинамида в виде бесцветного масла (3,0 г, 73%).

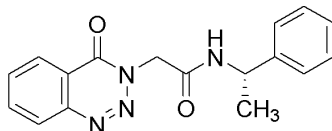
Объединенный (S,E)-2-метил-N-(4-(трифторметокси)бензилиден)пропан-2-сульфинамид (1 г, 3,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) и охлаждали до -78°C под азотом. По капле добавляли этилмагнийхлорид (8,5 мл, 8,5 ммоль). После перемешивания при -78°C на протяжении 1 ч добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и смесь оставляли нагреваться до 0°C и затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка с помощью флеш-хроматографии обеспечивала получение (S)-2-метил-N-((S)-1-(4-(трифторметокси)фенил)пропил)пропан-2-сульфинамида в виде практически белого твердого вещества (740 мг, 67%).

К раствору (S)-2-метил-N-((S)-1-(4-(трифторметокси)фенил)пропил)пропан-2-сульфинамида (740 мг, 2,3 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли соляную кислоту (0,572 мл, 2,3 ммоль). Реакцию перемешивали при КТ на протяжении 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, 99%).

Приготовление 26: гидрохлорид (S)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропан-1-амина.

Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному приготовлению 25, используя 4-(трифторметил)бензальдегид, с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (570 мг, 99%).

Пример 1. (S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-фенилэтил)ацетамид

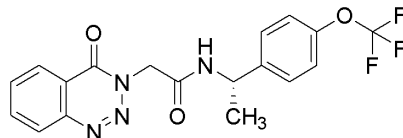


В колбу, содержащую 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту (15 мг, 0,073 ммоль), НОВТ (16 мг, 0,102 ммоль) и EDC (21 мг, 0,110 ммоль), добавляли ДМФА (244 мкл). После перемешивания при КТ на протяжении 5 мин добавляли (S)-1-фенилэтанамин (11 мкл, 0,088 ммоль) и DIPEA (64 мкл, 0,366 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ на протяжении 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-70% EtOAc в гептанах, обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,8 мг, выход 17%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,39 (д, J=6,8 Гц, 3H), 4,91-4,99 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,31-7,38 (м, 4H), 7,92-7,99 (м, 1H), 8,12 (тд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 8,21-8,28 (м, 2H), 8,80 (д, J=7,8 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 309,9.

Пример 2. (S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид

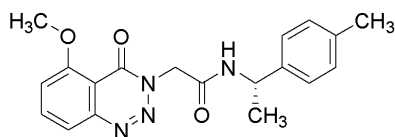


В колбу, содержащую 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту (15 мг, 0,073 ммоль), НОВТ (15 мг, 0,095 ммоль) и EDC (21 мг, 0,110 ммоль), добавляли ДМФА (244 мкл). После перемешивания при КТ на протяжении 5 мин добавляли (S)-1-(4-(трифторметокси)фенил)этанамин (18 мг, 0,088 ммоль) и DIPEA (64, 0,366 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ на протяжении 1 ч и затем добавляли воду (5 мл). Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг, выход 71%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,40 (д, J=6,8 Гц, 3H), 4,98 (квин, J=7,1 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,44-7,49 (м, 2H), 7,93-7,98 (м, 1H), 8,09-8,15 (м, 1H), 8,21-8,29 (м, 2H), 8,85 (д, J=7,8 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 393,9.

Пример 3. (S)-2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

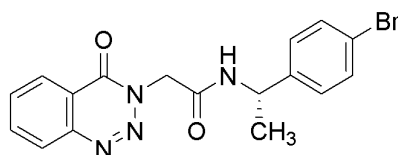


В колбу, содержащую 2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту (20 мг, 0,085 ммоль), НОВТ (17 мг, 0,111 ммоль) и EDC (24 мг, 0,128 ммоль), добавляли ДМФА (283 мкл). После перемешивания при КТ на протяжении 5 мин добавляли (S)-1-(п-толил)этанамин (15 мкл, 0,102 ммоль) и DIPEA (74 мкл, 0,425 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ на протяжении 1 ч и затем добавляли воду (10 мл). Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5 мг, 0,014 ммоль, выход 16%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,85-4,93 (м, 1H), 4,96 (д, $J=1,5$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,65-7,71 (м, 1H), 7,96-8,03 (м, 1H), 8,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 354,0.

Пример 4. (S)-N-(1-(4-бромфенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

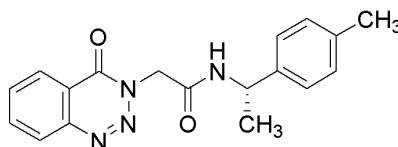


В колбу, содержащую 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту (20 мг, 0,097 ммоль), НОВТ (21 мг, 0,136 ммоль) и EDC (28 мг, 0,146 ммоль), добавляли ДМФА (325 мкл). После перемешивания при КТ на протяжении 5 мин добавляли (S)-1-(4-бромфенил)этанамин (17 мкл, 0,117 ммоль) и DIPEA (85 мкл, 0,487 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ на протяжении 18 ч. Очистка с помощью ВЭЖХ, способ А. обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (12 мг, выход 33%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 4,86-4,95 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 7,26-7,32 (м, 2H), 7,49-7,56 (м, 2H), 7,92-7,98 (м, 1H), 8,07-8,15 (м, 1H), 8,21-8,29 (м, 2H), 8,83 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M, M+2]^+$ 386,8, 388,8.

Пример 5. (S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

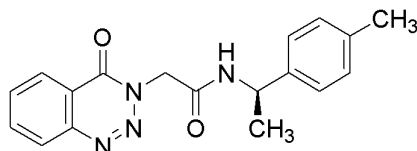


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (21 мг, 88%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 4,86-4,94 (м, 1H), 5,01-5,11 (м, 2H), 7,14 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,95 (дд, $J=8,1, 7,1, 1,5$ Гц, 1H), 8,08-8,16 (м, 1H), 8,21-8,29 (м, 2H), 8,74 (д, $J=8,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 323,0.

Пример 6. (R)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

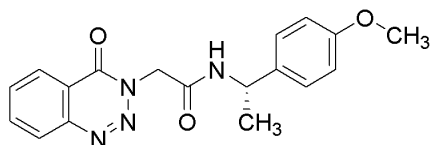


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (R)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (39,3 мг, 83%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 4,86-4,95 (м, 1H), 5,01-5,11 (м, 2H), 7,14 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,92-7,98 (м, 1H), 8,09-8,15 (м, 1H), 8,21-8,28 (м, 2H), 8,74 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 323,0.

Пример 7. (S)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

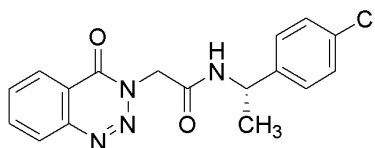


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (14 мг, 58%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 3,73 (с, 3H), 4,90 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,01-5,10 (м, 2H), 6,85-6,92 (м, 2H), 7,23-7,29 (м, 2H), 7,92-8,00 (м, 1H), 8,07-8,16 (м, 1H), 8,21-8,28 (м, 2H), 8,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,0.

Пример 8. (S)-N-(1-(4-хлорфенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

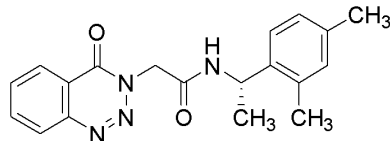


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-хлорфенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10 мг, 40%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,38 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 4,93 (квин, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 7,33-7,42 (м, 4H), 7,92-7,98 (м, 1H), 8,12 (дд, $J=8,4, 7,2, 1,5$ Гц, 1H), 8,21-8,28 (м, 2H), 8,83 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 342,9, 345,0.

Пример 9. (S)-N-(1-(2,4-диметилфенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

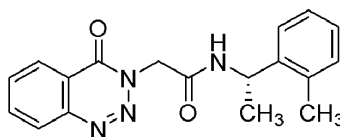


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2,4-диметилфенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,3 мг, 66%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,33 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 4,98-5,08 (м, 3H), 6,94 (с, 1H), 7,01 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,92-7,96 (м, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 8,20-8,27 (м, 2H), 8,74 (д, $J=7,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337,0.

Пример 10. (S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-о-толилэтил)ацетамид

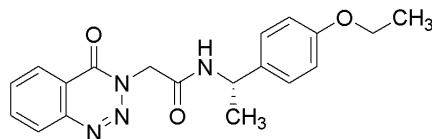


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(о-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1 мг, 4%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,05 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 5,09 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,11-7,16 (м, 2H), 7,19-7,24 (м, 1H), 7,38 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,92-7,98 (м, 1H), 8,11 (тд, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1H), 8,21-8,27 (м, 2H), 8,80 (д, $J=7,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,0.

Пример 11. (S)-N-(1-(4-этоксифенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

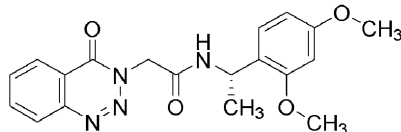


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-этоксифенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19,4 мг, 75%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,29-1,33 (м, 3H), 1,37 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,96-4,04 (м, 2H), 4,84-4,93 (м, 1H), 5,01-5,10 (м, 2H), 6,85-6,90 (м, 2H), 7,21-7,28 (м, 2H), 7,92-7,99 (м, 1H), 8,08-8,16 (м, 1H), 8,21-8,29 (м, 2H), 8,70 (д, J=7,8 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 353,0.

Пример 12. (S)-N-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

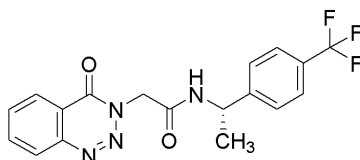


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2,4-диметоксифенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (17,2 мг, 64%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,28 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 5,06 (с, 2H), 5,14 (квин, J=7,3 Гц, 1H), 6,49-6,53 (м, 2H), 6,49-6,52 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 7,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,95 (тд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 8,11 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,5 Гц, 1H), 8,21-8,28 (м, 2H), 8,62 (д, J=8,3 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+Na]⁺ 390,9.

Пример 13. (S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид

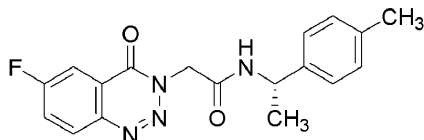


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (81 мг, 88%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,40-1,43 (м, 3H), 5,01 (квин, J=7,2 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 7,56 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,95 (ддд, J=8,1, 7,1, 1,5 Гц, 1H), 8,10-8,14 (м, 1H), 8,21-8,28 (м, 2H), 8,91 (д, J=7,3 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+Na]⁺ 399,3.

Пример 14. (S)-2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

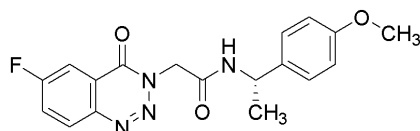


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (23,4 мг, 77%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,36 (д, J=7,3 Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 4,90 (квин, J=7,2 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,10-7,24 (м, 4H), 7,96-8,03 (м, 2H), 8,33-8,39 (м, 1H), 8,73 (д, J=7,8 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 341,0.

Пример 15. (S)-2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид

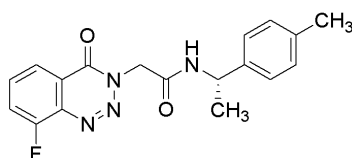


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (18,6 мг, 58%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,36 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,73 (с, 3H), 4,90 (квин, J=7,1 Гц, 1H), 5,05 (д, J=1,0 Гц, 2H), 6,86-6,91 (м, 2H), 7,22-7,29 (м, 2H), 7,96-8,03 (м, 2H), 8,33-8,39 (м, 1H), 8,70 (д, J=7,8 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 357,0.

Пример 16. (S)-2-(8-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

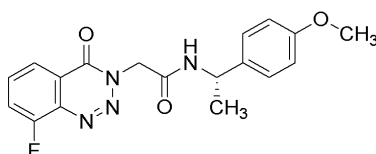


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(8-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (13,0 мг, 43%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 4,90 (квин, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,06-5,09 (м, 2H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,19-7,23 (м, 2H), 7,91-8,03 (м, 2H), 8,04-8,09 (м, 1H), 8,73 (д, $J=8,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,0.

Пример 17. (S)-2-(8-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид

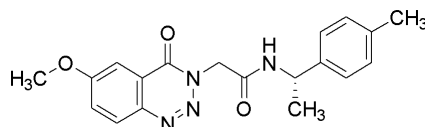


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(8-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (22,4 мг, 70%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,73 (с, 3H), 4,90 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 6,86-6,91 (м, 2H), 7,23-7,27 (м, 2H), 7,92-8,03 (м, 2H), 8,06 (дд, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 8,70 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357,0.

Пример 18. (S)-2-(6-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

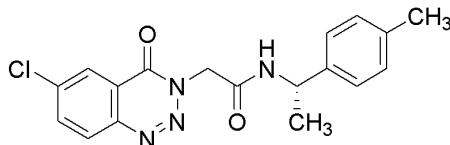


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (18,1 мг, 60%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,32-1,40 (м, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,90 (квин, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,03 (д, $J=1,5$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,58 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,63-7,68 (м, 1H), 8,17 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,0.

Пример 19. (S)-2-(6-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

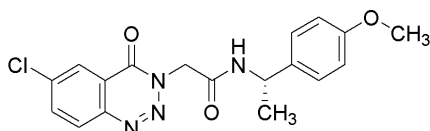


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (15,6 мг, 52%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,25-2,28 (м, 3H), 4,86-4,94 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,19-7,24 (м, 2H), 8,13-8,18 (м, 1H), 8,23 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,73 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 357,0, 358,9.

Пример 20. (S)-2-(6-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид

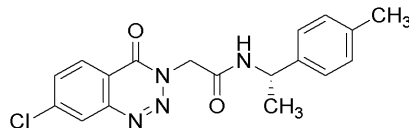


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (20,4 мг, 66%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,70-3,75 (м, 3H), 4,90 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,05 (д, $J=1,0$ Гц, 2H), 6,86-6,91 (м, 2H), 7,22-7,27 (м, 2H), 8,13-8,18 (м, 1H), 8,23 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,70 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M, M+2]^+$ 372,4, 374,9.

Пример 21. (S)-2-(7-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

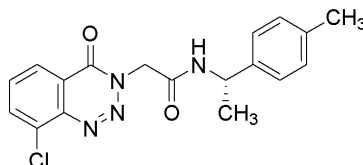


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(7-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (15,3 мг, 51%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 4,90 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,98 (дд, $J=8,5, 2,2$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,73 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M, M+2]^+$ 357,0, 358,9.

Пример 22. (S)-2-(8-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

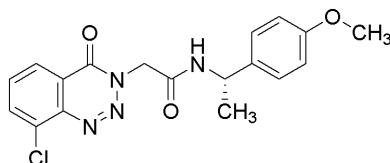


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(8-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (18,6 мг, 63%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,26-2,29 (м, 3H), 4,91 (квин, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,19-7,24 (м, 2H), 7,91 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,17-8,26 (м, 2H), 8,73 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M, M+2]^+$ 357,0, 358,9.

Пример 23. (S)-2-(8-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид

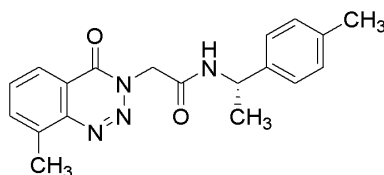


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(8-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (14,2 мг, 46%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,71-3,75 (м, 3H), 4,90 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 6,86-6,91 (м, 2H), 7,22-7,27 (м, 2H), 7,87-7,94 (м, 1H), 8,22 (дд, $J=18,4, 7,9, 1,5$ Гц, 2H), 8,70 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M, M+2]^+$ 372,9, 374,9.

Пример 24. (S)-2-(8-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид



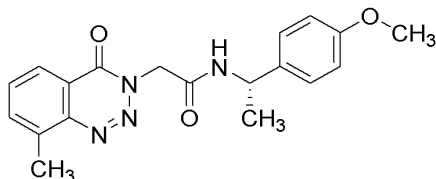
Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(8-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8,0 мг, 26%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 4,90 (т, $J=7,6$ Гц,

1H), 5,05 (д, J=1,5 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,19-7,24 (м, 2H), 7,78-7,85 (м, 1H), 7,91-7,96 (м, 1H), 8,04-8,10 (м, 1H), 8,72 (д, J=8,3 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 337,0.

Пример 25. (S)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(8-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

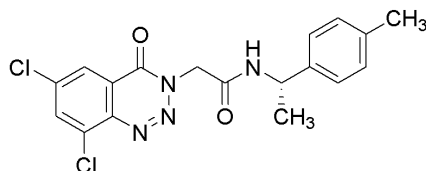


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(8-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,0 мг, 19%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,37 (д, J=7,3 Гц, 3H), 2,77 (с, 3H), 3,71-3,75 (м, 3H), 4,90 (квин, J=7,3 Гц, 1H), 5,04 (д, J=2,4 Гц, 2H), 6,86-6,92 (м, 2H), 7,21-7,28 (м, 2H), 7,78-7,85 (м, 1H), 7,94 (дт, J=7,1, 1,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,70 (д, J=7,8 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 353,0.

Пример 26. (S)-2-(6,8-дихлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

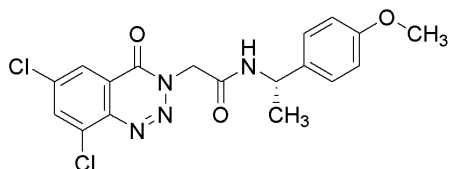


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6,8-дихлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (12,1 мг, 42%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,36 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 4,86-4,94 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 7,13 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,19-7,23 (м, 2H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,44-8,47 (м, 1H), 8,72 (д, J=7,8 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M, M+2]⁺ 390,8, 392,9.

Пример 27. (S)-2-(6,8-дихлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид

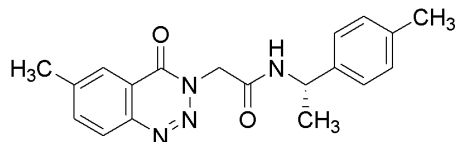


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6,8-дихлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,2 мг, 55%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,36 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,71-3,75 (м, 3H), 4,86-4,93 (м, 1H), 5,07 (д, J=1,0 Гц, 2H), 6,87-6,91 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 8,18-8,22 (м, 1H), 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=7,8 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M, M+2]⁺ 406,8, 408,8.

Пример 28. (S)-2-(6-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

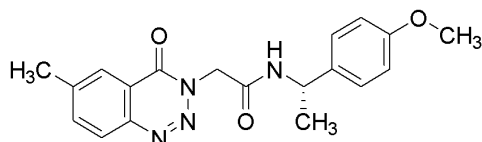


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (9,1 мг, 30%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,36 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 4,90 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,04 (д, J=1,5 Гц, 2H), 7,11-7,16 (м, 2H), 7,22 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,92 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,71 (д, J=7,8 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 337,1.

Пример 29. (S)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(6-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

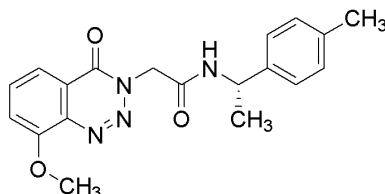


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (7,0 мг, 22%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,54-2,57 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 4,89 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,03 (д, $J=2,0$ Гц, 2H), 6,86-6,91 (м, 2H), 7,23-7,27 (м, 2H), 7,93 (дд, $J=8,3, 1,5$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,12 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,0.

Пример 30. (S)-2-(8-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-*p*-толилэтил)ацетамид

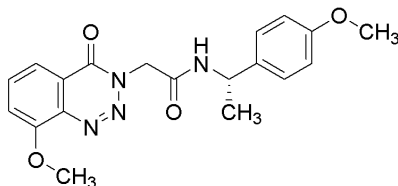


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(8-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(*p*-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (12,3 мг, 41%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,26-2,28 (м, 3H), 4,04 (с, 3H), 4,90 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,64 (дд, $J=8,3, 1,0$ Гц, 1H), 7,72-7,76 (м, 1H), 7,85-7,90 (м, 1H), 8,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,0.

Пример 31. (S)-2-(8-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид

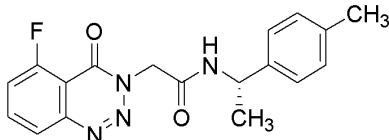


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(8-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11,8 мг, 38%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,72-3,74 (м, 3H), 4,04 (с, 3H), 4,89 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,99-5,05 (м, 2H), 6,86-6,91 (м, 2H), 7,21-7,27 (м, 2H), 7,64 (дд, $J=8,3, 1,0$ Гц, 1H), 7,71-7,77 (м, 1H), 7,84-7,90 (м, 1H), 8,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,0.

Пример 32. (S)-2-(5-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-*p*-толилэтил)ацетамид

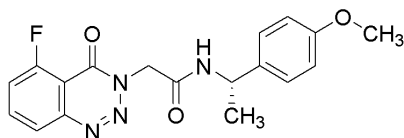


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(5-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(*p*-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11,3 мг, 37%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,24-2,29 (м, 4H), 4,87-4,95 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 7,11-7,15 (м, 2H), 7,21 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,71-7,78 (м, 1H), 8,03-8,14 (м, 2H), 8,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,0.

Пример 33. (S)-2-(5-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид

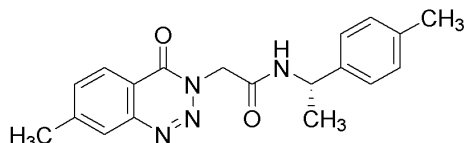


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(5-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8,4 мг, 26%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,71-3,75 (м, 3H), 4,84-4,95 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 6,86-6,92 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 7,71-7,79 (м, 1H), 8,04-8,08 (м, 1H), 8,08-8,15 (м, 1H), 8,69 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356,9.

Пример 34. (S)-2-(7-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

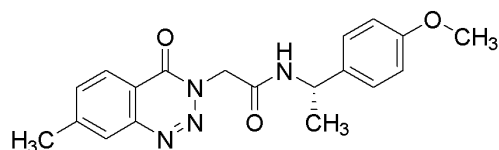


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(7-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (28,2 мг, 92%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 4,90 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,04 (д, $J=1,0$ Гц, 2H), 7,10-7,16 (м, 2H), 7,20-7,23 (м, 2H), 7,77 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,13 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359,0.

Пример 35. (S)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(7-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

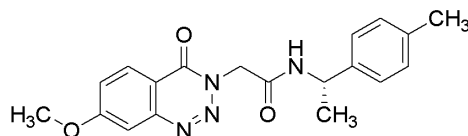


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(7-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (24,1 мг, 75%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 0,00-0,00 (м, 1H), 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,56-2,59 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 4,89 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,03 (д, $J=2,0$ Гц, 2H), 6,86-6,91 (м, 2H), 7,23-7,27 (м, 2H), 7,75-7,80 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,14 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,66-8,73 (м, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,0.

Пример 36. (S)-2-(7-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

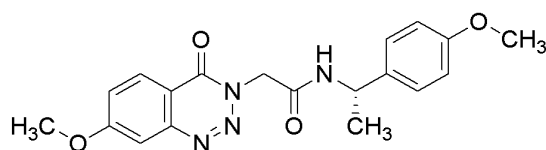


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(7-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (23,3 мг, 78%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,32-1,40 (м, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 4,89 (квин, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,03 (д, $J=1,0$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,49 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=8,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,0.

Пример 37. (S)-2-(7-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид



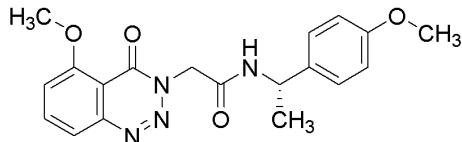
Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(7-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с

получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20,6 мг, 66%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 3,71-3,74 (м, 3H), 3,99 (с, 3H), 4,89 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,02 (д, $J=1,5$ Гц, 2H), 6,86-6,91 (м, 2H), 7,22-7,27 (м, 2H), 7,49 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,11-8,18 (м, 1H), 8,69 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,0.

Пример 38. (S)-2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид

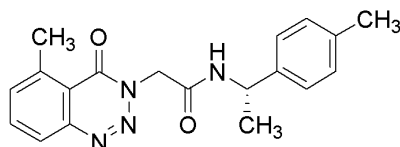


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,2 мг, 13%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,70-3,74 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,83-4,92 (м, 1H), 4,95 (д, $J=2,0$ Гц, 2H), 6,85-6,91 (м, 2H), 7,25 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,67-7,71 (м, 1H), 7,96-8,04 (м, 1H), 8,65 (д, $J=8,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,0.

Пример 39. (S)-2-(5-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

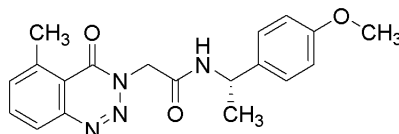


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(5-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,2 мг, 4%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,34-1,39 (м, 3H), 2,26-2,29 (м, 4H), 2,81 (с, 3H), 4,85-4,94 (м, 1H), 5,00 (с, 2H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,19-7,25 (м, 2H), 7,70 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,91-7,98 (м, 1H), 8,02 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359,0.

Пример 40. (S)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(5-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

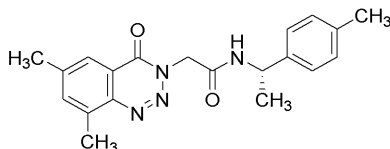


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(5-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,5 мг, 2%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,81 (с, 3H), 3,72-3,75 (м, 3H), 4,86-4,94 (м, 1H), 4,99 (с, 2H), 6,85-6,93 (м, 2H), 7,23-7,29 (м, 2H), 7,68-7,74 (м, 1H), 7,91-7,97 (м, 1H), 7,99-8,05 (м, 1H), 8,68 (д, $J=8,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 375,0.

Пример 41. (S)-2-(6,8-диметил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид

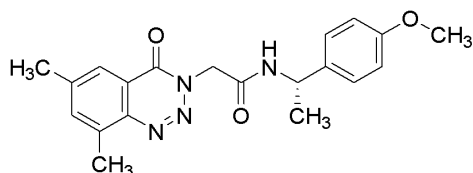


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6,8-диметил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10,7 мг, 36%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 4,90 (квин, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,03 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,20-7,23 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351,1.

Пример 42. (S)-2-(6,8-диметил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид

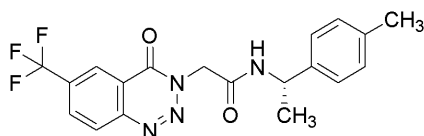


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6,8-диметил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (9,0 мг, 29%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,29 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 4,90 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,02 (д, $J=2,9$ Гц, 2H), 6,86-6,91 (м, 2H), 7,23-7,27 (м, 2H), 7,75-7,79 (м, 1H), 7,88 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,0.

Пример 43. (S)-2-(4-оксо-6-(трифторметил)бензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-*p*-толилэтил)ацетамид

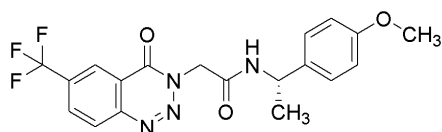


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксо-6-(трифторметил)бензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(*p*-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,8 мг, 59%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,26-2,28 (м, 3H), 4,91 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 7,14 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,20-7,25 (м, 2H), 8,41-8,53 (м, 3H), 8,75 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,0.

Пример 44. (S)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(4-оксо-6-(трифторметил)бензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

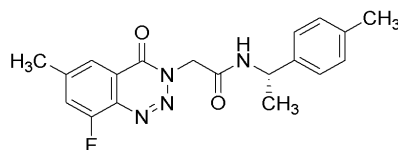


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксо-6-(трифторметил)бензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20,3 мг, 68%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,73 (с, 3H), 4,86-4,95 (м, 1H), 5,10 (д, $J=1,0$ Гц, 2H), 6,84-6,93 (м, 2H), 7,23-7,27 (м, 2H), 8,41-8,54 (м, 3H), 8,72 (д, $J=8,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 429,0.

Пример 45. (S)-2-(8-фтор-6-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(*p*-толил)этил)ацетамид

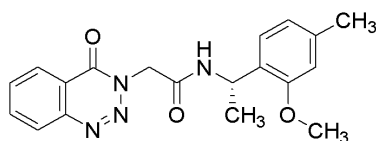


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(8-фтор-6-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(*p*-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (25,5 мг, 57%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 4,90 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,83-7,90 (м, 2H), 8,72 (д, $J=8,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,4.

Пример 46. (S)-N-(1-(2-метокси-4-метилфенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид



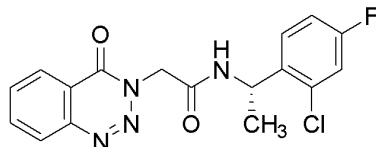
Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2-метокси-4-метилфенил)этанамин, HCl,

с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (38,8 мг, 75%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,29 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 5,03-5,08 (м, 2H), 5,16 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 7,19 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,92-7,98 (м, 1H), 8,08-8,15 (м, 1H), 8,20-8,28 (м, 2H), 8,66 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 353,2.

Пример 47. (S)-N-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

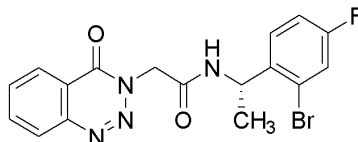


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2-хлор-4-фторфенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (30,1 мг, 57%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 5,09 (с, 2H), 5,19 (квин, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,27 (тд, $J=8,5$, 2,9 Гц, 1H), 7,39 (дд, $J=8,8$, 2,9 Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=8,8$, 6,3 Гц, 1H), 7,90-7,99 (м, 1H), 8,11 (тд, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1H), 8,21-8,27 (м, 2H), 8,97 (д, $J=7,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M, M+2]^+$ 360,1, 362,1.

Пример 48. (S)-N-(1-(2-бром-4-фторфенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

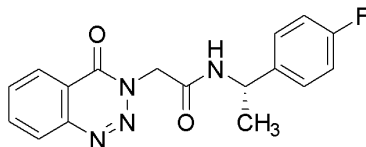


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2-бром-4-фторфенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (37,4 мг, 63%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,35 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 5,09 (с, 2H), 5,11-5,19 (м, 1H), 7,32 (тд, $J=8,5$, 2,4 Гц, 1H), 7,49-7,56 (м, 2H), 7,92-7,98 (м, 1H), 8,11 (тд, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1H), 8,20-8,28 (м, 2H), 9,00 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M, M+2]^+$ 405,1, 407,1.

Пример 49. (S)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

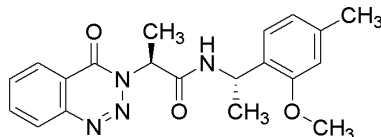


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-фторфенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (27,9 мг, 59%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,36-1,41 (м, 3H), 4,95 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 7,12-7,21 (м, 2H), 7,35-7,41 (м, 2H), 7,92-7,99 (м, 1H), 8,08-8,15 (м, 1H), 8,20-8,29 (м, 2H), 8,79 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

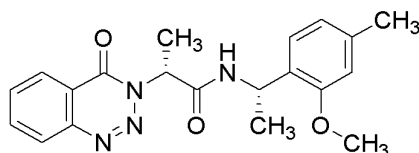
ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 327,2.

Пример 50. (S)-N-((S)-1-(2-метокси-4-метилфенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)пропанамид



и

пример 51. (R)-N-((S)-1-(2-метокси-4-метилфенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)пропанамид



В колбу, содержащую 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)пропановую кислоту (50 мг, 0,228 ммоль), НОВТ (45 мг, 0,297 ммоль) и EDC (66 мг, 0,342 ммоль), добавляли ДМФА (760 мкл). После пе-

ремешивания при КТ на протяжении 5 мин добавляли (S)-1-(2-метокси-4-метилфенил)этанамин, HCl (55 мг, 0,274 ммоль) и DIPEA (240 мкл, 1,369 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ на протяжении 1 ч и затем добавляли воду (10 мл). Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой, затем сушили с получением коричневого твердого вещества. Очистка с помощью СФХ обеспечивала получение указанных в заголовке соединений в виде белых твердых веществ. Время удержания 1,62 мин.

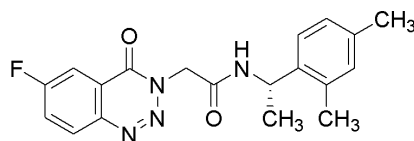
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,25 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,70-1,77 (м, 3H), 2,26 (с, 2H), 3,13-3,19 (м, 3H), 3,75 (с, 4H), 5,13 (квин, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,60 (к, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 7,14 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,89-7,96 (м, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 8,20-8,27 (м, 2H), 8,4 9 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,2; время удержания 2,72 мин;

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,26 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,73 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 5,14 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,53-5,60 (м, 1H), 6,74 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 7,13 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,90-7,98 (м, 1H), 8,11 (ддд, $J=8,4, 7,2, 1,5$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J=7,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,52 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,2.

Пример 52. (S)-N-(1-(2,4-диметилфенил)этил)-2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

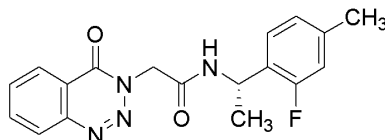


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2,4-диметилфенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (23,6 мг, 74%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,33 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 4,99-5,08 (м, 3H), 6,94 (с, 1H), 7,01 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,97-8,03 (м, 2H), 8,35 (дд, $J=8,8, 4,9$ Гц, 1H), 8,73 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,3.

Пример 53. (S)-N-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

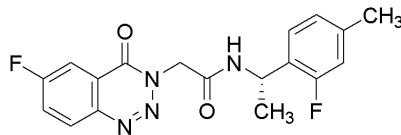


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (23,4 мг, 71%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,05-5,16 (м, 3H), 6,93-7,03 (м, 2H), 7,31 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,91-7,99 (м, 1H), 8,11 (тд, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1H), 8,20-8,28 (м, 2H), 8,83 (д, $J=7,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,2.

Пример 54. (S)-N-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

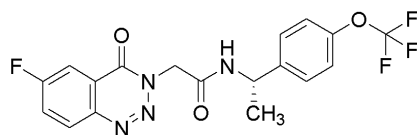


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (13,6 мг, 42%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,05-5,14 (м, 3H), 6,91-7,04 (м, 2H), 7,30 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,97-8,04 (м, 2H), 8,36 (дд, $J=8,5, 5,1$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359,2.

Пример 55. (S)-2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид

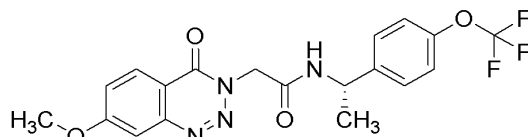


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(трифторметокси)фенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (13,2 мг, 36%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37-1,42 (м, 3H), 4,97 (квин, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 7,30-7,35 (м, 2H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,97-8,03 (м, 2H), 8,33-8,40 (м, 1H), 8,85 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411,2.

Пример 56. (S)-2-(7-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид

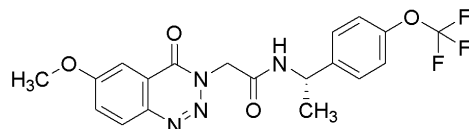


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(7-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(трифторметокси)фенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (21,8 мг, 81%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,40 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,99 (с, 3H), 4,97 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,33 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,44-7,52 (м, 3H), 7,67 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,4.

Пример 57. (S)-2-(6-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид

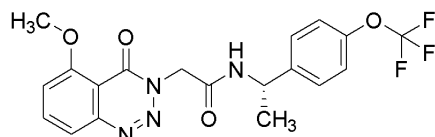


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(трифторметокси)фенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (17,3 мг, 64%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,40 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,98 (с, 3H), 4,97 (квин, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,33 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,44-7,49 (м, 2H), 7,58 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H), 8,17 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,3.

Пример 58. (S)-2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид

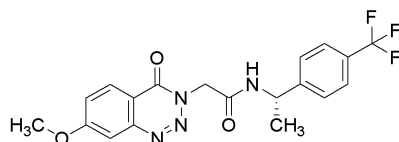


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(трифторметокси)фенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,2 мг, 60%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,40 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,93-5,00 (м, 3H), 7,33 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,43-7,48 (м, 3H), 7,65-7,72 (м, 1H), 8,00 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,3.

Пример 59. (S)-2-(7-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид

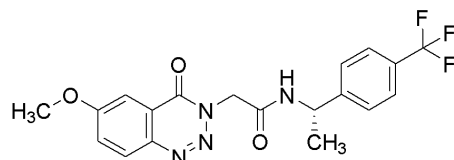


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(7-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (22,5 мг, 87%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,41 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,99 (с, 3H), 5,00 (квин, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 7,49 (дд, $J=8,8, 2,9$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,15 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,91 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,4.

Пример 60. (S)-2-(6-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид

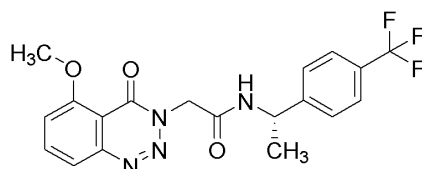


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19,9 мг, 77%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,42 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,97 (с, 3H), 4,97-5,03 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 7,54-7,58 (м, 3H), 7,65 (дд, $J=9,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 8,17 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,90 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,4.

Пример 61. (S)-2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид

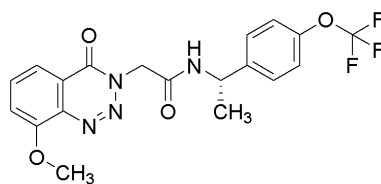


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (12,9 мг, 50%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,41 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,96-5,04 (м, 3H), 7,41-7,47 (м, 1H), 7,56 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,66-7,73 (м, 3H), 7,99 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,4.

Пример 62. (S)-2-(8-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид

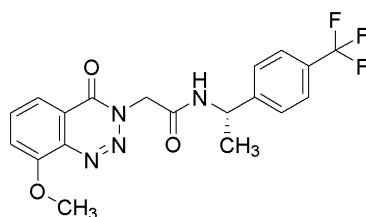


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(8-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(трифторметокси)фенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,8 мг, 18%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,39 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 4,04 (с, 3H), 4,97 (квин, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,33 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,43-7,49 (м, 2H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,74 (дд, $J=7,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 8,82 (д, $J=7,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,3.

Пример 63. (S)-2-(8-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид

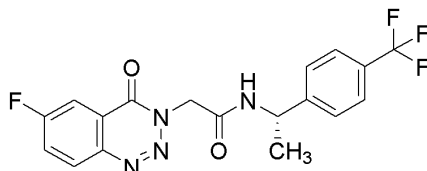


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 4, используя 2-(8-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,6 мг, 10%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H), 4,04 (с, 3H), 5,00 (квин, J=7,3 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 7,56 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,74 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,84-7,90 (м, 1H), 8,89 (д, J=7,8 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 407,3.

Пример 64. (S)-2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид

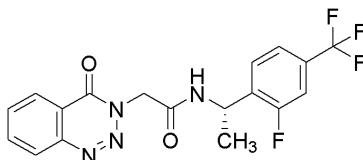


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10,6 мг, 40%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,41 (д, J=7,3 Гц, 3H), 4,97-5,05 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 7,56 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,97-8,02 (м, 2H), 8,36 (ддк, J=8,2, 4,9, 1,5, 1,5, 1,5 Гц, 1H), 8,92 (д, J=7,8 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 395,3.

Пример 65. (S)-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

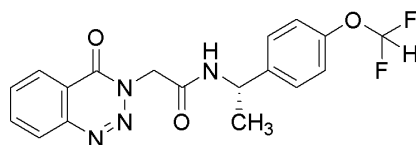


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11,3 мг, 60%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 5,10 (с, 2H), 5,14-5,21 (м, 1H), 7,59-7,70 (м, 3H), 7,92-7,98 (м, 1H), 8,11 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,5 Гц, 1H), 8,21-8,27 (м, 2H), 9,02 (д, J=7,3 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 395,6.

Пример 66. (S)-N-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

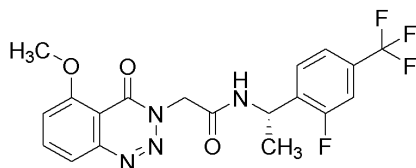


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(дифторметокси)фенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19,2 мг, 53%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,35-1,40 (м, 3H), 4,88-4,99 (м, 1H), 5,03-5,09 (м, 2H), 7,03-7,36 (м, 3H), 7,14 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,95-7,98 (м, 1H), 8,08-8,15 (м, 1H), 8,21-8,28 (м, 2H), 8,81 (д, J=7,8 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 375,7.

Пример 67. (S)-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид



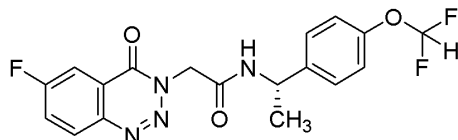
Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (15,0

мг, 73%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,42 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,97-5,02 (м, 2H), 5,16 (квин, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,57-7,72 (м, 4H), 7,99 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,97 (д, $J=7,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425,4.

Пример 68. (S)-N-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

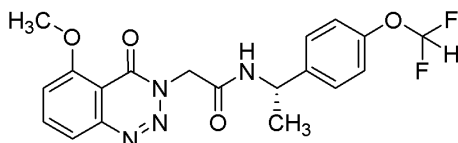


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(дифторметокси)фенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (12,1 мг, 55%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,38 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 4,89-4,99 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 7,03-7,41 (м, 5H), 7,95-8,05 (м, 2H), 8,33-8,40 (м, 1H), 8,77-8,84 (м, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,4.

Пример 69. (S)-N-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

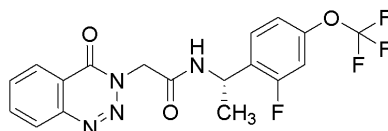


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-(дифторметокси)фенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (17,5 мг, 78%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,38 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,89-5,00 (м, 3H), 7,01-7,41 (м, 2H), 7,11-7,16 (м, 1H), 7,42-7,47 (м, 1H), 7,67-7,72 (м, 1H), 7,99 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,75 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405,4.

Пример 70. (S)-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

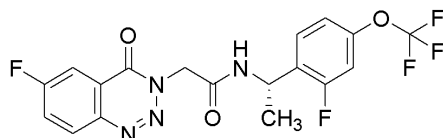


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,0 мг, 27%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,40 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 5,09 (с, 2H), 5,13 (квин, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=10,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,92-7,99 (м, 1H), 8,11 (тд, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1H), 8,21-8,28 (м, 2H), 8,95 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411,3.

Пример 71. (S)-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этил)-2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

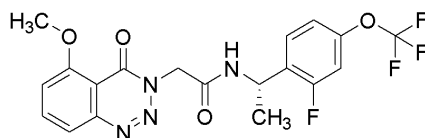


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (7,8 мг, 33%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,40 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 5,09 (с, 2H), 5,10-5,17 (м, 1H), 7,27 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,95-8,04 (м, 2H), 8,36 (дд, $J=8,5, 5,1$ Гц, 1H), 8,95 (д, $J=7,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 429,2.

Пример 72. (S)-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этил)-2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

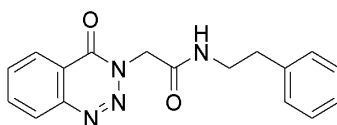


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этанамин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11,8 мг, 49%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,37-1,42 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,99 (с, 2H), 5,13 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,33-7,39 (м, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=7,8$, 1,0 Гц, 1H), 7,97-8,03 (м, 1H), 8,90 (д, $J=7,3$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 441,2.

Пример 73. 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-фенилацетамид

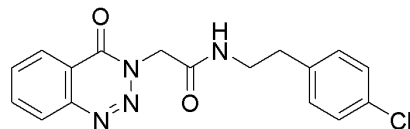


К раствору 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусной кислоты (25 мг, 0,122 ммоль) в ДХМ (406 мкл) добавляли 1 каплю ДМФА и оксалилхлорид (21 мкл, 0,244 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при КТ на протяжении 45 мин и затем добавляли к раствору 2-фенилэтанамин (15 мкл, 0,122 ммоль) и триэтиламина (19 мкл, 0,134 ммоль) в 400 мкл ДХМ. Реакционную смесь перемешивали при КТ на протяжении 18 ч. Очистка с помощью ВЭЖХ, способ А, обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11,1 мг, 30%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2,73 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,29-3,34 (м, 2H), 5,00 (с, 2H), 7,20-7,33 (м, 5H), 7,93-7,99 (м, 1H), 8,12 (тд, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1H), 8,23-8,29 (м, 2H), 8,41 (т, $J=5,6$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 309,9.

Пример 74. N-(4-хлорфенил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

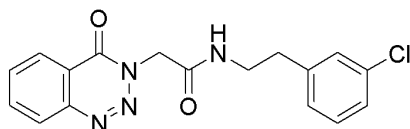


К раствору 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусной кислоты (25 мг, 0,122 ммоль) в ДХМ (406 мкл) добавляли 1 каплю ДМФА и оксалилхлорид (21 мкл, 0,244 ммоль). Смесь перемешивали при КТ на протяжении 45 мин, затем добавляли к раствору 2-(4-хлорфенил)этанамин (17 мкл, 0,122 ммоль) и триэтиламина (19 мкл, 0,134 ммоль) в 400 мкл ДХМ. Реакционную смесь перемешивали при КТ на протяжении 18 ч. Очистка с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-70% EtOAc в гептанах, обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5,2 мг, 13%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2,73 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,28-3,32 (м, 2H), 4,99 (с, 2H), 7,24-7,29 (м, 2H), 7,33-7,37 (м, 2H), 7,93-8,00 (м, 1H), 8,12 (тд, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1H), 8,23-8,29 (м, 2H), 8,39 (т, $J=5,6$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M, M+2]^+$ 342,9, 344,9.

Пример 75. N-(3-хлорфенил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

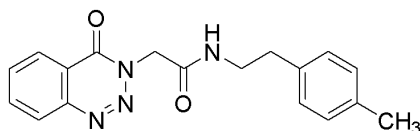


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 74, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и 2-(3-хлорфенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8,4 мг, 20%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2,75 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,32-3,36 (м, 2H), 4,99 (с, 2H), 7,18-7,35 (м, 4H), 7,96 (тд, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1H), 8,12 (тд, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1H), 8,23-8,29 (м, 2H), 8,41 (т, $J=5,6$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M, M+2]^+$ 342,9, 344,9.

Пример 76. N-(4-метилфенил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

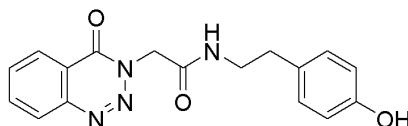


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 73, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и 2-(п-толил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5,5 мг, 14%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2,26 (с, 3H), 2,68 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,25-3,31 (м, 2H), 4,99 (с, 2H), 7,10 (с, 4H), 7,92-8,00 (м, 1H), 8,12 (дд, $J=8,4, 7,2, 1,5$ Гц, 1H), 8,23-8,29 (м, 2H), 8,37-8,42 (м, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,0.

Пример 77. N-(4-гидроксифенетил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

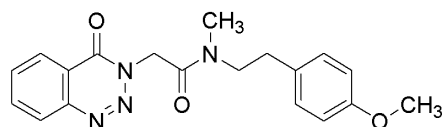


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 1, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и 4-(2-аминоэтил)фенол, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (26,7 мг, 68%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2,59-2,64 (м, 2H), 3,22-3,25 (м, 2H), 4,99 (с, 2H), 6,65-6,71 (м, 2H), 7,00 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,93-7,99 (м, 1H), 8,12 (тд, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 8,22-8,29 (м, 2H), 8,37 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 9,15-9,19 (м, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325,0.

Пример 78. N-(4-метоксифенетил)-N-метил-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид

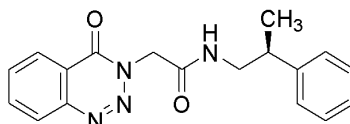


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 4, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и 2-(4-метоксифенил)-N-метилэтанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (15,2 мг, 59%).

Смесь ротамеров: ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2,66-2,73 (м, 1H), 2,83-3,10 (м, 4H), 2,90 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,41-3,46 (м, 1H), 3,63 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,70-3,76 (м, 3H), 5,11-5,34 (м, 2H), 6,82-6,88 (м, 1H), 6,89-6,94 (м, 1H), 7,12-7,16 (м, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,92-8,01 (м, 1H), 8,09-8,17 (м, 1H), 8,21-8,30 (м, 2H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,9.

Пример 79. (S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(2-фенилпропил)ацетамид

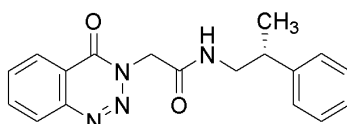


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-2-фенилпропан-1-амин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (12,5 мг, 53%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,20 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,89 (секст, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,24 (дд, $J=7,1, 6,1$ Гц, 2H), 4,99 (с, 2H), 7,17-7,34 (м, 5H), 7,92-7,99 (м, 1H), 8,12 (дд, $J=8,4, 7,2, 1,5$ Гц, 1H), 8,22-8,29 (м, 2H), 8,36 (т, $J=5,9$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,0.

Пример 80. (R)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(2-фенилпропил)ацетамид

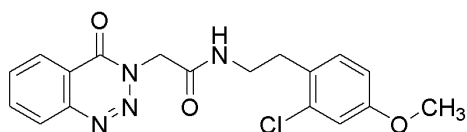


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (R)-2-фенилпропан-1-амин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (13,1 мг, 56%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,20 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,86-2,93 (м, 1H), 3,22-3,26 (м, 2H), 4,99 (с, 2H), 7,17-7,34 (м, 5H), 7,96 (тд, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1H), 8,12 (дд, $J=8,4, 7,2, 1,5$ Гц, 1H), 8,22-8,29 (м, 2H), 8,36 (т, $J=5,9$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 323,0.

Пример 81. N-(2-хлор-4-метоксифенетил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)ацетамид

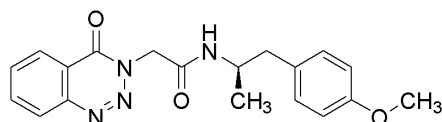


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусную кислоту и 2-(2-хлор-4-метоксифенил)этанамин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,6 мг, 61%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2,78 (т, $J=7,3$ Гц, 2Н), 3,25-3,30 (м, 2Н), 3,31 (с, 2Н), 3,75 (с, 3Н), 4,99 (с, 2Н), 6,87 (дд, $J=8,5, 2,7$ Гц, 1Н), 7,01 (д, $J=2,9$ Гц, 1Н), 7,21-7,27 (м, 1Н), 7,93-8,00 (м, 1Н), 8,09-8,16 (м, 1Н), 8,22-8,30 (м, 2Н), 8,42 (т, $J=5,6$ Гц, 1Н);

ЭСИ-МС m/z $[M, M+2]^+$ 373,0, 374,9.

Пример 82. (R)-N-(1-(4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)ацетамид

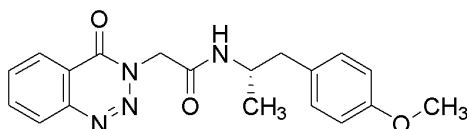


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусную кислоту и (R)-1-(4-метоксифенил)пропан-2-амин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (17,9 мг, 70%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,03 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н), 2,53-2,72 (м, 2Н), 3,70-3,74 (м, 3Н), 3,91 (септ, $J=6,8$ Гц, 1Н), 4,92-5,02 (м, 2Н), 4,97 (д, $J=4,9$ Гц, 2Н), 6,79-6,88 (м, 2Н), 7,09-7,15 (м, 2Н), 7,92-8,00 (м, 1Н), 8,12 (дд, $J=8,4, 7,2, 1,5$ Гц, 1Н), 8,22-8,30 (м, 3Н);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 354,0.

Пример 83. (S)-N-(1-(4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)ацетамид

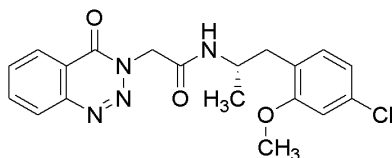


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(4-метоксифенил)пропан-2-амин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (14,1 мг, 55%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,03 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н), 2,53-2,74 (м, 2Н), 3,70-3,74 (м, 3Н), 3,88-3,96 (м, 1Н), 4,92-5,02 (м, 2Н), 6,81-6,88 (м, 2Н), 7,08-7,16 (м, 2Н), 7,96 (дд, $J=8,1, 7,1, 1,5$ Гц, 1Н), 8,12 (тд, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1Н), 8,22-8,30 (м, 3Н);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 353,9.

Пример 84. (S)-N-(1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)ацетамид

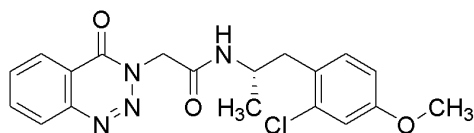


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-амин, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19,7 мг, 70%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,03 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н), 2,67 (д, $J=6,8$ Гц, 2Н), 3,78-3,82 (м, 3Н), 3,97-4,07 (м, 1Н), 4,89-4,99 (м, 2Н), 6,92 (дд, $J=7,8, 2,0$ Гц, 1Н), 7,01 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 7,14 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,93-7,99 (м, 1Н), 8,12 (тд, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1Н), 8,20 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 8,22-8,28 (м, 2Н);

ЭСИ-МС m/z $[M, M+2]^+$ 386,9, 389,0.

Пример 85. (S)-N-(1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4Н)-ил)ацетамид

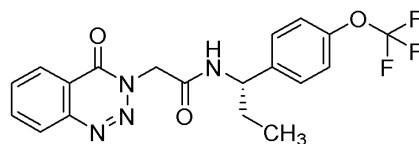


Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 2, используя 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусную кислоту и (S)-1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-амин, HCl, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (32,5 мг, 36%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,07 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,75-2,78 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,99-4,09 (м, 1H), 4,89-5,02 (м, 2H), 6,86 (дд, $J=8,5, 2,7$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,22-7,27 (м, 1H), 7,96-7,99 (м, 1H), 8,12 (дд, $J=8,4, 7,2, 1,5$ Гц, 1H), 8,21-8,31 (м, 3H);

ЭСИ-МС m/z [M, M+2] $^+$ 386,9, 388,9.

Пример 86. (S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)пропил)ацетамид

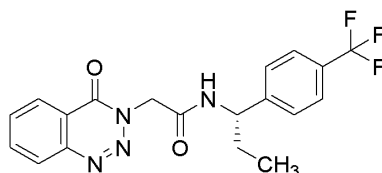


Смесь 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)уксусной кислоты (23 мг, 0,11 ммоль), гидрохлорида (S)-1-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-амина (31,5 мг, 0,12 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,059 мл, 0,336 ммоль), гидрохлорида N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (26 мг, 0,135 ммоль) и 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (18 мг, 0,135 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении 3 ч. Остаток разводили MeOH и затем очищали с помощью ВЭЖХ, способ А, с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (16 мг, 35%).

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ м.ч. 0,86-0,97 (м, 3H), 1,79-1,91 (м, 2H), 4,87-4,96 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 6,20-6,28 (м, 1H), 7,14-7,20 (м, 2H), 7,30-7,34 (м, 2H), 7,80-7,89 (м, 1H), 7,96-8,02 (м, 1H), 8,17-8,26 (м, 1H), 8,36-8,40 (м, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H] $^+$ 407.

Пример 87. (S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали по способу аналогичному примеру 87, используя гидрохлорид (S)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропан-1-амина, с получением указанного в заголовке соединения в виде практически белого твердого вещества (19 мг, 56%).

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ м.ч. 0,92 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,86 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,95 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 6,31 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,86 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,21 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=7,8$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H] $^+$ 391.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены отдельно или в виде фармацевтической композиции. На практике, соединения настоящего изобретения обычно вводят в виде фармацевтических композиций в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым наполнителем. Удельный вес и природа любого фармацевтически приемлемого наполнителя(ей) определяются свойствами выбранного соединения изобретения, выбранным способом введения и стандартной фармацевтической практикой.

В другом варианте реализации настоящее изобретение предлагает фармацевтические композиции, содержащие соединение изобретения и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

При осуществлении лечения пациента в случае необходимости такого лечения соединение изобретения можно вводить в любой форме и путем, который делает соединение биологически доступным. Соединения настоящего изобретения могут быть введены различными путями, в том числе перорально, в частности в виде таблеток и капсул. Соединения настоящего изобретения могут быть введены парентеральными путями, особенно путем ингаляции, подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, трансдермально, интраназально, ректально, вагинально, в глаз, местно, сублингвально и букально,

внутрибрюшинно, в жировую ткань, интратекально и с помощью локальной доставки, например с помощью катетера или стента.

Специалист в данной области может легко выбрать нужную форму и путь введения в зависимости от конкретных характеристик выбранного соединения, расстройства или состояния, подлежащего лечению, стадии заболевания или состояния и других соответствующих обстоятельств. Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть введены пациенту, например, в виде таблеток, капсул, саше, листов, пастилок, облаток, эликсиров, мазей, трансдермальных пластырей, аэрозолей, ингаляций, суппозиторий, растворов и суспензий.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения готовят с помощью способов хорошо известных в фармацевтической области и содержат по меньшей мере одно из соединений изобретения в качестве активного ингредиента. Количество соединения настоящего изобретения может варьироваться в зависимости от его конкретной формы и может составлять от 1 до около 50 мас.% единичной дозированной формы. Термин "фармацевтически приемлемый наполнитель" касается материалов обычно используемых при получении фармацевтических композиций, и они должны быть фармацевтически чистыми и не токсичными в используемых количествах. Как правило, они представляют собой твердое вещество, полутвердое вещество или жидкий материал, который в совокупности может служить в качестве носителя или среды для активного ингредиента. Некоторые примеры фармацевтически приемлемых наполнителей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences и Handbook of Pharmaceutical Excipients и включают разбавители, разжижители, носители, мазевые основы, связующие вещества, дезинтеграторы, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, подсластители, ароматизаторы, гелевые основы, матрицы с замедленным высвобождением, стабилизаторы, консерванты, растворители, суспендирующие агенты, буферы, эмульгаторы, красители, пропелленты, покрывающие агенты и другие.

Данные фармацевтические композиции предпочтительно формулируют в виде единичной дозированной формы, где каждая доза, как правило, содержит от около 0,5 до около 100 мг соединений настоящего изобретения. Термин "единичная дозированная форма" касается физически дискретной единицы, содержащей заданное количество активного ингредиента, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем, которая вводится один или более раз на протяжении всего режима дозирования для получения желаемого терапевтического эффекта. Могут быть приняты одна или более "единичных дозированных форм", обычно согласно ежедневному графику.

В одном конкретном варианте реализации композиция представляет собой фармацевтическую композицию, адаптированную для перорального введения, такую как таблетка или капсула, или жидкая рецептура, например раствор или суспензия, адаптированная для перорального введения. В еще одном конкретном варианте фармацевтическая композиция представляет собой жидкую композицию, адаптированную для парентерального введения.

В другом варианте реализации изобретение предлагает применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с GPR139. В другом варианте реализации соединения настоящего изобретения предназначено для применения в качестве лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с GPR139. Изобретение также предлагает применение соединения изобретения, включая применение для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с GPR139, описанного в данном документе. Соединения настоящего изобретения являются агонистами GPR139 для лечения различных субъектов (например, людей, млекопитающих, не относящихся к человеку, и немлекопитающих).

Как используется в данном документе, термины "состояние", "расстройство" и "заболевание" относятся к любому нездоровому или ненормальному состоянию. Соединения настоящего изобретению являются агонистами GPR139 и могут быть полезны для лечения различных состояний. Термин "заболевание, расстройство или состояние, связанное с GPR139" включает заболевание, расстройство или состояние, при которых агонист GPR139 может обеспечить терапевтическое преимущество, такое как расстройства ЦНС, расстройства поджелудочной железы, такие как панкреатит, фенилкетонурия и расстройства гипоталамуса.

Термин "заболевание, расстройство или состояние, связанное с GPR139" включает специфично, но не ограничивается ими, расстройства ЦНС, такие как шизофрения, расстройство аутистического спектра, расстройства сна, депрессия, биполярное расстройство, когнитивные нарушения, в том числе умеренные когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, нарушения, влияющие на краткосрочную память, нарушения, влияющие на долговременную память, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, посттравматический стресс, злоупотребление алкоголем или наркотиками, наркомания, расстройства питания, обсессивно-компульсивное расстройство, тревожные расстройства, включая генерализованное тревожное расстройство и социальное тревожное расстройство, боль, фибромиалгию и другие расстройства, упомянутые в данном документе, среди прочих.

Шизофрения - это хроническое, тяжелое и инвалидизирующее расстройство, характеризующееся отчасти негативными симптомами, такими как притупленный аффект, дефицит в социальном функционировании, анэхолия, отторжение и бедность речи, а также когнитивные нарушения, связанные с шизоф-

рений (CIAS), такие как ухудшение внимания, работоспособности, исполнительской функции и социального познания. Расстройство аутистического спектра - это группа нарушений развития, которые могут вызвать значительные социальные, коммуникационные и поведенческие проблемы (повторяющееся и стереотипное поведение). Из-за просоциальных эффектов, ожидаемых от агонистов GPR139, настоящие соединения могут лечить шизофрению и расстройство аутистического спектра.

В частности, термин "заболевание, расстройство или состояние, связанное с GPR139" включает шизофрению.

В частности, термин "заболевание, расстройство или состояние, связанное с GPR139" включает расстройство аутистического спектра.

В частности, термин "заболевание, расстройство или состояние, связанное с GPR139" включает зависимость. Примеры включают зависимость от никотина, алкоголя и/или кокаина.

В частности, термин "заболевание, расстройство или состояние, связанное с GPR139", включает синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

В частности, термин "заболевание, расстройство или состояние, связанное с GPR139", включает биполярное расстройство.

В частности, термин "заболевание, расстройство или состояние, связанное с GPR139", включает депрессию, такую как большое депрессивное расстройство.

Термины "лечить", "лечение" и "терапия" включают улучшение состояний, описанных в данном документе. Термины "лечить", "лечение" и "терапия" включают все процессы, обеспечивающие замедление, прерывание, задержку, контролирование или прекращение состояния или развитие состояний, описанных в данном документе, но не обязательно указывает на полное устранение всех симптомов или излечение от состояния. Термины "лечить", "лечение" и "терапия" предназначены для включения терапевтического лечения таких расстройств. Термины "лечить", "лечение" и "терапия" предназначены для включения профилактического лечения таких расстройств.

Как используется в данном документе, термины "пациент" и "субъект" включают людей и млекопитающих, не относящихся к человеку, например млекопитающих, таких как мыши, крысы, морские свинки, собаки, кошки, кролики, коровы, лошади, овцы, козы и свиньи. Термин также включает птиц, рыб, рептилий, амфибий и тому подобное. Понятно, что более конкретным пациентом является человек. Кроме того, более конкретными пациентами и субъектами являются млекопитающие, не относящиеся к человеку, такие как мыши, крысы и собаки.

Как используется в данном документе, термин "эффективное количество" касается количества соединения изобретения, которое лечит, при введении одной или нескольких доз, пациента, страдающего от указанного состояния. Эффективное количество может быть легко определено практикующим диагностом, как и специалистом в данной области, при использовании известных методов и путем оценки результатов, полученных в аналогичных условиях. При определении эффективного количества, дозы, практикующим диагностом рассматривается ряд факторов, в том числе, но без ограничений: вид больного; его размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное состояние, расстройство или заболевание; степень или поражение или тяжесть состояния, расстройства или заболевания, реакция отдельного пациента; конкретное вводимое соединение; способ введения; характеристики биодоступности вводимого медикамента; выбранная схема приема; применение сопутствующих медикаментов; а также другие обстоятельства, имеющие значение. Эффективное количество настоящего изобретения, дозировка лечения, как ожидается, находится в диапазоне от 1 до 100 мг. Конкретные количества могут быть определены специалистом в данной области. Несмотря на то, что эти дозы основаны на среднем человеческом субъекте, имеющем массу от около 60 до около 70 кг, врач сможет определить соответствующую дозу для пациента, имеющего массу, которая выходит за пределы этого диапазона веса.

Активность соединений в качестве модуляторов GPR139 может быть определена с помощью разных способов, включая *in vitro* и *in vivo* способы.

Пример А. Конкурентное связывание GPR139.

Этот мембранный анализ измеряет способность соединений к конкурентному связыванию GPR139 в стабильно трансфицированных мембранах CHO-TReX. CHO-TReX (Life Technologies) клетки стабильно экспрессировали человеческий рецептор GPR139, чья экспрессия контролируется тетрациклиноиндукбельным элементом. Клетки выращивали в среде, содержащей F12K, 10% FBS свободного от тетрациклина, 1% Penn/Strep, 200 мкг/мл гигромицина. Экспрессию рецептора GPR139 индуцировали на протяжении 18 ч с помощью 1 мкг/мл доксициклина (Sigma D9891) в культуральной среде. После добавления доксициклина клетки собирали в PBS и осаждали центрифугированием в течение 5 мин при 200×G. Жидкость отсасывали, а клетки ресуспендировали в охлажденном льдом буфере для лизиса (20 mM HEPES/5 mM EDTA, pH 7,4/1X ингибитор протеазы Роше). Образцы перемешивали до гомогенного состояния и затем помещали на лед и гомогенизировали с использованием гомогенизатора Дунса на 50% мощности 3 раза по 10 импульсов каждый раз. Лизат центрифугировали при 4°C на протяжении 10 мин на столе Сорвалла при 2000×G и надосадочную жидкость извлекали и центрифугировали в ультрацентрифуге Сорвалла при 35000 об/мин в течение 30 мин при 4°C. Надосадочную жидкость отбрасывали, а

оставшийся осадок ресуспендировали в буфере для лизиса (20 mM HEPES/0,1 mM EGTA/ингибитор протеазы Роше). Концентрацию мембранного белка определяли с помощью набора для количественного определения ThermoFisher BCA и аликвоты в микропробирках. Пробирки замораживали в жидком N₂ и хранили при -80°C.

Мембраны удаляли из -80°C, оттаивали и разбавляли холодным буфером для анализа радиолганда (20 mM HEPES pH 7,4/5 mM MgCl₂/1 mM CaCl₂/ингибитор протеазы Роше). Соединения, суспендированные в ДМСО, разводили в 1 нМ (S)-N-(1-(2-[³H]-4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(2,3-диметил-7-оксотieno[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)ацетамиде, легко полученном из (S)-N-(1-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропан-2-ил)-2-(2,3-диметил-7-оксотieno[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)ацетамид (20 mM HEPES pH 7,4/5 mM MgCl₂/1 mM CaCl₂/свежий ингибитор протеазы Роше/(S)-N-(1-(2-хлор-4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(2,3-диметил-7-оксотieno[2,3-d]пиридазин-6(7H)-ил)ацетамид) в 0,3 мл 96 луночных полипропиленовых планшетах для исследований (Fisher Scientific). Мембраны (10 мкг) добавляли к планшетам для исследований, центрифугировали в течение 30 с при 300 об/мин на настольной центрифуге Эппендорфа и затем инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Фильтр А (Perkin Elmer No. 1450-421) предварительно пропитывали 0,5% PEI (Sigma P3143) в течение 3 ч и сушили при комнатной температуре в течение ночи. Содержимое планшетов для исследований переносили на фильтр А (Perkin Elmer No. 1450-421), используя собиратель Томтек, и промывали 5 раз холодным буфером для промывания (Tris-HCl pH 7,5). Фильтры высушивали с использованием микроволновой печи и помещали в пакетики для образцов (Perkin Elmer No. 1450-432) со сцинтилляционными пластинами (Perkin Elmer No. 1450-411). Сцинтилляционные пластины расплавляли на фильтрах с использованием теплового блока при температуре 65°C, помещали в картриджи MicroBeta и считывали сцинтилляционным счетчиком MicroBeta. Получали K_i кривые, используя логистическое уравнение с четырьмя параметрами, используя GraphPad Prism 6. В табл. А приведены результаты для примеров соединений из примера А.

Таблица А

Ингибирование GPR139 (K_i (нМ)) для соединений примера (Пр)

Пр	K _i	Пр	K _i	Пр	K _i	Пр	K _i	Пр	K _i
1	1621	21	173	41	10	61	26	81	117
2	119	22	110	42	179	62	240	82	NT
3	48	23	842	43	435	63	352	83	802
4	NT	24	72	44	2531	64	106	84	NT
5	467	25	526	45	85	65	152	85	NT
6	NT	26	26	46	1562	66	677	86	183
7	1362	27	190	47	NT	67	11	87	214
8	228	28	179	48	NT	68	282		
9	63	29	915	49	NT	69	120		
10	1148	30	791	50	NT	70	120		
11	953	31	4188	51	NT	71	93		
12	2644	32	459	52	39	72	33		
13	148	33	4850	53	171	73	NT		
14	182	34	347	54	77	74	1236		
15	909	35	1517	55	42	75	1688		
16	708	36	437	56	218	76	5553		
17	3601	37	1466	57	128	77	NT		
18	58	38	619	58	33	78	NT		
19	189	39	92	59	375	79	NT		
20	551	40	533	60	115	80	4448		

Пример В. Активация кальциевой сигнализации GPR139 в *in vitro* исследовании.

Это клеточное исследование измеряет способность соединений активировать GPR139 в стабильно трансфицированных мембранах CHO-TREx. CHO-TREx (Life Technologies) клетки стабильно экспрессируют человеческий рецептор GPR139, чья экспрессия контролируется тетрациклинуцибельным элементом. Клетки выращивали в среде, содержащей F12K, 10% FBS свободного от тетрациклина, 1% Penn/Strep, 200 мкг/мл гигромицина. Экспрессию рецептора GPR139 индуцировали на протяжении 18 ч с помощью 1 мкг/мл доксициклина (Sigma D9891) в культуральной среде. После добавления доксициклина клетки наносили на планшеты с плотностью 30000 клеток на лунку в черные планшеты с прозрачным дном (Costar) и помещали в инкубатор (37°, 5% CO₂) на 18 ч до исследования кальция.

Культуральную среду удаляли из клеток и к клеткам добавляли 200 мкл красителя Calcium 5 (30 мл 1X HBSS/20 mM HEPES pH 7,4, 1 mM пробенецида/колбу красителя Molecular Devices Calcium 5) и инкубировали в течение 40 мин при 37°C и 5% CO₂.

Соединения, суспендированные в ДМСО, разводили в 1X HBSS 20 mM буфере HEPES pH 7,4. После инкубации клетки инкубировали 15 мин при комнатной температуре. Соединения добавляли к клеткам, используя FLIPR Tetra (Molecular Devices) и непрерывно измеряли флуоресценцию в течение 1 мин. Получали EC₅₀ кривые, используя логистическое уравнение с четырьмя параметрами, используя GraphPad Prism 6. Конкретные соединения данного изобретения имели значение EC₅₀ меньше чем около 100 мкмоль. В табл. В приведены результаты для примеров соединений примера В.

Пример С. Valb/c тест на социальное взаимодействие.

У молодых мышей Valb/c проявляется естественный дефицит в общинных поведенческих реакциях, когда их помещают в лабораторную ситуацию, подвергая их воздействию незнакомой или "стимулирующей" мыши другого штамма. Социальное изъятие или сглаживание социального поведения - это признак некоторых расстройств, включая шизофрению и аутизм. Поэтому этот естественный дефицит, наблюдаемый у мышей ValbC, может быть использован (как доклиническая, нефармакологически индуцированная модель) для проверки потенциальных просоциальных эффектов соединений, предназначенных для лечения социальных аспектов расстройств.

Способы. Самцов мышей Valb/c (возраст 4-5 недель) акклиматизируют в кабинете до начала сеанса (1 ч). Животным (n=15/группу) затем вводят растворитель (10 мл/мг) или испытываемое соединение. После введения мышей возвращают в свою домашнюю клетку для соответствующего периода предварительной обработки. После этого мышей помещают индивидуально в центральную область ящика социального взаимодействия (СВ) и дают возможность свободно исследовать в течение 5 мин, чтобы привыкнуть. Их затем удаляют и помещают возрастной стимул в виде C57BL/6 мыши в замкнутый стимул Perspex-цилиндра либо в крайнем левом, либо в крайнем правом участке блока СВ. Как только стимулирующая мышь C57BL/6 помещается в блок СВ, испытуемая мышь помещается обратно в центральную камеру и ей позволяют свободно перемещаться в течение еще 5 мин. Активность испытуемой мыши автоматически контролируется с помощью программного обеспечения отслеживания SMART от Panlab. Вручную регистрируют скоринг (ослепление от лечения) обнюхивающих взаимодействий с цилиндром стимула или с пустым цилиндром. В качестве ключевой меры коммуникативного поведения используется индекс обнюхивания (время, затрачиваемое на обнюхивание пустого цилиндра стимула/время, затрачиваемое на обнюхивание цилиндра стимула+пустого цилиндра). В табл. С приведены результаты для примеров соединений примера С.

Таблица В

GPR139 активация сигнализации кальция (EC₅₀ (нМ)) для соединений примеров (Пр)

Пр	EC ₅₀	Пр	EC ₅₀	Пр	EC ₅₀	Пр	EC ₅₀	Пр	EC ₅₀
1	54	21	17	41	7	61	15	81	117
2	22	22	7	42	37	62	25	82	NT
3	24	23	13	43	45	63	50	83	802
4	24	24	9	44	15	64	13	84	NT
5	9	25	8	45	36	65	21	85	NT
6	7	26	16	46	11	66	18	86	50
7	NT	27	7	47	14	67	20	87	31
8	33	28	10	48	1514	68	10		
9	15	29	19	49	22	69	17		
10	27	30	30	50	52	70	29		
11	24	31	39	51	16	71	49		
12	67	32	16	52	24	72	49		
13	91	33	41	53	33	73	1303		
14	11	34	7	54		74	21		
15	16	35	42	55	38	75	65		
16	9	36	19	56	37	76	30		
17	27	37	70	57	43	77	NT		
18	10	38	26	58	22	78	80		
19	13	39	6	59	51	79	NT		
20	16	40	9	60	18	80	288		

Индекс обнюхивания для Balb/c теста на социальное взаимодействие

Исследуемое соединение	Доза	Индекс обнюхивания	СОС
Растворитель Пример 2	10 мл/мл	0,3449	0,08677
	0,03 мг/кг	0,5363	0,07839
	0,3 мг/кг	0,6023	0,06546
	3,0 мг/кг	0,6116	0,05989
Растворитель Пример 3	10 мл/мл	0,1299	0,06292
	0,01 мг/кг	0,2790	0,08543
	0,03 мг/кг	0,5185	0,07124
	0,1 мг/кг	0,4957	0,05945
Растворитель Пример 5	10 мл/мл	0,1817	0,1041
	0,3 мг/кг	0,4715	0,05589
	3 мг/кг	0,5756	0,1085
Растворитель Пример 13	30 мг/кг	0,6701	0,04847
	10 мл/мл	0,2595	0,1788
	0,03 мг/кг	0,6017	0,05771
Растворитель Пример 18	0,3 мг/кг	0,7280	0,04914
	3 мг/кг	0,2621	0,1557
	10 мл/мл	0,3016	0,1127
Растворитель Пример 18	0,03 мг/кг	0,4742	0,06643
	0,1 мг/кг	0,5100	0,1090
	0,3 мг/кг	0,6531	0,05789
	30 мг/кг	0,6481	0,07488

Пример D. Poly(I:C) тест на социальное взаимодействие.

Мыши являются социальными животными. Нарушение социального подхода и избегание - это отключение симптомов социальной фобии, социальной тревоги, аутизма, шизофрении и депрессии, которые могут быть смоделированы у мышей. Poly(I:C) тест на социальное взаимодействие основан на свободном выборе субъектом-мышью времени, чтобы взаимодействовать с незнакомой мышью или пустым цилиндром. Потомство от матерей, получавших GD17 Poly (I:C), проявляет дефицит в социальном взаимодействии в этом тесте по сравнению с потомством от матерей, которым вводили инъекционно растворитель. Отмена этого дефицита может быть использована для проверки потенциальных просоциальных эффектов соединений, предназначенных для лечения социальных аспектов расстройств.

Способы. C57BL/6 мыши (возраст ~14-16 недель) Poly(I:C) или матери, прошедшие курс лечения растворителем, акклиматизируются в кабинете до начала сеанса (1 ч). Затем животным вводят растворитель (10 мл/кг) или тестируемое соединение (n=12/группа). После введения мышей возвращают в их домашнюю клетку на соответствующее время для предварительной обработки соединением (проводили острую или предварительную обработку в течение 13 дней до проведения стандартного острого теста). После этого мышей помещают индивидуально в центральную область ящика социального взаимодействия (СВ) и дают возможность свободно исследовать в течение 2 мин, чтобы привыкнуть. Их затем удаляют и помещают возрастной стимул в виде C57BL/6 мыши в замкнутый стимул Perspex-цилиндра либо в крайнем левом, либо в крайнем правом участке блока СВ. Затем тестируемую мышь можно свободно исследовать еще 5 мин. Активность испытуемой мыши автоматически контролируется с помощью программного обеспечения отслеживания SMART от Panlab. Вручную регистрируют скоринг (ослепление от лечения) обнюхивающих взаимодействий с цилиндром стимула или с пустым цилиндром. В качестве ключевой меры коммуникативного поведения используется индекс обнюхивания (время, затрачиваемое на обнюхивание пустого цилиндра стимула/время, затрачиваемое на обнюхивание цилиндра стимула+пустого цилиндра).

Индекс обнюхивания для Poly(I:C) теста на социальное взаимодействие

Исследуемое соединение	Тестируемые потомки	Доза	Индекс обнюхивания	СОС
Растворитель	Растворитель	10 мл/кг	0,6940	0,03800
Растворитель	Poly(I:C)	10 мл/кг	0,3347	0,09289
Пример 2	Poly(I:C)	0,01 мг/кг	0,3906	0,07594
Пример 2	Poly(I:C)	0,1 мг/кг	0,6183	0,04157
Пример 2	Poly(I:C)	1,0 мг/кг	0,5794	0,04119
Растворитель*	Растворитель	10 мл/кг	0,7085	0,03369
Растворитель*	Poly(I:C)	10 мл/кг	0,3321	0,08627
Растворитель*/	Poly(I:C)	0,01 мг/кг	0,6308	0,04213
Пример 2	Poly(I:C)	0,1 мг/кг	0,5910	0,06561
Пример 2	Poly(I:C)	0,1 мг/кг	0,5910	0,06561
Растворитель	Растворитель	10 мл/кг	0,6002	0,05238
Пример 5	Растворитель	30 мг/кг	0,6104	0,04409
Растворитель	Poly(I:C)	10 мл/кг	0,4103	0,06206
Пример 5	Poly(I:C)	0,3 мг/кг	0,5410	0,02821
Пример 5	Poly(I:C)	3 мг/кг	0,5897	0,05552
Пример 5	Poly(I:C)	30 мг/кг	0,6232	0,06749
Растворитель	Растворитель	10 мл/кг	0,6873	0,04139
Растворитель	Poly(I:C)	10 мл/кг	0,3263	0,05871
Пример 18	Poly(I:C)	0,3 мг/кг	0,5200	0,03283
Пример 18	Poly(I:C)	3 мг/кг	0,5276	0,04350
Пример 18	Poly(I:C)	30 мг/кг	0,5586	0,04619

*проводили обработку в течение 13 дней перед исследованием

Пример E. cFos окрашивание.

Чтобы продемонстрировать целевое участие *in vivo*, измеряли cFos иммунореактивность в дорсальном медиальном поводе после перорального введения. Поскольку GPR139 является Gq-связанным, введение представленных соединений индуцирует экспрессию c-Fos, общий сигнальный механизм в активированных нейронах (Cohen & Greenberg, *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* (2008)).

Способы. После введения мышам C57/B16, используя разные временные курсы, их мозг готовили для иммуногистохимии. Через час после введения мышам C57/B16 последней пероральной дозы их перфузируют 100 мл 4% параформальдегида в PBS. Мозги экстрагируют и помещают в 4% параформальдегид на 3 ч, заменяют на 20% раствор сахарозы/PBS, чтобы избежать замораживания артефактов, и замораживают сухим льдом. Замороженные секции мозга получают с помощью скользящего микротомы при 20 мкм и промывают в PBS (2 раза по 10 мин каждый). Эндогенный фермент пероксидазу блокируют 0,3% раствором H₂O₂ в воде в течение 10 мин. Секции промывают в PBS (3 раза по 10 мин каждый) и инкубируют в первичных антителах против cFos (Santa Cruz SC-42) при разведении 1:10000 при 4°C в течение ночи в PBS+0,3% тритона и 1% бычьего сывороточного альбумина. Секции последовательно промывают PBS (3 раза по 10 мин каждый) и инкубируют во втором антителе: козье против кроличьих биотинилированных антител при разведении 1:200 в течение 1 ч при комнатной температуре в PBS+0,3% тритона и 1% бычьего сывороточного альбумина. Секции промывают в PBS (3 раза по 10 мин каждый) и инкубируют в смеси ABC в PBS: набор ABC Elite от Vector (PK-1000) на протяжении 1 ч при комнатной температуре. Затем секции промывают в PBS (3 раза по 10 мин каждый), а затем в 0,1M ацетате натрия (3 раза по 10 мин каждый). Реакцию визуализируют с помощью стандартных диаминобензидиновых процедур: 50 мл 0,1M ацетата натрия, содержащего 20 мг хлорида аммония, 20 мг диаминобензидина, 80 мг глюкозы и 10 мл глюкозооксидазы. Проводят реакцию в течение 10 мин, после чего реакцию останавливают промыванием PBS (3 раза по 10 мин каждый). Затем подсчитываются cFos клетки. Количество клеток cFos приведено в табл. E.1, E.2, E.3 и E.4.

Таблица Е.1

Количество cFos клеток в эксперименте по десенсибилизации примера 2

	растворитель	растворитель	0,1 мг/кг	0,1 мг/кг	0,1 мг/кг
	1 д	10 д	1 д	5 д	10 д
Количество мышей	5	5	5	5	5
Среднее	352	450	1486	1928	1684
Станд. отклонение	218,6	192,2	789,7	833,6	457,4
СОС	97,74	85,97	353,2	372,8	204,5

Таблица Е.2

Количество cFos клеток на кривой доза ответ примера 2

	растворитель	0,01 мг/кг	0,03 мг/кг	0,1 мг/кг	0,3 мг/кг	1 мг/кг
Количество мышей	5	5	4	4	4	5
Среднее	267	1376	986,3	1381	1408	1368
Станд. отклонение	169,8	566,3	224,3	297,7	229,1	507,8
СОС	75,94	253,3	112,2	148,8	114,6	227,1
Сумма	1335	6880	3945	5525	5630	6840

Таблица Е.3

Количество cFos клеток в эксперименте по зависимости от времени примера 2

	растворитель	0,1 мг/кг	0,3 мг/кг	3 мг/кг	0,3 мг/кг	0,3 мг/кг
		1 ч	1 ч	1 ч	2 ч	4 ч
Количество мышей	3	3	3	3	3	3
Среднее	413,7	787,7	1343	2365	1400	2170
Станд. отклонение	82,1	71,14	509,7	450,1	151	333,9
СОС	47,4	41,07	294,3	259,9	87,18	192,8

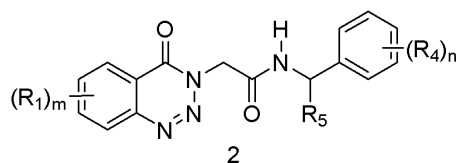
Таблица Е.4

Количество cFos клеток в эксперименте доза-ответ и зависимость от времени примера 3

	растворитель	0,03 мг/кг	0,1 мг/кг	0,3 мг/кг	3 мг/кг	0,3 мг/кг	0,3 мг/кг
		1 ч	1 ч	1 ч	1 ч	2 ч	4 ч
Количество мышей	3	3	3	3	3	3	2
Среднее	470	1628	2243	2458	2023	2777	865
Станд. отклонение	78,58	272,8	712,9	167,7	383,7	1249	134,4
СОС	45,37	157,5	411,6	96,8	221,5	720,9	95

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы 2



или его фармацевтически приемлемая соль, где

m выбран из 0, 1 и 2;

n выбран из 0, 1 и 2;

каждый R_1 независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид, амино, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, трифторметила и трифторметокси;

каждый R_4 независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид, амино, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, трифторметила, фторметокси, дифторметокси и трифторметокси; и

R_5 выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила и C_{1-4} алкила,

при условии, что

(a) если R_5 представляет собой водород, метил, *n*-пропил, *i*-пропил или *i*-бутил, тогда m и n , оба, не представляют собой 0;

(b) если R_5 представляет собой водород, m равно 0 и n равно 1, тогда R_4 не представляет собой хлор, метокси, 3-трифторметил, 4-трифторметил, 4-метил, 4-фтор, 2-дифторметокси, 3-дифторметокси, 2-трифторметокси, 4-трифторметокси или 2-(*i*-бутокси);

(c) если R_5 представляет собой метил, m равно 0 и n равно 1, тогда R_4 не представляет собой хлор, 2-фтор, 4-фтор, 2-бром, 4-этил, 2-метил, 4-(*i*-пропил), 4-(*i*-бутил) или 3-трифторметил;

(d) если R_5 представляет собой этил, m равно 0 и n равно 1, тогда R_4 не представляет собой 3-хлор, 4-хлор, 4-бром, 4-метил, 4-метокси или 2-дифторметокси;

(e) если R_5 представляет собой *n*-пропил, m равно 0 и n равно 1, тогда R_4 не представляет собой 3-трифторметил;

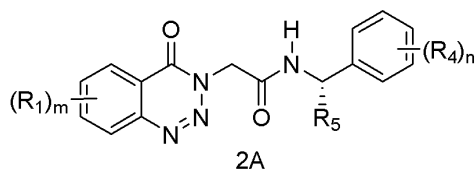
(f) если R_5 представляет собой *i*-пропил, m равно 0 и n равно 1, тогда R_4 не представляет собой 4-фтор или 4-метокси;

(g) если R_5 представляет собой *i*-бутил, m равно 0 и n равно 1, тогда R_4 не представляет собой 3-трифторметил;

(h) если R_5 представляет собой водород, m равно 0 и n равно 2, тогда R_4 не представляет собой 2,6-дифтор, 2,4-дихлор, 3,5-диметокси, 3,4-диметокси, 4-метокси-3-дифторметокси, 4-фтор-2-трифторметил или 5-бром-2-дифторметокси; и

(i) если R_5 представляет собой метил, m равно 0 и n равно 2, тогда R_4 не представляет собой 3,4-диметил, 3,4-дихлор, 2,4-дихлор, 3-фтор-4-метокси, 3-бром-4-метокси, 3-метокси-4-изопропилокси или 3-метокси-4-изобутилокси.

2. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое является, по существу, энантиомерно чистым и имеет структуру, представленную формулой 2A



где R_5 выбран из группы, состоящей из трифторметила и C_{1-4} алкила, и R_1 , R_4 , m и n такие, как определено в п.1.

3. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 2, где m равно 0.

4. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где R_5 представляет собой C_{1-4} алкил.

5. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где R_5 выбран из группы, состоящей из метила, этила и изопропила.

6. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где R_5 представляет собой метил.

7. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-6, где n равно 1 и R_4 представляет собой трифторметокси.

8. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 2, где m равно 1.

9. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 2, где m равно 2.

10. Соединение по п.1, выбранное из группы соединений, включающей

2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-*p*-толилэтил)ацетамид;

(S)-2-(7-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
 (S)-2-(6-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
 (S)-2-(8-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;
 (S)-2-(8-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
 (S)-2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этил)-2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этил)-2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид и

фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных соединений.

12. Соединение по п.1, выбранное из группы соединений, включающей

(S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)пропил)ацетамид;

(S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)ацетамид и

фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных соединений.

13. Соединение, которое представляет собой (S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение, которое представляет собой (S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

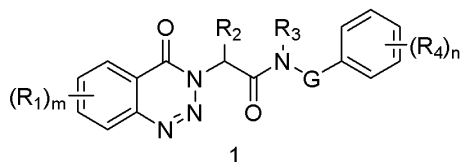
15. Соединение, которое представляет собой (S)-2-(5-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение, которое представляет собой (S)-2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-16 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

18. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-16 в качестве лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, выбранного из группы, состоящей из шизофрении, расстройства аутистического спектра, расстройств сна, депрессии, биполярного расстройства, когнитивного нарушения, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, посттравматического стресса, злоупотребления психоактивными веществами, наркозависимости, расстройства питания, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожных расстройств, боли и фибромиалгии.

19. Применение соединения формулы 1



или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с GPR139, где

m выбран из 0, 1 и 2;

n выбран из 0, 1 и 2;

каждый R₁ независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид, amino, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, трифторметила и трифторметокси;

R₂ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила;

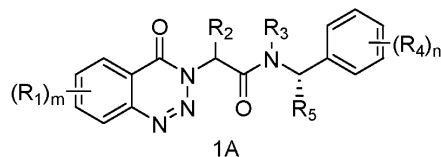
R₃ выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

каждый R₄ независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид, amino, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, трифторметила, фторметокси, дифторметокси и трифторметокси;

G представляет собой -CHR₅-;

R₅ выбран из группы, состоящей из водорода, трифторметила и C₁₋₄ алкила.

20. Применение по п.19, где соединение является, по существу, энантимерно чистым и имеет структуру, представленную формулой 1A



где R₅ выбирают из группы, состоящей из трифторметила и C₁₋₄ алкила, и R₁, R₂, R₃, R₄, m и n такие, как определено в п.19.

21. Применение по п.20, где R₅ выбран из группы, состоящей из метила, этила и изопропила.

22. Применение по п.20, где R₅ представляет собой метил.

23. Применение по любому из пп.19-22, где R₂ представляет собой водород.

24. Применение по любому из пп.19-23, где R₃ представляет собой водород.

25. Применение по любому из пп.19-24, где m равно 0.

26. Применение по любому из пп.19-24, где n равно 1.

27. Применение по п.26, где R₁ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, трифторметила и трифторметокси.

28. Применение по п.26, где R₁ представляет собой C₁₋₄ алкокси.

29. Применение по любому из пп.19-24, где m равно 2.

30. Применение по любому из пп.19-29, где n равно 1 и R₄ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, трифторметила, фторметокси, дифторметокси и трифторметокси.

31. Применение по любому из пп.19-29, где n равно 1 и R₄ выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила и трифторметокси.

32. Применение по п.19, где соединение выбрано из группы соединений, включающей

2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-фенилэтил)ацетамид;

2-(5-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

N-(1-(4-бромфенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;

2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

N-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;

N-(1-(4-хлорфенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;

N-(1-(2,4-диметилфенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;

2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-о-толилэтил)ацетамид;

N-(1-(4-этоксифенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;

N-(1-(2,4-диметоксифенил)этил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;

2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;

2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

2-(6-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;

2-(8-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

2-(8-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;

2-(6-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

2-(6-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

2-(6-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;

2-(7-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

2-(8-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

2-(8-хлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;

2-(8-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

N-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(8-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;

2-(6,8-дихлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

2-(6,8-дихлор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;

2-(6-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

N-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(6-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;

2-(8-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

2-(8-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;

2-(5-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

2-(5-фтор-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;

2-(7-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

N-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(7-метил-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;

2-(7-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-п-толилэтил)ацетамид;

2-(7-метокси-4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;

(R)-N-(1-(4-метоксифенил)проп-2-ил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(4-метоксифенил)проп-2-ил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(4-хлор-2-метоксифенил)проп-2-ил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(2-хлор-4-метоксифенил)проп-2-ил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-фенетилацетамид;
 N-(4-хлорфенетил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 N-(3-хлорфенетил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 N-(4-метилфенетил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 N-(4-гидроксифенетил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 N-(4-метоксифенетил)-N-метил-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(2-фенилпропил)ацетамид;
 (R)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)-N-(2-фенилпропил)ацетамид;
 N-(2-хлор-4-метоксифенетил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (R)-N-(1-(4-метоксифенил)проп-2-ил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(4-метоксифенил)проп-2-ил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(4-хлор-2-метоксифенил)проп-2-ил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид;
 (S)-N-(1-(2-хлор-4-метоксифенил)проп-2-ил)-2-(4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-ил)ацетамид и
 фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных соединений.

34. Применение соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-16 и 19-33 для лечения заболевания, расстройства или состояния, выбранного из группы, состоящей из шизофрении, расстройства аутистического спектра, расстройств сна, депрессии, биполярного расстройства, когнитивного нарушения, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, посттравматического стресса, злоупотребления психоактивными веществами, наркозависимости, расстройства питания, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожных расстройств, боли и фибромиалгии.

35. Применение по п.34, где заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из шизофрении, расстройства аутистического спектра, депрессии, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и наркозависимости.

