

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190329** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.18

(22) Дата подачи заявки
2019.07.23

(51) Int. Cl. **C07D 495/14** (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3

(31) **18185580.0; 19175246.8**

(32) **2018.07.25; 2019.05.17**

(33) **EP**

(86) **PCT/IB2019/056278**

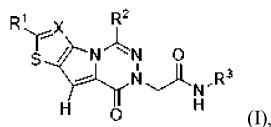
(87) **WO 2020/021447 2020.01.30**

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Фаради Кристофер, Гоммерманн
Нина, Янсер Филипп, Макай Ангела,
Маттес Хенри, Штифль Николаус
Йоханнес, Велцицки Юрай (CH)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к новым тиенопирролотриазинацетамидным соединениям формулы (I)



где R¹, R² и R³ определены в данном документе, которые ингибируют активность инфламماسомы на основе NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3). Настоящее изобретение дополнительно относится к способам их получения, фармацевтическим композициям и лекарственным препаратам, содержащим их, и их применению в лечении заболеваний и нарушений, опосредованных NLRP3.

202190329

A1

A1

202190329

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566229EA/022

ИНГИБИТОРЫ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым тиенопирролотриазинацетамидным соединениям, которые применимы в качестве ингибиторов сигнального пути инфламмасы на основе NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3). Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, способам применения указанных соединений в лечении различных заболеваний и нарушений и лекарственным препаратам, содержащим их, и их применению при заболеваниях и нарушениях, опосредованных NLRP3.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

NOD-подобный рецепторный белок 3 (NLRP3) представляет собой ген, кодирующий белок: белок принадлежит к семейству рецепторов, подобных нуклеотидсвязывающему олигомеризационному домену (NLR), и также известен как "белок 3, содержащий пириновый домен" (Inoue et al., Immunology, 2013, 139, 11-18). Данный ген кодирует белок, содержащий пириновый домен, домен с нуклеотидсвязывающим сайтом (NBD) и мотив с повторами, богатыми лейцином (LRR). В ответ на сигналы опасности об асептической воспалительной реакции NLRP3 взаимодействует с адапторным белком, представляющим собой подобный пятнышку регуляторный белок, ассоциированный с апоптозом (ASC), и прокаспазой-1 с образованием инфламмасы NLRP3. Активация инфламмасы NLRP3 затем приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 и при нарушении регуляции может вызывать патологический процесс в ряде условий заболеваний.

Для активации инфламмасы NLRP3 обычно требуются две стадии. Первая стадия предусматривает примиряющий сигнал, в рамках которого молекулярные структуры, активируемые патогенами (PAMP), или молекулярные структуры, активируемые сигналами опасности (DAMP), распознаются Toll-подобными рецепторами, что приводит к передаче сигнала, опосредованной ядерным фактором каппа-B (NF- κ B), которая, в свою очередь, активирует транскрипцию компонентов, связанных с инфламмасомой, включая неактивный NLRP3 и про-IL-1 β (проинтерлейкин-1 β) (Bauernfeind et al., J. Immunol. 2009, 183, 787-791; Franchi et al., Nat. Immunol. 2012, 13, 325-332; Franchi et al., J. Immunol. 2014, 193, 4214-4222). Вторая стадия представляет собой олигомеризацию NLRP3 и последующую сборку NLRP3, ASC и прокаспазы-1 в комплекс инфламмасы. Это запускает превращение прокаспазы-1 в каспазу-1 и продуцирование и секрецию зрелых IL-1 β и IL-18 (Kim et al., J. Inflamm. 2015, 12, 41; Ozaki et al., J. Inflamm. Res. 2015, 8, 15-27; Rabeony et al., Eur. J. Immunol. 2015, 45, 2847-2857).

Было установлено, что активация инфламмасы NLRP3 связана с различными

заболеваниями/нарушениями, связанными с инфламмасомами, иммунопатологическими заболеваниями, воспалительными заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями и аутовоспалительными заболеваниями, например, аутовоспалительным лихорадочным синдромом, таким как криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) (Mortimer et al., *Nature Immunol.* 2016, 17(10), 1176-1188); серповидно-клеточной анемией; системной красной волчанкой (SLE); заболеваниями/нарушениями, связанными с печенью, такими как хроническое заболевание печени, вирусный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольный стеатогепатит и алкогольная болезнь печени (Petrasek et al., *J. Clin. Invest.* 2012, 122, 3476-89; Petrasek et al., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015, 12, 387-400; Mridha et al., *J. Hepatol.* 2017, 66, 1037-46); нарушениями, связанными с воспалительным артритом, такими как подагра, псевдоподагра (хондрокальциноз), остеоартрит (Ridker et al., *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 1119-31) и ревматоидный артрит (Mathews et al., *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73, 1202-10), острая или хроническая артропатия; заболеваниями, связанными с почками, такими как гипероксалурия (Knauf et al., *Kidney Int.* 2013, 84, 895-901), волчаночный нефрит, гипертензивная нефропатия (Krishnan et al., *Br. J. Pharmacol.* 2016, 173, 752-65), воспаление, связанное с гемодиализом, и диабетическая нефропатия, которая представляет собой осложнение сахарного диабета (сахарного диабета 1 типа и 2 типа), связанное с почками, также называемое диабетическим заболеванием почек (Shahzad et al., *Kidney Int.* 2015, 87, 74-84). В появляющихся исследованиях было выявлено, что вовлечение повышенного продуцирования IL-1 β и IL-18 инфламмасомой NLRP3 может способствовать началу проявления и прогрессированию различных заболеваний, таких как нарушения, связанные с нейровоспалением, например, инфекция головного мозга, острое повреждение, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и нейродегенеративные заболевания (Shao et al., *Front. Pharmacol.* 2015, 6, 262); сердечно-сосудистые/метаболические нарушения/заболевания, например, снижение сердечно-сосудистого риска (CvRR), атеросклероз, сахарный диабет I типа и II типа и связанные с ним осложнения (например, нефропатия, ретинопатия), заболевание периферических артерий (PAD), острая сердечная недостаточность и гипертензия (Ridker et al., *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 1119-31; Vandanmasgar et al., *Nat. Med.* 2011, 17, 179-88; Hu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2015, 112, 11318-23; Antonopoulos et al., *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017, 39, 1-8; Toldo et al., *Nat. Rev. Cardiol.* 2018, 15, 203-214); заживление ран и образование шрамов; воспалительные заболевания кожи, например, акне, гнойный гидраденит (Sweeney et al., *Br. J. Dermatol.* 2015, 173, 1361), астма, саркоидоз, возрастная макулярная дегенерация; заболевания/нарушения, связанные с раком, например, миелопролиферативные новообразования, формы лейкоза, формы миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброз, рак легкого, рак ободочной кишки (Ridker et al., *Lancet* 2017, 390, 1833-42; Derangere et al., *Cell. Death Differ.* 2014, 21, 1914-24, Gelfo et al., *Oncotarget* 2016, 7, 72167-83, Baiorka et al., *Blood* 2016, 128, 2960-75; Carey et al., *Cell. Rep.* 2017, 18, 3204-18). Те заболевания/нарушения, которые имеют иммунную или воспалительную природу, обычно

трудно диагностировать или эффективно лечить. Большинство видов лечения включают лечение симптомов, замедление прогрессирования заболевания/нарушения, изменение образа жизни и хирургическую операцию в качестве крайней меры (например, хирургическую операцию на открытом сердце в случае запущенных форм атеросклероза). В недавних исследованиях была установлена связь митохондриальной дисфункции и активации NLRP3 при заболеваниях, связанных с нейровоспалением, таких как болезнь Паркинсона (Sarkar et al., NPJ Parkinson's disease 2017, 3:30; Zhou et al., Nature, 2011, 469, 221). Одной из основных проблем, связанных с модуляторами митохондрий, является их слабая метаболическая стабильность; поэтому существует необходимость в селективных и стабильных ингибиторах при нейровоспалении, имеющем данную природу (Lee et al., Eur J. Org. Chem. 2017, 141, 240).

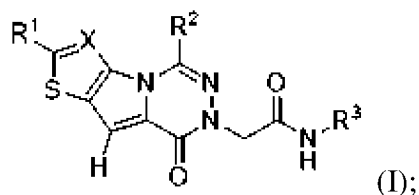
Следовательно, существует необходимость в ингибиторах сигнального пути инфламмосомы NLRP3 для обеспечения новых и/или альтернативных видов лечения для этих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмосомами, и других, таких как аутовоспалительный лихорадочный синдром, представляющий собой криопирин-ассоциированный периодический синдром (например, CAPS), серповидно-клеточная анемия, хроническое заболевание печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), подагра, гипероксалурия, псевдоподагра (хондрокальциноз), сахарный диабет I типа/II типа и связанные с ним осложнения (например, нефропатия, ретинопатия), нарушения, связанные с нейровоспалением (например, рассеянный склероз, инфекция головного мозга, острое повреждение, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск (например, снижение сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензия), гнойный гидраденит, заживление ран и образование шрамов, а также рак (например, рак ободочной кишки, рак легкого, миелопролиферативные новообразования, формы лейкоза, формы миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброз).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предусмотрены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции на их основе и их комбинации, при этом данные соединения ингибируют сигнальный путь инфламмосомы NLRP3. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы лечения или предупреждения заболеваний и/или нарушений, связанных с NLRP3, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе описаны различные варианты осуществления настоящего изобретения.

В определенных аспектах в данном документе предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

R¹ представляет собой H, галоген или метил;

R² представляет собой этил, замещенный OH, C₁-C₄алкокси или одной или несколькими галогеновыми группами; или

R² представляет собой C₃-C₆алкил, необязательно замещенный -OH, галогеном или C₁-C₄алкокси; или

R² представляет собой C₃-C₆циклоалкил;

R³ представляет собой C₂-C₈алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из -NH₂, -NH(C₁-C₄алкил), -NHC(O)O(C₁-C₄алкил), -NHC(O)(C₁-C₄алкил), -OH, C₁-C₄алкокси, галоген-C₁-C₄алкокси, галогена и C₃-C₅циклоалкила, который необязательно дополнительно замещен OH или галогеном; или

R³ представляет собой C₃-C₁₀циклоалкил или C₃-C₅циклоалкил-CH₂, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -OH, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена, -OC(O)(C₁-C₄алкил), -CO₂H, галоген-C₁-C₄алкила, -C(O)O(C₁-C₄алкил), гидрокси-C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галоген-C₁-C₄алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄алкил); или

R³ представляет собой моно- или бициклический арил или моно- или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -OH, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена, -OC(O)(C₁-C₄алкил), галоген-C₁-C₄алкила, -C(O)O(C₁-C₄алкил), -CO₂H, гидрокси-C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галоген-C₁-C₄алкокси, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄алкил), -NHSO₂(C₁-C₄алкил), -NH(C₁-C₄алкил), -C(O)NH₂, C(O)C₁-C₄алкила; или

R³ представляет собой моно- или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из -OH, оксо, C₃-C₆циклоалкила, галогена, -C(O)O-C₁-C₄алкила, -C(O)C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкила, который необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C₃-C₆циклоалкила, галогена, C₁-C₄алкокси, галоген-C₁-C₄алкокси и -OH;

X представляет собой N или CH.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с определением соединения формулы (I) или ее подформул, раскрытых в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Фармацевтическая композиция применима для лечения заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью NLRP3.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена комбинация, в

частности, фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с определением соединения формулы (I) или ее подформул, раскрытых в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько терапевтических средств.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена комбинация, в частности, фармацевтическая комбинация, раскрытая в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединение формулы (I) или ее подформул, раскрытых в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, при котором передача сигнала, опосредованная NLRP3, способствует патологическому процессу, и/или симптомам, и/или прогрессированию указанного заболевания или нарушения.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, при котором передача сигнала, опосредованная NLRP3, способствует патологическому процессу, и/или симптомам, и/или прогрессированию указанного заболевания или нарушения, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформул, раскрытых в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования активности инфламмосомы NLRP3 у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформул, раскрытых в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

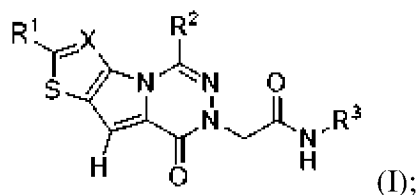
Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или ее подформул, раскрытых в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного препарата, в частности, для ингибирования активности инфламмосомы NLRP3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или ее подформул, раскрытых в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного препарата, в частности, для ингибирования активности инфламмосомы NLRP3.

В другом аспекте настоящего изобретения также предусматривается соединение формулы (I) или ее подформул, раскрытых в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из заболеваний/нарушений, связанных с инфламмосомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Таким образом, в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (I):



где

R^1 представляет собой H, галоген или метил;

R^2 представляет собой этил, замещенный -ОН, C_1 - C_4 алкокси или одной или несколькими галогеновыми группами; или

R^2 представляет собой C_3 - C_6 алкил, необязательно замещенный -ОН, галогеном или C_1 - C_4 алкокси; или

R^2 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил;

R^3 представляет собой C_2 - C_8 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из - NH_2 , - $NH(C_1-C_4$ алкил), - $NHC(O)O(C_1-C_4$ алкил), - $NHC(O)(C_1-C_4$ алкил), -ОН, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, галогена и C_3 - C_5 циклоалкила, который необязательно дополнительно замещен -ОН или галогеном; или

R^3 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил или C_3 - C_5 циклоалкил- CH_2 , каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, - $OC(O)(C_1-C_4$ алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, - $C(O)O(C_1-C_4$ алкил), - CO_2H , гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, - NH_2 , - $NH(C_1-C_4$ алкил); или

R^3 представляет собой моно- или бициклический арил или моно- или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, - $OC(O)(C_1-C_4$ алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, - $C(O)O(C_1-C_4$ алкил), - CO_2H , гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, - NH_2 , - SO_2NH_2 , - $SO_2NH(C_1-C_4$ алкил), - $NHSO_2(C_1-C_4$ алкил), - $NH(C_1-C_4$ алкил), - $C(O)NH_2$, $C(O)C_1-C_4$ алкила; или

R^3 представляет собой моно- или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из -ОН, оксо, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, - $C(O)O-C_1-C_4$ алкила, - $C(O)C_1-C_4$ алкила и C_1 - C_4 алкила, который необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси и -ОН;

X представляет собой N или СН.

Если не указано иное, термин "соединения по настоящему изобретению" относится к соединениям формулы (I) или ее подформул и их солям, а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам и изотопно-меченым соединениям (включая замещенные дейтерием), а также к образованным естественным образом фрагментам.

Определения

Для цели толкования данного описания будут применяться следующие

определения, если не указано иное, и при необходимости термины, используемые в единственном числе, будут также включать множественное число, и наоборот.

Следует отметить, что используемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст явно не предусматривает иное. Таким образом, например, ссылка на "соединение" включает ссылку на одно или несколько соединений и т. д.

Используемый в данном документе термин "C₂-C₈алкил" относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, имеющему от двух до восьми атомов углерода и присоединенному к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Термин "C₁-C₄алкил" следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C₂-C₈алкила включают без ограничения этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (изопропил), *n*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилэтил (*трет*-бутил).

Используемый в данном документе термин "C₁-C₄алкокси" относится к радикалу формулы -OR_a, где R_a представляет собой C₁-C₄алкильный радикал, в целом определенный выше. Примеры "C₁-C₄алкокси" включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бutoкси и изобutoкси.

Используемый в данном документе термин "C₃-C₁₀циклоалкил" относится к стабильному моноциклическому, бициклическому или трициклическому насыщенному углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, имеющему от трех до десяти атомов углерода. C₃-C₅циклоалкил следует истолковывать аналогичным образом. Термин "бициклический циклоалкил" также включает спиробициклический циклоалкил. Спиробициклический циклоалкил относится к 2 циклоалкильным кольцам, которые соединены с помощью одного атома углерода. Примеры моноциклического C₃-C₁₀циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Моноциклический циклоалкил предпочтительно представляет собой C₃-C₅циклоалкил. Примеры бициклического C₃-C₁₀циклоалкила включают без ограничения бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.2.2]октан. Примеры спиробициклического C₃-C₁₀циклоалкила включают без ограничения спиро[3.3]гептил и спиро[2.2]пентил. Примеры трициклического C₃-C₁₀циклоалкила включают без ограничения адамантил.

Используемый в данном документе термин "атом галогена" или "галоген" относится к брому, хлору, фтору или йоду.

Используемый в данном документе термин "галоген-C₁-C₄алкил" относится к C₁-C₄алкильному радикалу, определенному выше, замещенному одним или несколькими галогеновыми радикалами, определенными выше. Примеры галоген-C₁-C₄алкила включают без ограничения трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,3-дибромпропан-2-ил, 3-бром-2-фторпропил и 1,4,4-трифторбутан-2-ил.

Используемый в данном документе термин "галоген-C₁-C₄алкокси" относится к C₁-C₄алкоксирадикалу, замещенному одним или несколькими галогеновыми радикалами,

определенными выше. Примеры галоген-С₁-С₄алкокси включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, фторметокси, трихлорметокси и 2,2,2-трифторэтокси.

Используемый в данном документе термин "гидроксис-С₁-С₄алкил" относится к С₁-С₄алкильному радикалу, где один из атомов водорода С₁-С₄алкильного радикала заменен на ОН. Примеры гидроксис-С₁-С₄алкила включают без ограничения гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил и 4-гидроксibuтил.

Используемый в данном документе термин "гетероциклил" или "гетероциклический" относится к гетероциклической группе, которая является насыщенной или частично насыщенной и представляет собой моноциклическое или полициклическое кольцо; которая имеет 3-24, предпочтительно 4-16, наиболее предпочтительно 5-10 и наиболее предпочтительно 1-4 атома кольца; где один или несколько, предпочтительно от одного до четырех, особенно от одного до двух атомов кольца представляют собой гетероатом, выбранный из атомов кислорода, азота и серы (остальные атомы кольца, следовательно, представляют собой атомы углерода). Термин "гетероциклил" исключает гетероарил. Гетероциклическая группа может быть присоединена к остальной части молекулы с помощью гетероатома, выбранного из атома кислорода, азота и серы или атома углерода. Гетероциклил может включать конденсированные или соединенные мостиками кольца, а также спироциклические кольца. Spiрогетероциклил относится к бициклической гетероциклической группе, где 2 цикла соединены с помощью одного атома углерода. Например, термин "гетероциклил" может относиться к 5-7-членному моноциклическому кольцу, содержащему 1 или 2 гетероатома, выбранных из атомов кислорода, азота и серы. Например, термин "гетероциклил" может относиться к 6-10-членному spирогетероциклилу. Примеры гетероциклилов включают дигидрофуранил, диоксоланил, диоксанил, дитианил, пиперазинил, пирролидин, дигидропиранил, оксатиоланил, дитиолан, оксатианил, тиоморфолино, оксиранил, азиридирил, оксетанил, оксепанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолино, пиперазинил, азепинил, оксапинил, оксаазепанил, оксатианил, тиепанил, азепанил, диоксепанил и диазепанил. Неограничивающий пример spирогетероциклила представляет собой 2-оксаспиро[3.3]гептил.

Используемый в данном документе термин "гетероарил" относится к 5-8-членному ароматическому моноциклическому кольцу или бициклической кольцевой системе, которая содержит 1, 2 или 3 гетероатома, по отдельности выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Гетероарильный радикал может быть связан посредством атома углерода или гетероатома, выбранного из атомов кислорода, азота и серы. Примеры гетероарила включают без ограничения фурил, пирролил, тиенил, пиразолил, имидазолил, индазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил или пиридил.

Используемый в данном документе термин "арил" относится к ароматической углеводородной группе, имеющей 6-20 атомов углерода в кольцевой части. Как правило,

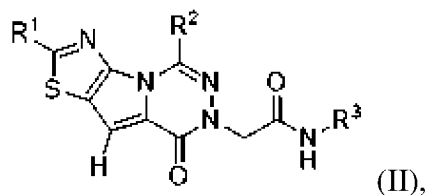
арил является моноциклическим, бициклическим или трициклическим арилом, имеющим 6-20 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают фенил, нафтил. В предпочтительном варианте осуществления арил представляет собой фенил.

Если не указано иное, термин "соединения по настоящему изобретению" относится к соединениям формулы (I) или ее подформул и их солям, а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам и изотопно-меченным соединениям (включая замещенные дейтерием). Термин "соединения по (настоящему) изобретению" или "соединение по (настоящему) изобретению" относится к соединению, определенному в любом из вариантов осуществления, указанных ниже.

Различные варианты осуществления настоящего изобретения описаны в данном документе, при этом необходимо понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими указанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

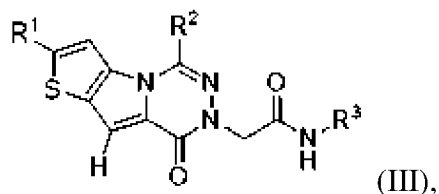
В варианте осуществления 1 в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные выше.

В варианте осуществления 2 в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1, имеющее формулу (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой метил или H.

В варианте осуществления 3 в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1, имеющее формулу (III):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой галоген или метил.

В варианте осуществления 4 в настоящем изобретении предусмотрены соединения любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантами осуществления 1, 2 или 3, где R^3 представляет собой C_2 - C_8 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH_2 , $NH(C_1-C_4$ алкил), $NHC(O)O(C_1-C_4$ алкил), $NHC(O)(C_1-C_4$ алкил), OH, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, галогена и C_3 - C_5 циклоалкила, который необязательно дополнительно замещен OH или галогеном.

В варианте осуществления 5 в настоящем изобретении предусмотрены соединения

любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где R^3 представляет собой C_2 - C_8 алкил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из OH, NH_2 , $NHC(O)(C_1-C_4$ алкил), галогена и C_3 - C_5 циклоалкила, который необязательно дополнительно замещен OH или галогеном.

В варианте осуществления 5a и в соответствии с вариантом осуществления 5 настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой C_2 - C_8 алкил, замещенный OH или NH_2 . В конкретном варианте осуществления C_2 - C_8 алкил необязательно дополнительно замещен 1-3 атомами галогена или C_3 - C_5 циклоалкилом, который необязательно замещен OH или галогеном. В конкретном варианте осуществления C_2 - C_8 алкил необязательно дополнительно замещен C_3 - C_5 циклоалкилом, который необязательно дополнительно замещен OH.

В варианте осуществления 6 в настоящем изобретении предусмотрены соединения любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления 1, 2 или 3, где R^3 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил или C_3 - C_5 циклоалкил- CH_2 , каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -OH, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), CO_2H , гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, - NH_2 , -NH(C_1 - C_4 алкил).

В варианте осуществления 6a настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил или C_3 - C_5 циклоалкил- CH_2 , каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -OH, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, - CO_2H , - NH_2 .

В варианте осуществления 6b и в соответствии с вариантами осуществления 6 или 6a настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил или C_3 - C_5 циклоалкил- CH_2 , каждый из которых необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из -OH, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, - CO_2H , - NH_2 .

В варианте осуществления 6c и в соответствии с вариантами осуществления 6, 6a или 6b настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_3 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, необязательно с 1-2 заместителями, независимо выбранными из -OH, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, - CO_2H , - NH_2 .

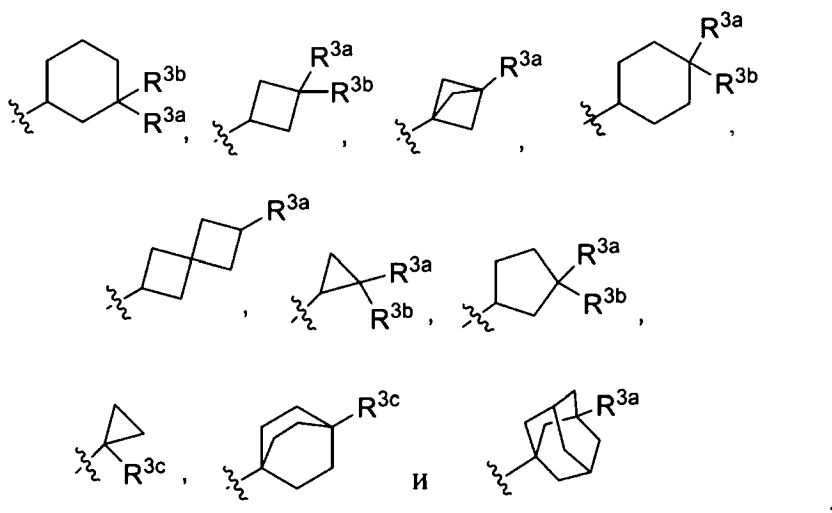
В варианте осуществления 6d и в соответствии с вариантами осуществления 6, 6a,

6b или 6с настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_3 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, необязательно с 1-2 заместителями, независимо выбранными из -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, CO_2H , $-NH_2$.

В варианте осуществления 6е и в соответствии с вариантами осуществления 6, 6а или 6b настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_3 представляет собой C_3 - C_5 циклоалкил- CH_2 , необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-NH_2$.

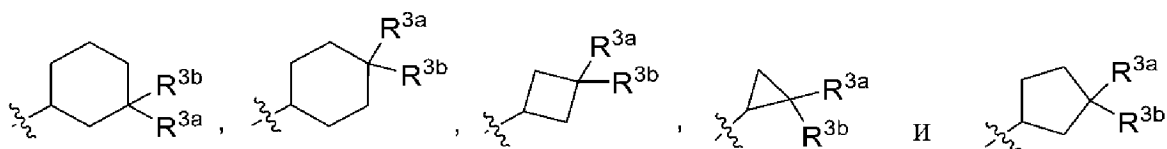
В варианте осуществления 6f и в соответствии с вариантами осуществления 6, 6а, 6b или 6е настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_3 представляет собой C_3 - C_5 циклоалкил- CH_2 , необязательно с 1-2 заместителями, независимо выбранными из -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-CO_2H$, $-NH_2$.

В варианте осуществления 7 в настоящем изобретении предусмотрены соединения любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 6 и вариантами осуществления 6, 6а, 6b, 6с или 6d, где R^3 выбран из следующего:



где R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} независимо выбраны из H, -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, $-CO_2H$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкил).

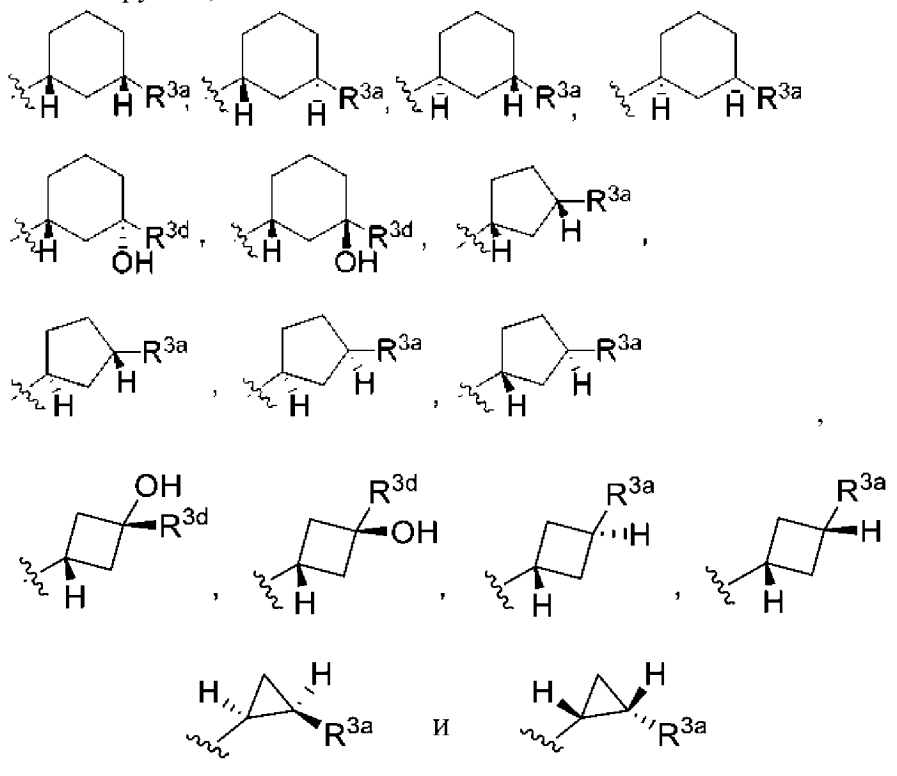
В варианте осуществления 7а и в соответствии с вариантом осуществления 7 настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 выбран из следующего:



где R^{3a} и R^{3b} независимо выбраны из H, -OH, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, $-OC(O)(C_1-C_4\text{алкил})$, галоген- C_1 - C_4 алкила, $-C(O)O(C_1-C_4\text{алкил})$, гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, $-CO_2H$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{алкил})$.

В варианте осуществления 7b и в соответствии с вариантами осуществления 7 или 7a настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{3a} и R^{3b} независимо выбраны из H, -OH, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, галоген- C_1 - C_4 алкила, гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-NH_2$.

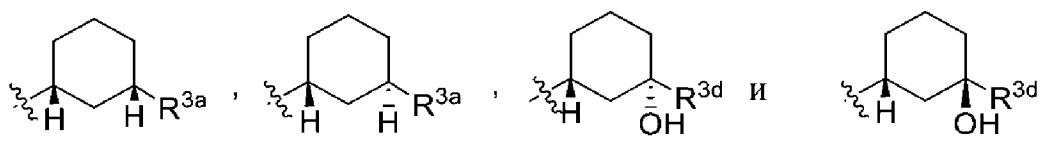
В варианте осуществления 7c в соответствии с вариантами осуществления 7, 7a или 7b настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, выбранный из группы, состоящей из:



где R^{3a} выбран из группы, состоящей из -OH, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, $-OC(O)(C_1-C_4\text{алкил})$, галоген- C_1 - C_4 алкила, $-C(O)O(C_1-C_4\text{алкил})$, гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{алкил})$; и R^{3d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, галоген- C_1 - C_4 алкила, $-C(O)O(C_1-C_4\text{алкил})$, гидрокси- C_1 - C_4 алкила.

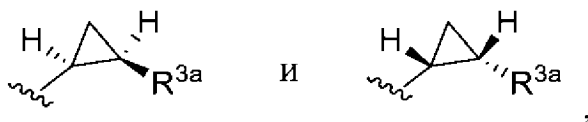
В варианте осуществления 7d и в соответствии с вариантами осуществления 7, 7a, 7b или 7c настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или

его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, выбранный из группы, состоящей из:



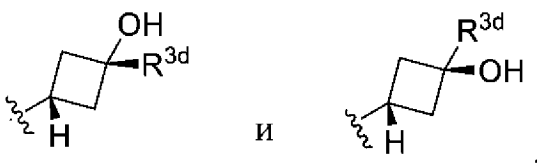
где R^{3a} выбран из группы, состоящей из -OH, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкил); и R^{3d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила.

В варианте осуществления 7e в соответствии с вариантами осуществления 7, 7a, 7b, 7c или 7d настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из:



где R^{3a} выбран из группы, состоящей из -OH, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкил).

В варианте осуществления 7f и в соответствии с вариантами осуществления 7, 7a, 7b, 7c, 7d или 7e настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из:



где R^{3d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила.

В варианте осуществления 7g и в соответствии с вариантами осуществления 7, 7a, 7b, 7c, 7d или 7e настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом R^{3a} выбран из группы, состоящей из OH, CH₃, -OC(O)CH₃, F, CF₃, CHF₂, -C(O)OCH₃, -COCH₃ или NH₂. R^{3a} предпочтительно представляет собой OH или F.

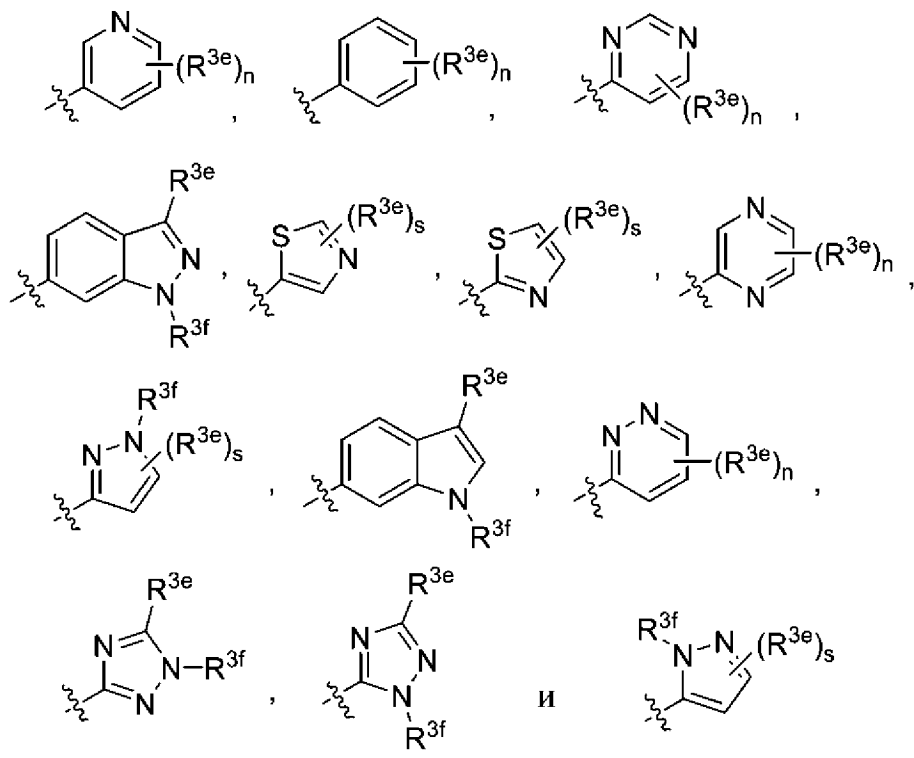
В варианте осуществления 7h и в соответствии с вариантами осуществления 7c или 7d настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом R^{3d} представляет собой CH₃.

В варианте осуществления 8 в настоящем изобретении предусмотрены соединения

любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантами осуществления 1, 2 или 3, где R^3 представляет собой моно- или бициклический арил, моно- или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C_1 - C_4 алкил), -NHSO₂(C_1 - C_4 алкил), -NH(C_1 - C_4 алкил), -C(O)NH₂, CO₂H, C(O) C_1 - C_4 алкила.

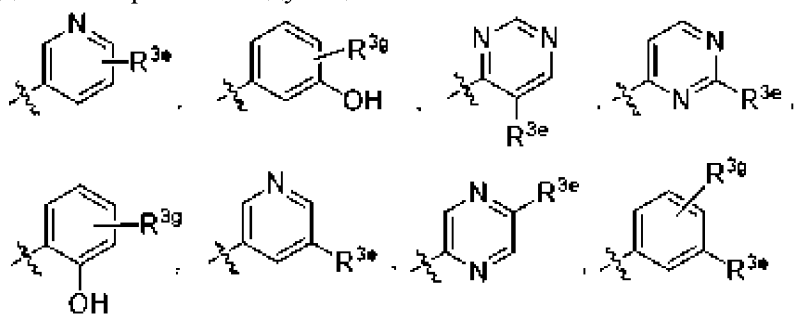
В конкретном аспекте варианта осуществления 8 настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом R^3 представляет собой фенил или моноциклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C_1 - C_4 алкил), -NHSO₂(C_1 - C_4 алкил), -NH(C_1 - C_4 алкил), -C(O)NH₂, CO₂H, C(O) C_1 - C_4 алкила.

В варианте осуществления 9 в настоящем изобретении предусмотрены соединения любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 8, где R^3 выбран из следующего:



где R^{3e} независимо выбран из H, -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C_1 - C_4 алкил), -NHSO₂(C_1 - C_4 алкил), -NH(C_1 - C_4 алкил), -C(O)NH₂, C(O) C_1 - C_4 алкила, CO₂H; R^{3f} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; n равняется 1, 2 или 3; и s равняется 1 или 2.

В варианте осуществления 9а и варианте осуществления 9 настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 выбран из следующего:



где R^{3e} независимо выбран из -OH, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидрокси- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C_1 - C_4 алкил), -NHSO₂(C_1 - C_4 алкил), -NH(C_1 - C_4 алкил), -C(O)NH₂, CO₂H; и

R^{3g} выбран из H, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена и галоген- C_1 - C_4 алкила.

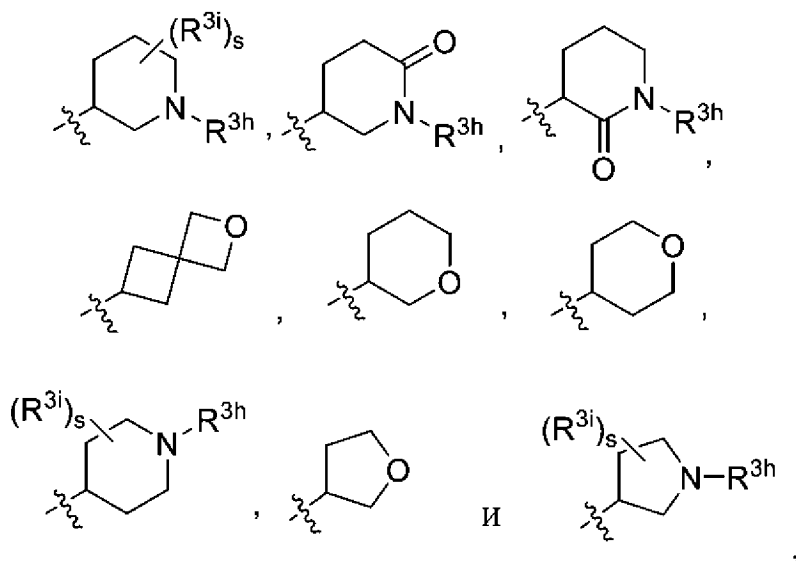
В варианте осуществления 9b и в соответствии с вариантом осуществления 9а настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{3e} предпочтительно выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CH₃, CH₂OH, -NHS(O)₂CH₃, CF₃, CHF₂, C(O)CH₃, C(O)NH₂, CO₂H; и R^{3g} представляет собой H, CH₃ или галоген.

В варианте осуществления 9с и в соответствии с вариантами осуществления 9а или 9b настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{3e} независимо выбран из галогена, OH, CH₃, CH₂OH, -NHS(O)₂CH₃, CF₃, NH₂; и R^{3g} представляет собой H, CH₃ или галоген.

В варианте осуществления 10 в настоящем изобретении предусмотрены соединения любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантами осуществления 1, 2 или 3, где R^3 представляет собой моно- или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из -OH, оксо, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -C(O)O- C_1 - C_4 алкила, -C(O) C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкила, который необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси и OH.

В варианте осуществления 10а и в соответствии с вариантом осуществления 10 в настоящем изобретении предусмотрены соединения любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантами осуществления 1, 2, или 3, где R^3 представляет собой моно- или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из -OH, оксо, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -C(O)O- C_1 - C_4 алкила, -C(O) C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкила, который необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, галоген- C_1 - C_4 алкокси и OH.

В варианте осуществления 11 в настоящем изобретении предусмотрены соединение любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантами осуществления 10 или 10а, где R^3 выбран из следующего:

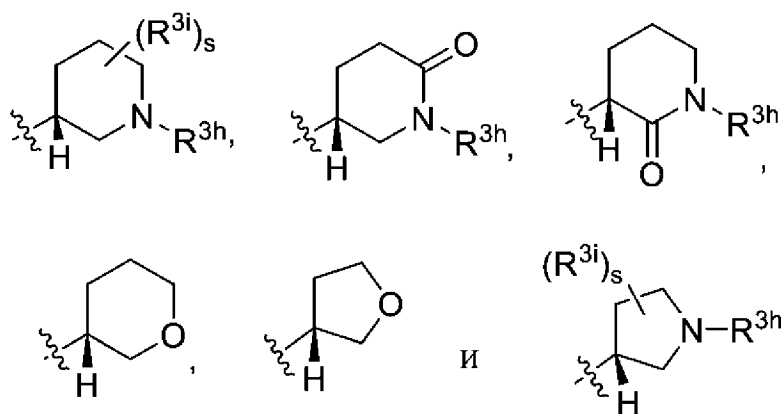


где R^{3h} выбран из H, C_3 - C_6 циклоалкила; $-C(O)O-C_1$ - C_4 алкила; $-C(O)C_1$ - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкила, который необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси и OH; R^{3i} представляет собой H, галоген, OH или алкил; и s равняется 1 или 2.

В варианте осуществления 11а и в соответствии с вариантом осуществления 11 настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом R^{3h} выбран из H, C_3 - C_5 циклоалкила, C_3 - C_5 циклоалкил- CH_2 -, гидроксид- C_1 - C_4 алкила, галоген- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_3 - C_5 циклоалкилом и необязательно дополнительно замещенного OH, C_1 - C_4 алкила, замещенного галоген- C_1 - C_4 алкокси, $C(O)C_1$ - C_4 алкила и $C(O)O-C_1$ - C_4 алкила.

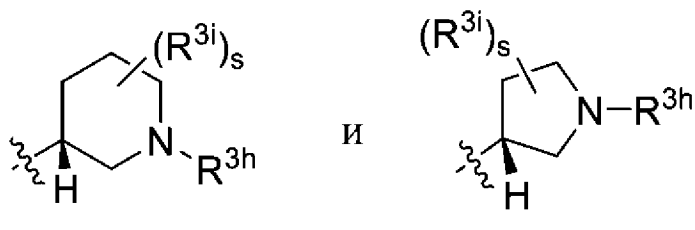
В варианте осуществления 11b и в соответствии с вариантами осуществления 11 или 11а настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом R^{3i} представляет собой H, галоген или CH_3 .

В варианте осуществления 11с и в соответствии с вариантами осуществления 11, 11а или 11b настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 выбран из следующего:



где R^{3h} выбран из H, C_3 - C_6 циклоалкила, $-C(O)O-C_1$ - C_4 алкила, $-C(O)C_1$ - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкила, который необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_3 - C_6 циклоалкила; R^{3i} представляет собой H, галоген, OH или алкил; и s равняется 1 или 2.

В варианте осуществления 11d и в соответствии с вариантами осуществления 11, 11a, 11b или 11c настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 предпочтительно представляет собой следующую структуру:

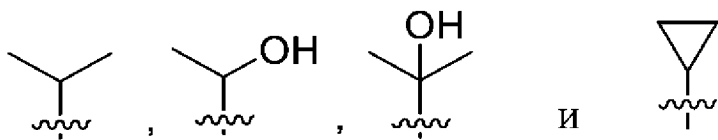


где R^{3h} выбран из H, C_3 - C_6 циклоалкила, $-C(O)O-C_1$ - C_4 алкила, $-C(O)C_1$ - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкила, который необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси и OH;

R^{3i} представляет собой H, галоген, OH или алкил; и s равняется 1 или 2.

В варианте осуществления 12 в настоящем изобретении предусмотрены соединения любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. любым из вариантов осуществления 1-5, 5a, 6, 6a-6f, 7, 7a-7h, 8, 9, 9a-9c, 10, 10a, 11 и 11a-11d), где R^1 представляет собой хлор, или его фармацевтически приемлемая соль.

В варианте осуществления 13 в настоящем изобретении предусмотрены соединения любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. любым из вариантов осуществления 1-5, 5a, 6, 6a-6f, 7, 7a-7h, 8, 9, 9a-9c, 10, 10a, 11, 11a-11d и 12), где R^2 выбран из:



В варианте осуществления 14 в настоящем изобретении предусмотрены соединение любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение выбрано из:

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиримидин-4-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиримидин-4-ил)ацетамида;

2-(5-циклопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиримидин-4-ил)ацетамида;

2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиримидин-4-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тиазол-5-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(6-фторпиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(5-фторпиримидин-4-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(5-хлорпиримидин-4-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-

7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 (S)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)ацетамида;
 N-((1R,3R)-3-аминоциклопентил)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-
 оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)-N-((1r,3r)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3,3-диметилциклобутил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)-N-((1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(1-(2-фторэтил)пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2-фторэтил)пиперидин-3-ил)ацетамида;
 гидрохлорида (R)-2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(5-циклопропил-2-фтор-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(5-циклопропил-2-фтор-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 гидрохлорида (R)-2-(2-хлор-5-циклопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-циклопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-

7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 N-циклопропил-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамида;
 гидрохлорида 2-(2-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((R)-пиперидин-3-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-((R)-1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-((1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)ацетамида;
 (R)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-
 N-(6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;
 N-((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)-2-(5-изопропил-8-
 оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;
 (R)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-
 N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-
 N-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;
 N-циклопропил-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)-N-((1R,2S)-2-фторциклопропил)ацетамида;
 (1r,4r)-4-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;
 (1s,4s)-4-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;
 (1R,3S)-3-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;
 трет-бутил-((1R,3S)-3-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексил)карбамата;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-

ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2,4-дифторфенил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-циклопропилацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1H-индазол-6-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-метил-1H-индазол-6-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1H-индол-6-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида;

(S)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-гидроксипропил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-гидроксипропил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(4-гидоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-

ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2-(трифторметокси)этил)пиперидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;

(2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)ацетамида;

2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамида;

(R)-2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-гидроксипропил)ацетамида;

2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамида;

2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамида;

(R)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;

(R)-N-(1-(2-фторэтил)пиперидин-3-ил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

N-((1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

N-((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

(R)-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;

N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

N-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

(R)-N-(2-гидроксипропил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

N-циклопропил-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

(R)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-

N-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;

N-циклопентил-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

(S)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-циклопентилацетамида;

(S)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)ацетамида;

(S)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамида;

(S)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-(1-гидроксициклопропил)этил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)ацетамида;

метил-3-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1S,3R,5S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетамида;

N-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-(метилсульфонамидо)фенил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-

ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;

(1r,4r)-4-(2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1r,4r)-4-(2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1r,4r)-4-(2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1r,4r)-4-(2-(2-хлор-5-циклопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1r,4r)-4-(2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

3-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-циклобутилпиперидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)ацетамида;

(R)-N-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((R)-1-((R)-2-гидроксипропил)пиперидин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((R)-1-((S)-2-гидроксипропил)пиперидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-((1-гидроксициклобутил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-этилпиперидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)ацетамида и

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)ацетамида.

В варианте осуществления 14a настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где соединение представляет собой 2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиримидин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления 14b настоящее изобретение относится к соединению

формулы (I), где соединение представляет собой (R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления 14с настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где соединение представляет собой 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления 14d настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где соединение представляет собой (R)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления 14е настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где соединение представляет собой N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления 14f настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где соединение представляет собой (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-циклобутилпиперидин-3-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления 14g настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где соединение представляет собой 2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления 14h настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где соединение представляет собой 2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления 14i настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где соединение представляет собой N-((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления 14j настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где соединение представляет собой (1r,4r)-4-(2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления 15 настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 5а, 6, 6а, 6b, 6с, 6d, 6е, 6f, 7, 7а, 7b, 7с, 7d, 7е, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9а, 9b, 9с, 10, 10а, 11, 11а, 11b, 11с, 11d, 12, 13, 14, 14а, 14b, 14с, 14d,

14e, 14f, 14g, 14h, 14i и 14j и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В варианте осуществления 16 настоящее изобретение относится к комбинации, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9a, 9b, 9c, 10, 10a, 11, 11a, 11b, 11c, 11d, 12, 13, 14, 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 14g, 14h, 14i и 14j и одно или несколько терапевтических средств.

В варианте осуществления 17 настоящее изобретение относится к комбинации, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с вариантом осуществления 16, где одно или несколько терапевтических средств независимо выбраны из агонистов фарнезоидного X-рецептора (FXR); противостеатозных средств; противофиброзных средств; ингибиторов JAK; ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, в том числе ингибиторов PD1, ингибиторов LAG-3, ингибиторов TIM-3 или ингибиторов PDL1; средств химиотерапии, лучевой терапии и хирургических процедур; средств терапии, снижающих уровни уратов; средств анаболической терапии и регенеративной терапии хрящевой ткани; средств блокады IL-17; ингибиторов системы комплемента; ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ингибиторов BTK); ингибиторов Toll-подобных рецепторов (ингибиторов TLR7/8); средств CAR-T-клеточной терапии; антигипертензивных средств; средств, снижающих уровень холестерина; ингибиторов лейкотриен-A4-гидролазы (LTAH4); ингибиторов SGLT2; β 2-агонистов; противовоспалительных средств; нестероидных противовоспалительных лекарственных средств ("NSAID"); лекарственных средств на основе ацетилсалициловой кислоты (ASA), в том числе аспирина; парацетамола; средств лечения методом регенеративной терапии; средств лечения муковисцидоза или средства лечения атеросклероза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности NLRP3 у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9a, 9b, 9c, 10, 10a, 11, 11a, 11b, 11c, 11d, 12, 13, 14, 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 14g, 14h, 14i и 14j.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, выбранного из заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH),

алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, гипероксалурии, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, острой или хронической артропатии), заболеваний, связанных с почками (например, волчаночного нефрита, диабетической нефропатии, гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза), где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9a, 9b, 9c, 10, 10a, 11, 11a, 11b, 11c, 12, 13, 14, 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 14g, 14h, 14i и 14j. В частности, заболевание или нарушение предпочтительно выбрано из аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), подагры, гипероксалурии, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH, нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

В варианте осуществления 18 настоящее изобретение относится к соединению формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9a, 9b, 9c, 10, 10a, 11, 11a, 11b, 11c, 12, 13, 14, 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 14g, 14h, 14i и 14j или комбинации в соответствии с вариантами осуществления 16-17 для применения в качестве лекарственного препарата, в частности, для ингибирования активности NLRP3. В частности, настоящее изобретение относится к соединению формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1-14j для применения в качестве лекарственного препарата. В частности, настоящее изобретение относится к соединению формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j для применения в качестве лекарственного препарата для ингибирования сигнального пути NLRP3. В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации в соответствии с любым из вариантов осуществления 16-17 для применения в качестве лекарственного препарата.

В варианте осуществления 19 настоящее изобретение относится к соединению формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j для применения в лечении заболевания или нарушения, при котором передача сигнала, опосредованная NLRP3, способствует патологическому процессу, и/или симптомам, и/или прогрессированию указанного заболевания или нарушения.

В варианте осуществления 20 настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, при котором передача сигнала, опосредованная NLRP3, способствует патологическому процессу, и/или симптомам, и/или прогрессированию указанного заболевания или нарушения, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j.

В варианте осуществления 21 настоящее изобретение относится к соединению формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9a, 9b, 9c, 10, 10a, 11, 11a, 11b, 11c, 12, 13, 14, 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 14g, 14h, 14i и 14j для применения в соответствии с вариантом осуществления 19 или к способу лечения в соответствии с вариантом осуществления 20, где заболевание или нарушение выбрано из заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии, например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например,

снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В конкретном аспекте настоящее изобретение относится к соединению любой из формул (I), (II), (III) и (III-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание или нарушение предпочтительно выбрано из аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH, нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 5a, 6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 8, 9, 9a, 9b, 9c, 10, 10a, 11, 11a, 11b, 11c, 12, 13, 14, 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 14g, 14h, 14i и 14j для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции

головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

В конкретном аспекте варианта осуществления 21 настоящее изобретение относится к соединению формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание или нарушение предпочтительно выбрано из форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH, нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

В варианте осуществления 22 настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности инфламмосомы NLRP3 у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут присутствовать в форме одного из возможных стереоизомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров, или в виде смеси стереоизомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. В настоящем изобретении подразумевается включение всех таких возможных стереоизомеров, в том числе рацемических смесей, смесей диастереоизомеров и оптически чистых форм. Оптически активные (R)- и (S)-стереоизомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделять с применением традиционных методик. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-

конфигурацию. Также предполагается включение всех таутомерных форм. В настоящем изобретении также подразумевается включение любых псевдоасимметрических атомов углерода, представленных в данном документе как (r)- и (s)-, которые являются инвариантными относительно зеркального отражения, но превращаются в противоположные путем обмена любых двух объектов (PAC 1996, 68, 2193, Basic terminology of stereochemistry IUPAC recommendations 1996).

Используемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислые и/или основные соли вследствие присутствия амино- и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получены из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения любой из

формул (I)-(III) в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капринат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллинат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, муцинат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат, трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

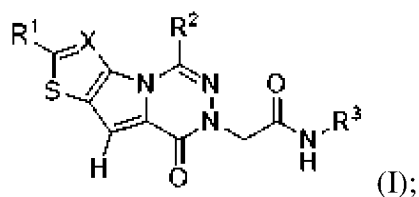
В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения любой из формул (I)-(III) в форме соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка, меди, изопропиламина, бензатина, холина, диэтанолamina, диэтиламина, лизина, меглюмина, пиперазина или трометаминa.

Любая формула, приведенная в данном документе, также предполагает представление немеченых форм, а также изотопно-меченных форм соединений. Изотопно-меченные соединения имеют структуры, изображенные с помощью формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим выбранные атомную массу или массовое число. Изотопы, которые можно включать в состав соединений по настоящему изобретению, включают, например, изотопы водорода.

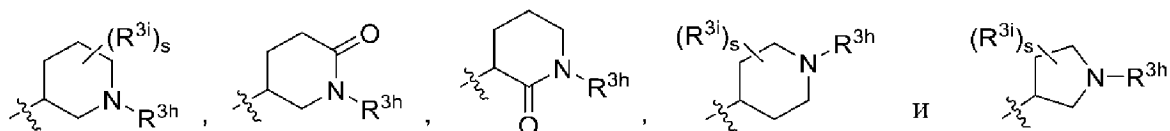
Кроме того, включение определенных изотопов, в частности, дейтерия (т. е., ^2H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, или снижением требуемой дозы, или улучшением терапевтического индекса или переносимости. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I). Концентрацию дейтерия можно определять по коэффициенту изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между распространенностью изотопа и природной распространенностью указанного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению указан как дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (52,5% включение дейтерия по каждому обозначенному атому дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включение дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включение дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включение дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включение дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включение дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включение дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включение дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включение дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включение дейтерия). Следует понимать, что термин "коэффициент изотопного обогащения" можно

применять в отношении любого изотопа таким же образом, как описано для дейтерия.

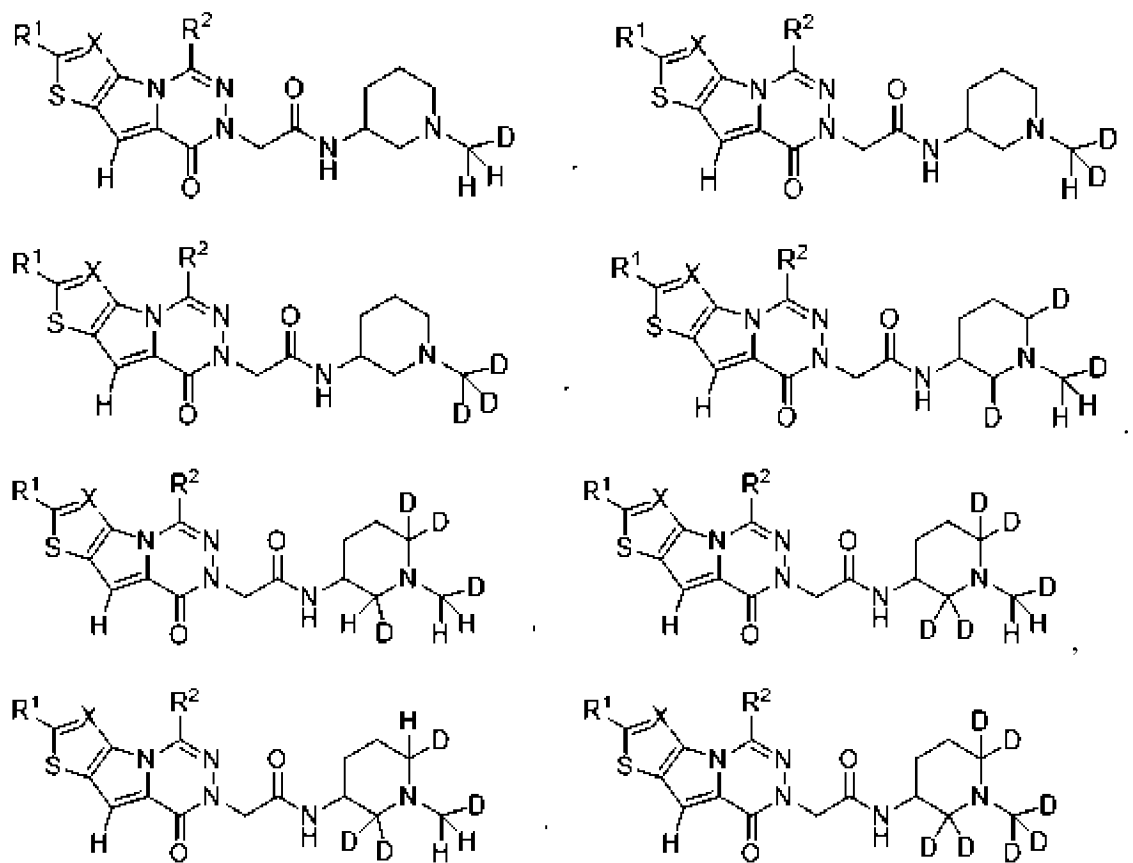
В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из следующего:



при этом R^{3i} и R^{3h} определены в варианте осуществления 11, 11a, 11b или 11c, и один или несколько атомов водорода, присутствующих в R^{3i} и/или R^{3h} , могут быть заменены атомом дейтерия (в том числе R^{3i} или R^{3h} могут представлять собой атом дейтерия). Например, без ограничения, дейтерий может быть включен следующим образом:



Другие примеры изотопов, которые можно включать в состав соединений по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно. Следовательно, следует понимать, что настоящее изобретение

включает соединения, в состав которых включены один или несколько любых из вышеуказанных изотопов, в том числе, например, радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно-меченные соединения применимы в метаболических исследованиях (с использованием ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например, с использованием ^2H или ^3H), методиках выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при лечении пациентов радиоактивными изотопами. В частности, ^{18}F или меченое соединение может быть особенно желательным для исследований методом PET или SPECT. Изотопно-меченные соединения формулы (I), как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области, или посредством способов, аналогичных описанным в сопутствующих примерах и способах получения, с использованием подходящего изотопно-меченного реагента-вместо немеченого реагента, используемого ранее.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в подходящей для перорального или парентерального введения форме.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к веществу, применимому в получении или применении фармацевтической композиции, и включает, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, изотонические средства, буферные средства, эмульгаторы, средства, замедляющие всасывание, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связывающие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, смачивающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, красители и их комбинации, которые должны быть известны специалистам в данной области (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или уменьшать интенсивность проявления симптомов, облегчать состояния, замедлять или задерживать прогрессирование заболевания или предупреждать заболевание и т. д. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным для (1) по меньшей мере частичного облегчения, ингибирования, предупреждения и/или уменьшения интенсивности

проявления состояния, или нарушения, или заболевания, (i) опосредованного NLRP3, или (ii) ассоциированного с активностью NLRP3, или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) NLRP3; или (2) снижения или ингибирования активности NLRP3; или (3) снижения или ингибирования экспрессии NLRP3. В другом неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду является эффективным для по меньшей мере частичного снижения или ингибирования активности NLRP3 или по меньшей мере частичного снижения или ингибирования экспрессии NLRP3.

Используемый в данном документе термин "субъект" относится к приматам (например, людям - мужчинам или женщинам), собакам, кроликам, морским свинкам, свиньям, крысам и мышам. В определенных вариантах осуществления субъект является приматом. В еще одном варианте осуществления субъект является человеком.

Используемые в данном документе термины "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирующий" относятся к снижению интенсивности или подавлению данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания, или значительному уменьшению базальной активности для биологической активности или процесса. В частности, ингибирование NLRP3 или ингибирование сигнального пути инфламماسомы NLRP3 включает снижение способности NLRP3 или сигнального пути инфламماسомы NLRP3 индуцировать продуцирование IL-1 β и/или IL-18. Это может быть достигнуто с помощью механизмов, включающих без ограничения инактивацию, дестабилизацию и/или изменение распределения NLRP3.

Подразумевается, что используемый в данном документе термин "NLRP3" включает без ограничения нуклеиновые кислоты, полинуклеотиды, олигонуклеотиды, смысловые и антисмысловые нити полинуклеотидов, комплементарные последовательности, пептиды, полипептиды, белки, гомологичные и/или ортологичные молекулы NLRP, изоформы, предшественники, мутантные формы, варианты, производные, сплайс-варианты, аллели, различные соединения и их активные фрагменты.

Используемый в данном документе термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения относится к облегчению или уменьшению интенсивности проявления заболевания или нарушения (т. е. замедлению или остановке развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов) или облегчению или уменьшению интенсивности проявления по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированного с заболеванием или нарушением, включая те, которые могут не быть ощутимыми для пациента.

Используемый в данном документе термин "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или задержке начала проявления или прогрессирования заболевания или нарушения.

Как используется в данном документе, субъект "нуждается в" лечении, если в результате такого лечения такой субъект получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или с точки зрения качества его жизни.

Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это иным образом явно не противоречит контексту. Использование всех без исключения примеров или вводных слов перед примерами (например, "такой как"), приведенных в данном документе, предназначено только для лучшего объяснения настоящего изобретения и не налагает ограничения на объем настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Любой асимметрический атом (например, углерод или подобный) соединения(соединений) по настоящему изобретению может присутствовать в рацемической или энантимерно обогащенной форме, например, в (R)-, (S)- или (R, S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантимерным избытком, по меньшей мере 60% энантимерным избытком, по меньшей мере 70% энантимерным избытком, по меньшей мере 80% энантимерным избытком, по меньшей мере 90% энантимерным избытком, по меньшей мере 95% энантимерным избытком или по меньшей мере 99% энантимерным избытком в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, присутствовать в *цис*- (Z)- или *транс*- (E)-форме.

Соответственно, как используется в данном документе, соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по сути чистых геометрических (*цис*- или *транс*-) стереоизомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные в результате смеси стереоизомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий их составляющих на чистые или по сути чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы посредством известных способов, например, посредством разделения их диастереомерных солей, полученных с использованием оптически активных кислоты или основания, и выделения в свободном виде оптически активного кислого или основного соединения. В частности, основной фрагмент таким образом может быть использован для разделения соединений по

настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О, О'-*n*-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты также можно разделять с помощью хиральной хроматографии, например, высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с использованием хирального адсорбента.

СПОСОБ СИНТЕЗИРОВАНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ПО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с определением соединения формулы (I) с помощью путей, описанных в следующих схемах или примерах. Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это иным образом явно не противоречит контексту. Использование всех без исключения примеров или вводных слов перед примерами (например, "такой как"), приведенных в данном документе, предназначено только для лучшего объяснения настоящего изобретения и не налагает ограничения на объем настоящего изобретения, заявленного иным образом. В следующих общих способах R^1 , R^2 , R^3 , галоген и X определены ранее в вышеуказанных вариантах осуществления или ограничены обозначениями на схемах. Если не указано иное, то исходные материалы являются коммерчески доступными либо получены с помощью известных способов.

Схема реакции 1

Соединения по настоящему изобретению, описанные в данном документе, могут быть получены с помощью последовательности реакций, показанной на схеме 1 (ниже), в которой соответствующим образом замещенный бициклический пиррол-5-карбогидразид (M1) подвергают реакции с гидрохлоридной солью подходящего имидата (M2), где R представляет собой C_1 - C_4 алкил, с последующей циклизацией, индуцированной основанием, например, с использованием KOtBu, с получением триазинона (M3), который затем алкилируют с помощью подходящего галогенацетамида (**путь А**) и основания, например, Cs_2CO_3 или LiHMDS, с получением целевого соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли непосредственно либо алкилируют с помощью подходящего алкилгалогенацетата, где R представляет собой C_1 - C_4 алкил (**путь В**), и основания, например, Cs_2CO_3 , с получением сложного эфира (M4), который, как правило, расщепляется, например, в основных условиях, например, в водном LiOH в THF, с получением кислого промежуточного соединения (M5), с последующим амидированием с помощью R^3-NH_2 (где в случае, если R^3 имеет функциональную группу, такую как OH, NH_2 , CO_2H , такая группа необязательно является защищенной) с использованием стандартных условий сочетания, например, в присутствии HATU или EDC/HOBt и основания, например, основания Хюнига, необязательно с последующей дополнительной стадией удаления защитной группы с получением соединения формулы (I) или его

фармацевтически приемлемой соли.

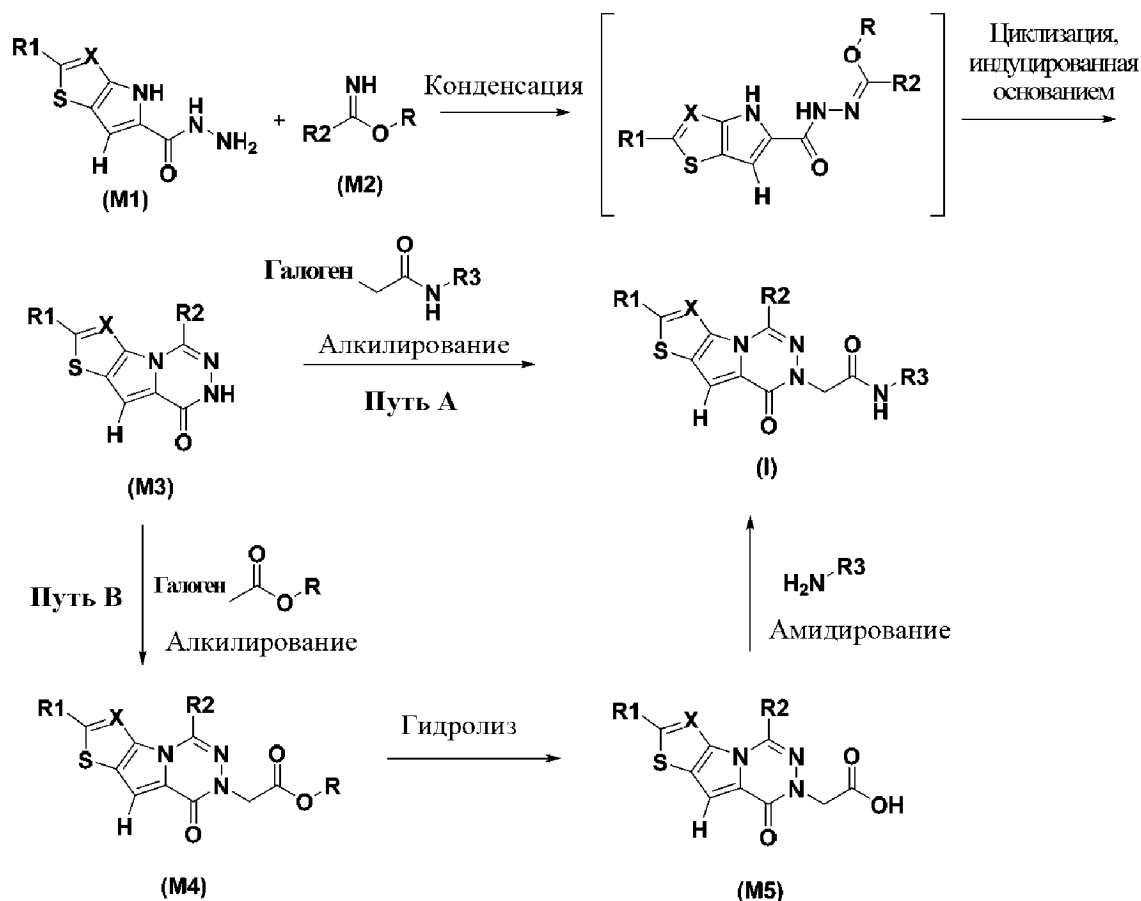


Схема 1

Схема реакции 2

В качестве альтернативы соединения по настоящему изобретению, описанные в данном документе, могут быть получены с помощью последовательности реакций, в которой соответствующим образом замещенный бициклический пиррол-5-карбогидразид (M6) подвергают реакции с гидрохлоридной солью подходящего имидата, где R представляет собой C₁-C₄алкил (M2), с последующей циклизацией, индуцированной основанием, например, с использованием KOtBu, с получением триазинона (M7), который также галогенируют (**путь А**), например, с помощью NCS, NBS в THF, с получением промежуточного соединения (M8), которое затем алкилируют с помощью подходящего галогенацетамида, где R представляет собой C₁-C₄алкил, и основания, например, Cs₂CO₃ или LiHMDS, с получением целевого соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли непосредственно. В качестве альтернативы (M7) алкилируют с помощью подходящего алкилгалогенацетата (**путь В**) и основания, например, Cs₂CO₃, с получением сложного эфира (M9), который галогенируют, например, с помощью NCS, с получением промежуточного соединения (M10), которое, как правило, расщепляется, например, в основных условиях, например, в водном LiOH в THF, с получением кислого промежуточного соединения (M11), с последующим амидированием с помощью R³-NH₂ (где в случае, если R³ имеет существенно важную группу, такую как OH, NH₂, CO₂H,

такая группа необязательно является защищенной) в стандартных условиях сочетания, например, в присутствии HATU или EDC/HOBt и основания, например, основания Хюнига, необязательно с последующей дополнительной стадией удаления защитной группы с получением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как показано на схеме 2 (ниже).

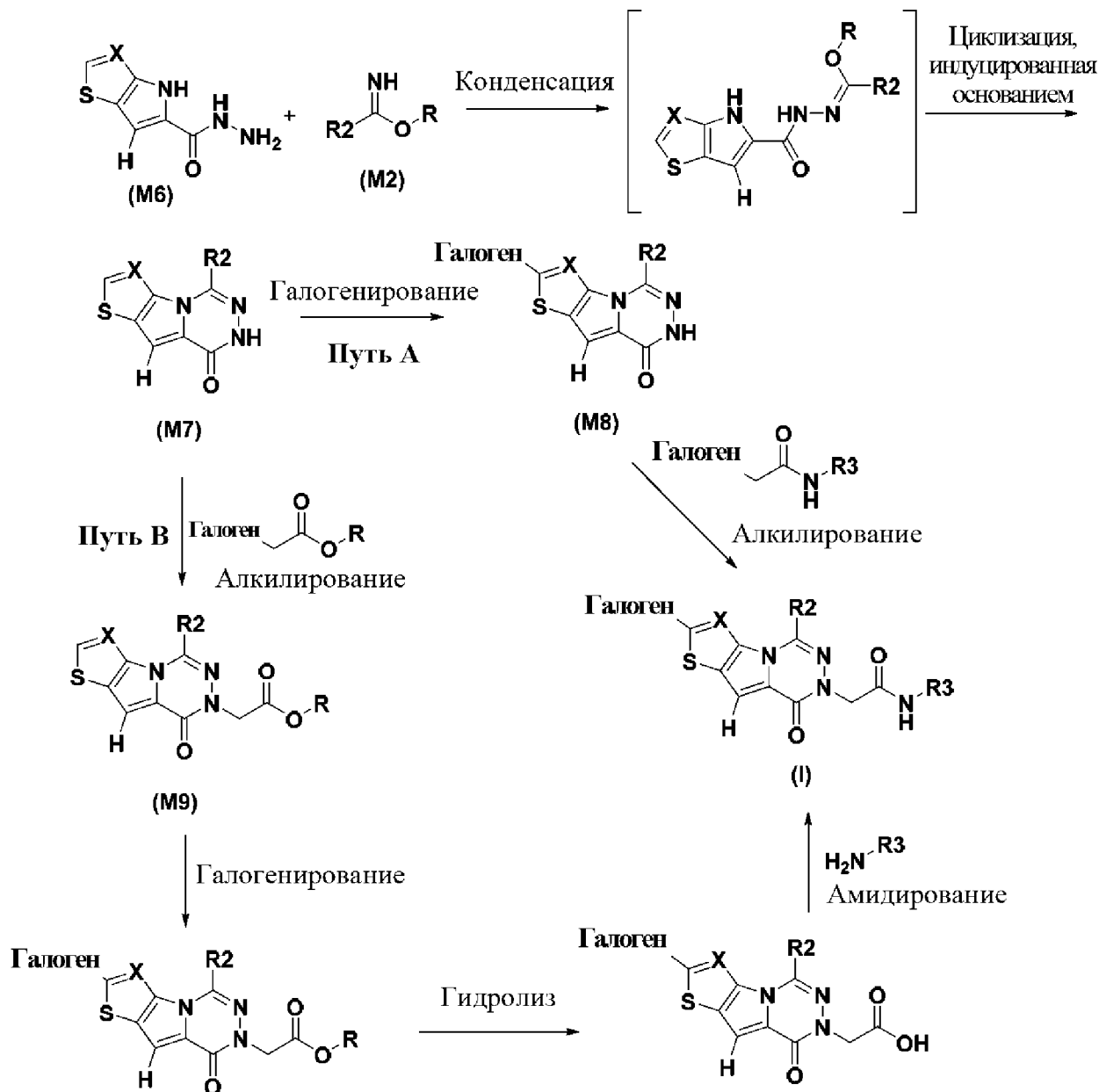


Схема 2

Схема реакции 3

В качестве альтернативы соединения по настоящему изобретению, где R² представляет собой -C(CH₃)₂OH, как определено в данном документе, могут быть получены с помощью последовательности реакций, в которой соответствующим образом замещенный бициклический пиррол-5-карбогидразид (M1) подвергают реакции с гидрохлоридной солью подходящего алкил-2-гидроксипропанимидата (M12), где R представляет собой C₁-C₄алкил (M12), с последующей циклизацией, индуцированной

основанием, например, с использованием KOtBu , с получением триазинона (M13), который окисляют, например, с помощью периодинана Десса-Мартина, с получением кетона (M14), который подвергают реакции присоединения типа Гриньяра, как правило, при содействии, например, производных лантаноидов, например, CeCl_3 или LaCl_3 , с получением промежуточного соединения (M15) с последующим алкилированием с помощью подходящего галогенацетата, где R представляет собой C_1 - C_4 алкил, и основания, например, Cs_2CO_3 или LiHMDS , с получением сложного эфира (M16), который гидролизуют (путь А), например, в основных условиях, например, в водном LiOH в THF, с получением кислого промежуточного соединения (M17) с последующим амидированием с помощью $\text{R}^3\text{-NH}_2$ (где в случае, если R^3 имеет существенно важную группу, такую как OH , NH_2 , CO_2H , такая группа необязательно является защищенной) с использованием стандартных условий сочетания, например, в присутствии HATU или EDC/HOBt и основания, например, основания Хюнига, необязательно с последующей дополнительной стадией удаления защитной группы с получением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или галогенируют (**путь В**), например, с помощью NCS или NBS, с получением промежуточного соединения (M18), которое, как правило, расщепляется, например, в основных условиях, например, в водном LiOH в THF, с получением кислого промежуточного соединения (M19) с последующим амидированием соответствующим образом защищенными аминами с использованием стандартных условий сочетания, например, в присутствии HATU или EDC/HOBt и основания, например, основания Хюнига, необязательно с последующей дополнительной стадией удаления защитной группы с получением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как показано на схеме 3 (ниже).

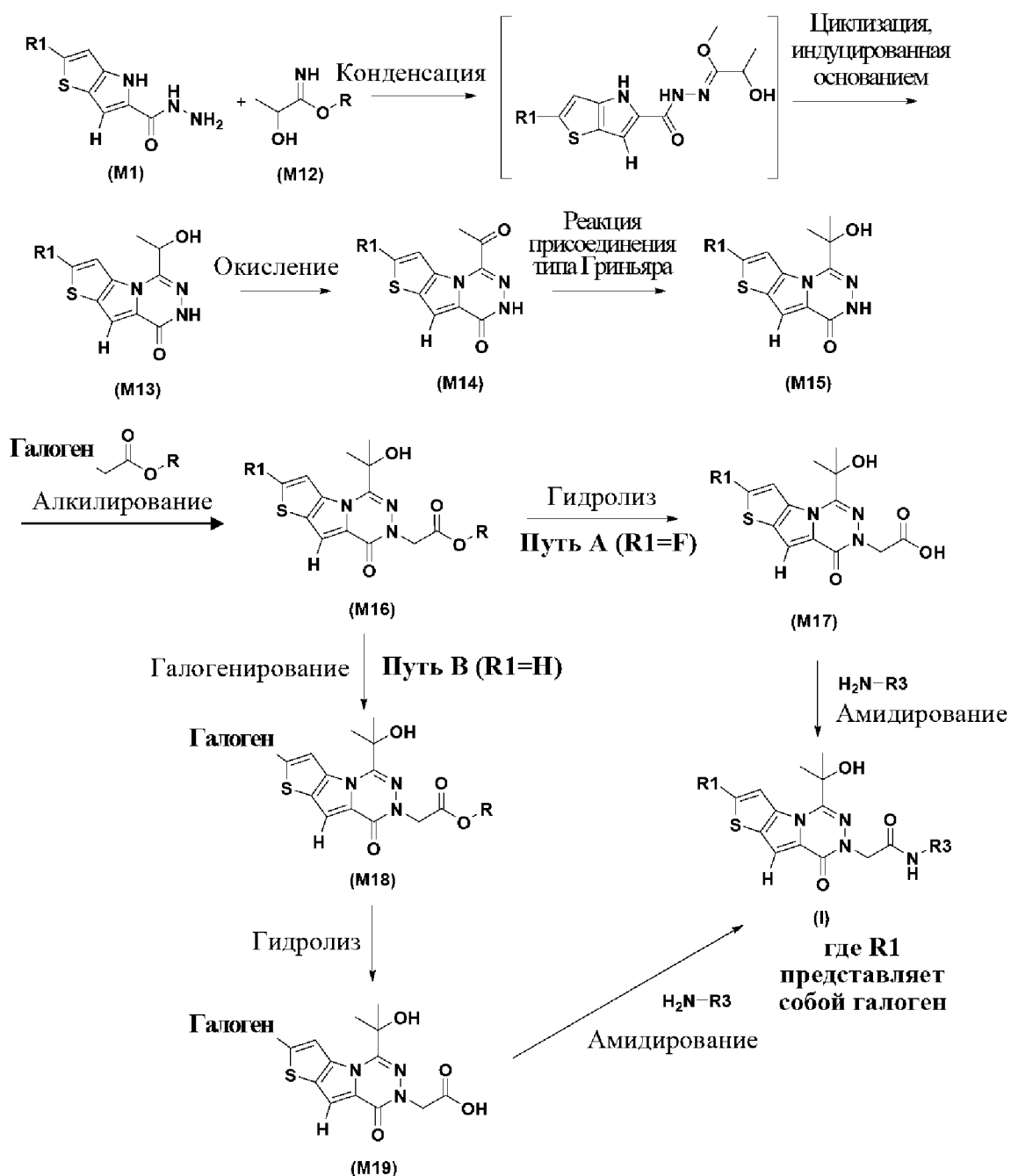


Схема 3

Схема реакции 4

Бициклические пиррол-5-карбогидразиды (M1), если они не являются коммерчески доступными, могут быть получены с помощью последовательности реакций, показанной на схеме 4 (ниже), в которой соответствующим образом замещенный альдегид (M20) подвергают реакции с алкил-2-азидоацетатом и основанием, например, NaOEt, с получением азидакрилата, где R представляет собой C₁-C₄алкил (M21), с последующей термической циклизацией с получением бицикла (M22), который превращается в желаемый гидразид (M1) посредством реакции с гидразидом.

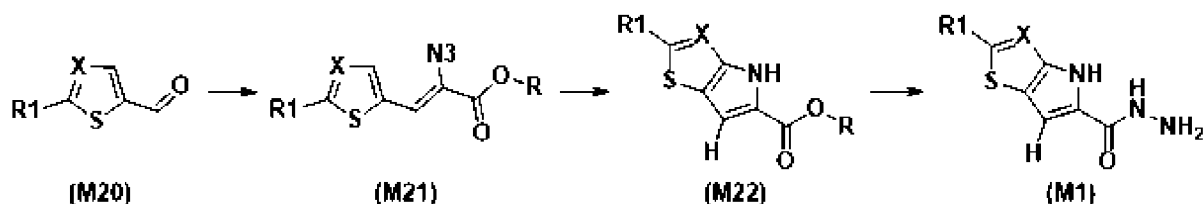
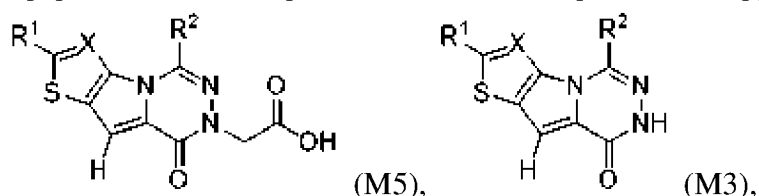


Схема 4

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, выбранным из группы, состоящей из:



где X, R¹ и R² определены в варианте осуществления 1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанного на схеме 1, схеме 2, схеме 3 или схеме 4 выше, при этом способ включает осуществление реакции соединения формулы (M3) с соединением формулы галоген-CH₂-C(O)NHR₃, где R₃ определен в данном документе, с получением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанного на схеме 1, схеме 2, схеме 3 или схеме 4 выше, при этом способ включает стадии:

- (i) получения соединения формулы (M3),
- (ii) осуществления реакции указанного соединения формулы (M3) с соединением формулы галоген-CH₂-C(O)NHR₃, где R₃ определен в данном документе, с получением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к альтернативному способу получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанного на схеме 1, схеме 2, схеме 3 или схеме 4 выше, при этом способ включает стадии:

- (i) осуществления реакции соединения формулы (M3) с соединением формулы галоген-CH₂-C(O)OR, где R представляет собой C₁-C₄алкил,
- (ii) расщепления сложноэфирной группы с получением соединения формулы (M5) или его фармацевтически приемлемой соли,
- (iii) осуществления реакции указанного соединения формулы (M5) с амидом формулы NH₂-R₃, где R₃ определен в данном документе, с получением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение формулы (M3) или его фармацевтически приемлемая соль необязательно получены перед осуществлением реакции.

Способы могут быть расширены для получения любого из соединений формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе. В зависимости от исходных материалов и выбранного пути, которые указаны на схеме 1, схеме 2, схеме 3 или схеме 4 выше, специалисту в данной области будет понятно как получить соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Определенные варианты или альтернативные способы описаны в данном документе ниже в экспериментальном разделе.

Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов по настоящему изобретению, в которых промежуточный продукт, получаемый на любой их стадии, применяют в качестве исходного материала и проводят остальные стадии, или в которых исходные материалы получают *in situ* в условиях реакции, или в которых компоненты реакционной смеси применяют в форме их солей или оптически чистого материала. Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут превращаться друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких как описанные в данном документе. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, путем инъекции, инфузии, трансдермального или местного введения) и ректальное введение. Местное введение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно изготавливать в твердой форме (включающей без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включающей без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть покрытыми пленочной оболочкой либо энтеросолюбильной оболочкой в соответствии со способами, известными из уровня техники. Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из:

а) разбавителей, например, с лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;

б) смазывающих веществ, например, с диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; для таблеток также

с) связывающих веществ, например, с алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, натрий-карбоксиметилцеллюлозой и/или поливинилпирролидоном; при необходимости

д) разрыхлителей, например, с крахмалами, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и

е) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Существует доказательство роли NLRP3-индуцированных IL-1 и IL-18 в воспалительных ответах, возникающих в связи с множеством различных нарушений или в их результате (Menu et al., *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, 166, 1-15; Strowig et al., *Nature*, 2012, 481, 278-286). Было обнаружено, что мутации NLRP3 отвечают за группу редких аутовоспалительных заболеваний, известных как CAPS (Ozaki et al., *J. Inflammation Research*, 2015, 8, 15-27; Schroder et al., *Cell*, 2010, 140: 821-832; Menu et al., *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, 166, 1-15). CAPS представляет собой группу наследственных заболеваний, характеризующихся возвратной лихорадкой и воспалением, и состоит из трех аутовоспалительных нарушений, которые образуют клинический континуум. Этими заболеваниями, в порядке увеличения степени тяжести, являются семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэльса (MWS) и хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA; также называемый мультисистемным воспалительным заболеванием неонатального возраста, NOMID), и было показано, что все они обусловлены мутациями приобретения функции в гене NLRP3, что приводит к увеличению секреции IL-1-бета. Также было установлено, что NLRP3 вовлечен во множество аутовоспалительных заболеваний, в том числе пиогенный артрит, гангренозную пиодермию и акне (PAPA), синдром Свита, хронический небактериальный остеомиелит (CNO) и обыкновенное акне (Cook et al., *Eur. J. Immunol.*, 2010, 40, 595-653).

Было показано, что NLRP3 вовлечен во множество аутоиммунных заболеваний, в том числе, в частности, рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа (T1D), псориаз, ревматоидный артрит (RA), болезнь Бехчета, синдром Шницлера, синдром активации макрофагов (Braddock et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2004, 3, 1-10; Inoue et al., *Immunology*, 2013, 139, 11-18; Coll et al., *Nat. Med.* 2015, 21(3), 248-55; Scott et al., *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016, 34(1), 88-93), системную красную волчанку и ее осложнения, такие как волчаночный нефрит (Lu et al., *J. Immunol.*, 2017, 198(3), 1119-29) и системный склероз (Artlett et al., *Arthritis Rheum.* 2011, 63(11), 3563-74). Также было показано, что NLRP3 играет роль в ряде заболеваний легких, в том числе при хроническом обструктивном заболевании легких (COPD), астме (включая стероидорезистентную астму), асбестозе и силикозе (De Nardo et al., *Am. J. Pathol.*, 2014, 184: 42-54; Kim et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017, 196(3), 283-97). Также было выдвинуто предположение, что NLRP3 играет роль во множестве состояний центральной нервной системы, в том числе при рассеянном склерозе (MS), болезни Паркинсона (PD), болезни Альцгеймера (AD), деменции, болезни Хантингтона, церебральной малярии, повреждении головного мозга вследствие пневмококкового менингита (Walsh et al., *Nature Reviews*, 2014, 15, 84-97; и Dempsey et al., *Brain. Behav. Immun.* 2017, 61, 306-16), внутричерепных аневризмах (Zhang et al., *J. Stroke*

and Cerebrovascular Dis., 2015, 24, 5, 972-9) и травматическом повреждении головного мозга (Ismael et al., J. Neurotrauma., 2018, 35(11), 1294-1303). Также было показано, что активность NLRP3 вовлечена в различные метаболические заболевания, в том числе сахарный диабет 2 типа (T2D) и его органоспецифические осложнения, атеросклероз, ожирение, подагру, псевдоподагру, метаболический синдром (Wen et al., Nature Immunology, 2012, 13, 352-357; Duewell et al., Nature, 2010, 464, 1357-1361; Strowig et al., Nature, 2014, 481, 278-286) и неалкогольный стеатогепатит (Mridha et al., J. Hepatol. 2017, 66(5), 1037-46). Также было выдвинуто предположение о роли NLRP3 посредством IL-1-бета в атеросклерозе, инфаркте миокарда (van Hout et al., Eur. Heart J. 2017, 38(11), 828-36), сердечной недостаточности (Sano et al., J. Am. Coll. Cardiol. 2018, 71(8), 875-66), аневризме и расслоении аорты (Wu et al., Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 2017, 37(4), 694-706) и других сердечно-сосудистых событиях (Ridker et al., N. Engl. J. Med., 2017, 377(12), 1119-31).

Другие заболевания, в которые, как было показано, вовлечен NLRP3, включают глазные заболевания, такие как влажная и сухая формы возрастной макулярной дегенерации (Doyle et al., Nature Medicine, 2012, 18, 791-798; Tarallo et al., Cell 2012, 149(4), 847-59), диабетическая ретинопатия (Loukovaara et al., Acta Ophthalmol., 2017, 95(8), 803-8), неинфекционный увеит и поражение зрительного нерва (Puyang et al., Sci. Rep. 2016, 6, 20998); заболевания печени, в том числе неалкогольный стеатогепатит (NASH) и острый алкогольный гепатит (Henaar-Meijja et al., Nature, 2012, 482, 179-185); воспалительные реакции в легких и коже (Primiano et al., J. Immunol. 2016, 197(6), 2421-33), в том числе контактную гиперчувствительность (такую как буллезный пемфигоид (Fang et al., J Dermatol Sci. 2016, 83(2), 116-23)), атопический дерматит (Niebuhr et al., Allergy, 2014, 69(8), 1058-67), гнойный гидраденит (Alikhan et al., J. Am. Acad. Dermatol., 2009, 60(4), 539-61) и саркоидоз (Jager et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2015, 191, A5816); воспалительные реакции в суставах (Braddock et al., Nat. Rev. Drug Disc, 2004, 3, 1-10); боковой амиотрофический склероз (Gugliandolo et al., Int. J. Mol. Sci., 2018, 19(7), E1992); муковисцидоз (Iannitti et al., Nat. Commun., 2016, 7, 10791); инсульт (Walsh et al., Nature Reviews, 2014, 15, 84-97); хроническое заболевание почек (Granata et al., PLoS One 2015, 10(3), e0122272); а также воспалительные заболевания кишечника, в том числе неспецифический язвенный колит и болезнь Крона (Braddock et al., Nat. Rev. Drug Disc, 2004, 3, 1-10; Neudecker et al., J. Exp. Med. 2017, 214(6), 1737-52; Lazaridis et al., Dig. Dis. Sci. 2017, 62(9), 2348-56). Было обнаружено, что инфламасома NLRP3 активируется в ответ на окислительный стресс. Также было показано, что NLRP3 вовлечен в воспалительную гипералгезию (Dolunay et al., Inflammation, 2017, 40, 366-86).

Было показано, что при активации инфламасомы NLRP3 усиливаются некоторые патогенные инфекции, такие как грипп и лейшманиоз (Tate et al., Sci Rep., 2016, 10(6), 27912-20; Novias et al., PLOS Pathogens 2017, 13(2), e1006196).

NLRP3 также вовлечен в патогенез многих форм рака (Menu et al., Clinical and Experimental Immunology, 2011, 166, 1-15). Например, в нескольких предыдущих

исследованиях было выдвинуто предположение о роли IL-1-бета в инвазивности, росте и метастазировании раковых опухолей и было показано, что при ингибировании IL-1-бета с помощью канакиумаба снижается частота возникновения рака легкого и общая смертность от рака в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании (Ridker et al., *Lancet.*, 2017, 390(10105), 1833-42). Также было показано, что при ингибировании инфламмасы NLRP3 или IL-1-бета ингибируется пролиферация и миграция раковых клеток легкого *in vitro* (Wang et al., *Oncol Rep.*, 2016, 35(4), 2053-64). Было выдвинуто предположение о роли инфламмасы NLRP3 в формах миелодиспластического синдрома, миелофиброзе и других миелопролиферативных новообразованиях и остром миелоидном лейкозе (AML) (Basiorka et al., *Blood*, 2016, 128(25), 2960-75), а также в канцерогенезе различных других форм рака, в том числе глиомы (Li et al., *Am. J. Cancer Res.* 2015, 5(1), 442-9), опухолей, индуцированных воспалением (Allen et al., *J. Exp. Med.* 2010, 207(5), 1045-56; Hu et al., *PNAS.*, 2010, 107(50), 21635-40), множественной миеломы (Li et al., *Hematology*, 2016 21(3), 144-51) и плоскоклеточной карциномы головы и шеи (Huang et al., *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2017, 36(1), 116). Также было показано, что активация инфламмасы NLRP3 опосредует химиорезистентность опухолевых клеток к 5-фторурацилу (Feng et al., *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2017, 36(1), 81), а активация инфламмасы NLRP3 в периферических нервах способствует нейропатической боли, индуцированной химиотерапией (Jia et al., *Mol. Pain.*, 2017, 13, 1-11). Также было показано, что NLRP3 требуется для эффективного контроля вирусов, бактерий и грибов.

Активация NLRP3 приводит к пироптозу клетки, и данный признак играет важную роль в проявлении клинического заболевания (Yan-gang et al., *Cell Death and Disease*, 2017, 8(2), 2579; Alexander et al., *Hepatology*, 2014, 59(3), 898-910; Baldwin et al., *J. Med. Chem.*, 2016, 59(5), 1691-1710; Ozaki et al., *J. Inflammation Research*, 2015, 8, 15-27; Zhen et al., *Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2014, 1(2), 60-65; Mattia et al., *J. Med. Chem.*, 2014, 57(24), 10366-82; Satoh et al., *Cell Death and Disease*, 2013, 4, 644). Таким образом, предполагается, что ингибиторы NLRP3 будут блокировать пироптоз, а также высвобождение провоспалительных цитокинов (например, IL-1-бета) из клетки.

Соединения любой из формул (I)-(III), или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, или соединение в соответствии с любым из иллюстративных примеров (например, от примера 001 до примера 134, раскрытых в данном документе) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, например, свойства ингибирования NLRP3 в сигнальном пути инфламмасы NLRP3, например, показанные с помощью тестов *in vitro*, приведенных в следующих разделах, и, следовательно, показаны для терапии или для применения в качестве химических веществ для исследований, например, в качестве фармакологически активных соединений.

Соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении показания, выбранного из заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасами,

иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, заболеваний, нарушений или состояний, при которых передача сигнала, опосредованная NLRP3, способствует патологическому процессу, и/или симптомам, и/или прогрессированию, и которые могут быть восприимчивыми к ингибированию NLRP3, и которые можно лечить или предупреждать в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23 или с помощью соединения в соответствии с любым из иллюстративных примеров (например, от примера 001 до примера 134, раскрытых в данном документе), по настоящему изобретению, включающих следующее.

I. Воспаление, в том числе воспаление, возникающее в результате воспалительного нарушения, например, аутовоспалительного заболевания, воспаление, возникающее в качестве симптома невоспалительного нарушения, воспаление, возникающее в результате инфекции, или воспаление вследствие травмы, повреждения или аутоиммунной реакции. Примеры воспаления, которое можно лечить или предупреждать, включают воспалительные ответы, возникающие в связи со следующим или в результате следующего:

(a) кожное состояние, такое как контактная гиперчувствительность, буллезный пемфигоид, солнечный ожог, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, себорейный дерматит, красный плоский лишай, склеродермия, пемфигус, буллезный эпидермолиз, крапивница, формы эритемы или алопеция;

(b) суставное состояние, такое как остеоартрит, системный ювенильный идиопатический артрит, болезнь Стилла, развившаяся у взрослых, рецидивирующий полихондрит, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, микрокристаллическая артропатия (например, псевдоподагра, подагра) или серонегативная спондилоартропатия (например, анкилозирующий спондилоартрит, псориазический артрит или болезнь Рейтера);

(c) мышечное состояние, такое как полимиозит или тяжелая миастения;

(d) состояние желудочно-кишечного тракта, такое как воспалительное заболевание кишечника (в том числе болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), язва желудка, целиакия, проктит, панкреатит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, антифосфолипидный синдром или пищевая аллергия, которое могут характеризоваться эффектами в отдалении от кишечника (например, мигренью, ринитом или экземой);

(e) состояние дыхательной системы, такое как хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астма (в том числе бронхиальная, аллергическая, эндогенная, экзогенная или пылевая астма и, в частности, хроническая или застарелая астма, такая как поздняя астма и гиперчувствительность дыхательных путей), бронхит, ринит (в том числе острый ринит, аллергический ринит, атрофический ринит, хронический ринит, хронический ринит с образованием казеозных масс, гипертрофический ринит, гнойный ринит, сухой ринит, медикаментозный ринит, мембранозный ринит, сезонный ринит,

например, сенная лихорадка, и вазомоторный ринит), синусит, идиопатический легочный фиброз (IPF), саркоидоз, "легкое фермера", силикоз, асбестоз, респираторный дистресс-синдром взрослых, гиперчувствительный пневмонит или идиопатическая интерстициальная пневмония;

(f) сосудистое состояние, такое как атеросклероз, болезнь Бехчета, васкулит или гранулематоз Вегенера;

(g) иммунопатологическое состояние, например, аутоиммунное состояние, такое как системная красная волчанка (SLE), синдром Шегрена, системный склероз, тиреоидит Хашимото, сахарный диабет I типа, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура или болезнь Грейвса;

(h) глазное состояние, такое как увеит, аллергический конъюнктивит или весенний конъюнктивит;

(i) нервное состояние, такое как рассеянный склероз или энцефаломиелит;

(j) инфекционное или связанное с инфекцией состояние, такое как синдром приобретенного иммунодефицита (AIDS), острая или хроническая бактериальная инфекция, острая или хроническая паразитарная инфекция, острая или хроническая вирусная инфекция, острая или хроническая грибковая инфекция, менингит, гепатит (A, B или C или другой вирусный гепатит), перитонит, пневмония, эпиглоттит, малярия, геморрагическая лихорадка денге, лейшманиоз, стрептококковый миозит, инфекция, вызываемая *Mycobacterium tuberculosis*, инфекция, вызываемая комплексом *Mycobacterium avium-intracellulare*, пневмония, вызываемая *Pneumocystis carinii*, орхит/эпидидимит, легионеллез, болезнь Лайма, инфекция, вызываемая вирусом гриппа A, инфекция, вызываемая вирусом Эпштейна-Барр, вирусный энцефалит/асептический менингит или воспалительное заболевание тазовых органов;

(k) почечное состояние, такое как мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, нефротический синдром, нефрит, гломерулярный нефрит, острая почечная недостаточность, уремия или нефритический синдром;

(l) лимфатическое состояние, такое как болезнь Кастлемана;

(m) состояние иммунной системы или состояние, в которое вовлечена иммунная система, такое как гипер-IgE-синдром, лепроматозная проказа, семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или реакция "трансплантат против хозяина";

(n) печеночное состояние, такое как хронический активный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), алкогольная жировая болезнь печени (AFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH) или первичный билиарный цирроз;

(o) рак, в том числе формы рака, перечисленные в данном документе ниже;

(p) ожог, рана, травма, кровоизлияние или инсульт;

(q) воздействие излучения; и/или

(r) ожирение; и/или

(s) боль, такая как воспалительная гипералгезия;

II. Воспалительное заболевание, в том числе воспаление, возникающее в результате воспалительного нарушения, например, аутовоспалительное заболевание, такое как формы криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS), синдром Макла-Уэльса (MWS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), семейная средиземноморская лихорадка (FMF), мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), синдром Маджид, синдром пиогенного артрита, гангренозной пиодермии и акне (PAPA), болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (AOSD), гаплонедостаточность по A20 (HA20), детский гранулематозный артрит (PGA), PLCG2-ассоциированный дефицит антител с иммунной дисрегуляцией (PLAID), аутовоспаление и PLCG2-ассоциированный дефицит антител с иммунной дисрегуляцией (APLAID) или сидеробластная анемия с В-клеточным иммунодефицитом, эпизодами периодической лихорадки и задержкой в развитии (SIFD);

III. Иммунопатологические заболевания, например, аутоиммунные заболевания, такие как острый рассеянный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, анкилозирующий спондилоартрит, синдром антифосфолипидных антител (APS), антисинтеазный синдром, апластическая анемия, аутоиммунный адреналит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунная полигландулярная недостаточность, аутоиммунный тиреоидит, целиакия, болезнь Крона, сахарный диабет 1 типа (T1D), синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (GBS), болезнь Хашимото, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Кавасаки, эритематозная волчанка, включая системную красную волчанку (SLE), рассеянный склероз (MS), включая первично-прогрессирующий рассеянный склероз (PPMS), вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (SPMS) и рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (RRMS), тяжелая миастения, опсо-миоклональный синдром (OMS), неврит зрительного нерва, атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита, пемфигус, злокачественная анемия, полиартрит, первичный билиарный цирроз, ревматоидный артрит (RA), псориаз, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит или болезнь Стилла, рефрактерный подагрический артрит, синдром Рейтера, синдром Шегрена, системный склероз как системное нарушение со стороны соединительной ткани, артериит Такаясу, височный артериит, аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами, гранулематоз Вегенера, общая алопеция, болезнь Бехчета, болезнь Шагаса, дизавтономия, эндометриоз, гнойный гидраденит (HS), интерстициальный цистит, нейромиотония, псориаз, саркоидоз, склеродермия, неспецифический язвенный колит, синдром Шницлера, синдром активации макрофагов, синдром Блау, гигантоклеточный артериит, витилиго или вульводиния;

IV. Рак, в том числе рак легкого, почечноклеточная карцинома, немелкоклеточная карцинома легкого (NSCLC), гистиоцитоз из клеток Лангерганса (LCH), миелопролиферативные новообразования (MPN), рак поджелудочной железы, рак желудка, миелодиспластический синдром (MDS), лейкоз, включая острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) и острый миелоидный лейкоз (AML), промиелоцитарный лейкоз (APML или APL), рак надпочечника, рак анального канала, базальноклеточный и

плоскоклеточный рак кожи, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, опухоли головного мозга и спинного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), колоректальный рак, рак эндометрия, рак пищевода, опухоли семейства саркомы Юинга, рак глаза, рак желчного пузыря, карциноидные опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), гестационная трофобластическая болезнь, глиома, болезнь Ходжкина, саркома Капоши, рак почки, рак гортани и гипоглоточный рак, рак печени, карциноидная опухоль легкого, лимфома, включая кожную Т-клеточную лимфому, злокачественная мезотелиома, меланомный рак кожи, рак кожи из клеток Меркеля, множественная миелома, рак полости носа и придаточных пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого, рак полости рта и ротоглотки, остеосаркома, рак яичника, рак полового члена, опухоли гипофиза, рак предстательной железы, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, рак желудка, рак яичка, рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, включая анапластический рак щитовидной железы, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемия Вальденстрема и опухоль Вильмса;

V. Инфекции, в том числе вирусные инфекции (например, вызываемые вирусом гриппа, вирусом иммунодефицита человека (HIV), альфавирусом (таким как вирус чикунгуньи и вирус лихорадки реки Росс), флавивирусами (такими как вирус лихорадки денге и вирус Зика), вирусами герпеса (такими как вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус ветряной оспы и KSHV), поксвирусами (такими как вирус осповакцины (модифицированный вирус осповакцины Анкара) и вирус миксомы), аденовирусами (таким как аденовирус 5 типа) или папилломавирусом), бактериальные инфекции (например, вызываемые *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Shigella dysenteriae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Rickettsia rickettsii*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Borrelia burgdorferi* или *Yersinia pestis*), грибковые инфекции (например, вызываемые видами *Candida* или *Aspergillus*), протозойные инфекции (например, вызванные *Plasmodium*, *Babesia*, *Giardia*, *Entamoeba*, *Leishmania* или видами *Trypanosoma*), гельминтные инфекции (например, вызываемые шистосомами, круглыми червями, ленточными червями или сосальщиками) и прионные инфекции;

VI. Заболевания центральной нервной системы, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, деменция, болезнь двигательного нейрона, болезнь Хантингтона,

церебральная малярия, повреждение головного мозга вследствие пневмококкового менингита, внутричерепные аневризмы, травматическое повреждение головного мозга, рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз;

VII. Метаболические заболевания, такие как сахарный диабет 2 типа (T2D), атеросклероз, ожирение, подагра и псевдоподагра;

VIII. Сердечно-сосудистые заболевания, такие как гипертензия, ишемия, реперфузионное повреждение, включая ишемически-реперфузионное повреждение после МИ, инсульт, включая ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, включая рецидивирующий инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, включая застойную сердечную недостаточность и сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, эмболия, аневризмы, включая аневризму брюшной аорты, снижение сердечно-сосудистого риска (CvRR) и перикардит, включая синдром Дресслера;

IX. Респираторные заболевания, в том числе хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астма, такая как аллергическая астма и стероидорезистентная астма, асбестоз, силикоз, воспаление, индуцированное наночастицами, муковисцидоз и идиопатический легочный фиброз;

X. Заболевания печени, в том числе неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH), включая стадии F3 и F4 выраженного фиброза, алкогольная жировая болезнь печени (AFLD) и алкогольный стеатогепатит (ASH);

XI. Заболевания почек, в том числе острое заболевание почек, гипероксалурия, хроническое заболевание почек, оксалатная нефропатия, нефрокальциноз, гломерулонефрит и диабетическая нефропатия;

XII. Заболевания глаз, в том числе заболевания глазного эпителия, возрастная макулярная дегенерация (AMD) (сухая и влажная формы), увеит, инфекция роговицы, диабетическая ретинопатия, поражение зрительного нерва, сухость глаз и глаукома;

XIII. Заболевания кожи, в том числе дерматит, такой как контактный дерматит и атопический дерматит, контактная гиперчувствительность, солнечный ожог, повреждения кожи, гнойный гидраденит (HS), другие заболевания кожи, вызывающие образование кисты, и шаровидные угри;

XIV. Лимфатические состояния, такие как лимфангит и болезнь Кастлемана;

XV. Психические расстройства, такие как депрессия и психологический стресс;

XVI. Реакция "трансплантат против хозяина";

XVII. Заболевания костей, в том числе остеопороз, остеопетроз;

XVIII. Заболевание крови, в том числе серповидно-клеточная анемия;

XIX. Аллодиния, в том числе механическая аллодиния; и

XX. Любое заболевание, при котором было определено, что индивидуум является носителем герминативной или соматической немолчащей мутации в NLRP3.

Более конкретно, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы

в лечении показания, выбранного из заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, это относится к формам аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарному диабету I типа/II типа и связанным с ним осложнениям (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагре, псевдоподагре (хондрокальцинозу), хроническому заболеванию печени, NASH, нарушениям, связанным с нейровоспалением (например, рассеянному склерозу, инфекции головного мозга, острому повреждению, нейродегенеративным заболеваниям, болезни Альцгеймера), атеросклерозу и сердечно-сосудистому риску (например, снижению сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойному гидрадениту, заживлению ран и образованию шрамов, а также раку (например, раку ободочной кишки, раку легкого, миелопролиферативным новообразованиям, формам лейкоза, формам миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброзу).

В частности, соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемая соль могут быть применимы в лечении заболевания или нарушения, предпочтительно выбранного из форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH,

нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). Таким образом, в дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусматривается применение соединения формулы (I), (II) или (III), или соединения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j), или соединения в соответствии с любым из иллюстративных примеров (например, от примера 001 до примера 134, раскрытых в данном документе), или его фармацевтически приемлемой соли в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия выбрана из терапии заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством ингибирования инфламмосомы NLRP3. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмосомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, это относится к формам аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарному диабету I типа/II

типа и связанным с ним осложнениям (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагре, псевдоподагре (хондрокальцинозу), хроническому заболеванию печени, NASH, нарушениям, связанным с нейровоспалением (например, рассеянному склерозу, инфекции головного мозга, острому повреждению, нейродегенеративным заболеваниям, болезни Альцгеймера), атеросклерозу и сердечно-сосудистому риску (например, снижению сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойному гидрадениту, заживлению ран и образованию шрамов, а также раку (например, раку ободочной кишки, раку легкого, миелопролиферативным новообразованиям, формам лейкоза, формам миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброзу).

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта в настоящем изобретении предусмотрены соединение любой из формул (I)-(III), или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j), или соединение в соответствии с любым из иллюстративных примеров (например, от примера 001 до примера 134, раскрытых в данном документе), или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия выбрана из терапии заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством ингибирования инфламмосомы NLRP3. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмосомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных

новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, это относится к формам аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарному диабету I типа/II типа и связанным с ним осложнениям (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагре, псевдоподагре (хондрокальцинозу), хроническому заболеванию печени, NASH, нарушениям, связанным с нейровоспалением (например, рассеянному склерозу, инфекции головного мозга, острому повреждению, нейродегенеративным заболеваниям, болезни Альцгеймера), атеросклерозу и сердечно-сосудистому риску (например, снижению сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойному гидрадениту, заживлению ран и образованию шрамов, а также раку (например, раку ободочной кишки, раку легкого, миелопролиферативным новообразованиям, формам лейкоза, формам миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброзу).

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболевания, лечение которого осуществляется посредством ингибирования NLRP3, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения любой из формул (I)-(III), или соединения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j), или соединения в соответствии с любым из иллюстративных примеров (например, от примера 001 до примера 134, раскрытых в данном документе), или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы,

саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, это относится к формам аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарному диабету I типа/II типа и связанным с ним осложнениям (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагре, псевдоподагре (хондрокальцинозу), хроническому заболеванию печени, NASH, нарушениям, связанным с нейровоспалением (например, рассеянному склерозу, инфекции головного мозга, острому повреждению, нейродегенеративным заболеваниям, болезни Альцгеймера), атеросклерозу и сердечно-сосудистому риску (например, снижению сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойному гидрадениту, заживлению ран и образованию шрамов, а также раку (например, раку ободочной кишки, раку легкого, миелопролиферативным новообразованиям, формам лейкоза, формам миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброзу).

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта в настоящем изобретении предусматривается применение соединения любой из формул (I)-(III), или соединения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j), или соединения в соответствии с любым из иллюстративных примеров (например, от примера 001 до примера 134, раскрытых в данном документе), или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата. В дополнительном варианте осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения заболевания, лечение которого осуществляется посредством ингибирования инфламасомы NLRP3. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например,

снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, это относится к формам аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарному диабету I типа/II типа и связанным с ним осложнениям (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагре, псевдоподагре (хондрокальцинозу), хроническому заболеванию печени, NASH, нарушениям, связанным с нейровоспалением (например, рассеянному склерозу, инфекции головного мозга, острому повреждению, нейродегенеративным заболеваниям, болезни Альцгеймера), атеросклерозу и сердечно-сосудистому риску (например, снижению сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойному гидрадениту, заживлению ран и образованию шрамов, а также раку (например, раку ободочной кишки, раку легкого, миелопролиферативным новообразованиям, формам лейкоза, формам миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброзу).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается 2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиримидин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмосомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических

артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH, нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается (R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи

(например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH, нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы,

саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH, нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается (R)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с

раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH, нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с

раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH, нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-циклобутилпиперидин-3-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных

новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH, нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается 2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS),

миелофиброза). В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH, нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается 2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть

применимы в лечении форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH, нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается N-((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например,

CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH, нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается (1r,4r)-4-(2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из вышеупомянутого списка соответствующих заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), серповидно-клеточной анемии, системной красной волчанки (SLE), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза). В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, CAPS), серповидно-клеточной анемии, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним

осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипероксалурии, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), хронического заболевания печени, NASH, нарушений, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), атеросклероза и сердечно-сосудистого риска (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии), гнойного гидраденита, заживления ран и образования шрамов, а также рака (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть предусмотрена в однократной дозировке, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(активных) ингредиента(ингредиентов) для субъекта весом приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или приблизительно 1-250 мг, или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 1-100 мг, или приблизительно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста и индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляется, или их тяжести. Лечащий врач, клиницист или ветеринар средней квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предупреждения, лечения или ингибирования прогрессирования нарушения или заболевания.

Вышеупомянутые параметры дозировки являются очевидными в тестах *in vitro* и *in vivo* с использованием преимущественно млекопитающих, например, мышей, крыс, собак, нечеловекообразных обезьян, или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в форме растворов, например, водных растворов, и *in vivo* энтерально либо парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. Дозировка *in vitro* может находиться в диапазоне концентраций от приблизительно 10^{-3} моль/л до 10^{-9} моль/л. Терапевтически эффективное количество *in vivo* в зависимости от пути введения может находиться в диапазоне приблизительно 0,1-500 мг/кг или приблизительно 1-100 мг/кг.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРОДУКТ И КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

"Комбинация" относится к фиксированной комбинации в одной единичной лекарственной форме либо к комбинированному введению, где соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации (например, другое лекарственное средство, которое поясняется ниже, также называемое "терапевтическим средством" или "совместно применяемым средством") могут вводиться независимо в одно и то же время или по отдельности через промежутки времени, особенно в случае, если данные промежутки времени обеспечивают возможность проявления партнерами по комбинации кооперативного, например, синергического, эффекта. Отдельные компоненты могут быть

упакованы в набор или предоставлены по отдельности. Один или оба компонента (например, порошки или жидкости) могут быть восстановлены или разбавлены до необходимой дозы перед введением. Термины "совместное введение" или "комбинированное введение" или им подобные, используемые в данном документе, подразумеваются как охватывающие введение выбранного партнера по комбинации одному субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту), и предполагают включение режимов лечения, в которых средства не обязательно вводят одним и тем же путем введения или в одно и то же время. Термин "фармацевтическая комбинация", используемый в данном документе, означает продукт, полученный в результате смешивания или комбинирования более чем одного терапевтического средства, который включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации терапевтических средств. Используемый в данном документе термин "фармацевтическая комбинация" относится к фиксированной комбинации в одной единичной лекарственной форме либо нефиксированной комбинации или набору из частей для комбинированного введения, где два или более терапевтических средства можно вводить независимо в одно и то же время или по отдельности через промежутки времени, особенно в случае, если данные промежутки времени обеспечивают возможность проявления партнерами по комбинации кооперативного, например, синергического, эффекта. Термин "фиксированная комбинация" означает, что оба терапевтических средства, например, соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации, вводятся пациенту одновременно в форме единого объекта или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что оба терапевтических средства, например, соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации, вводятся пациенту в виде отдельных объектов одновременно, параллельно либо последовательно без конкретных временных пределов, при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применимо в отношении "коктейльной терапии", например, при введении трех или более терапевтических средств.

Термин "комбинированная терапия" относится к введению двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанного в настоящем изобретении. Такое введение охватывает совместное введение этих терапевтических средств по сути одновременно, как, например, в одной капсуле, имеющей фиксированное соотношение активных ингредиентов. В качестве альтернативы такое введение охватывает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (например, таблетках, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Порошки и/или жидкости могут быть восстановлены или разбавлены до необходимой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также охватывает применение каждого типа терапевтического средства последовательно примерно в одно и то же время либо в разное время. В любом случае режим лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении состояний или нарушений, описанных в данном документе.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами либо перед ними или после них. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно от других средств посредством того же или другого пути введения или же вместе с ними в одной фармацевтической композиции. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен продукт, содержащий соединение любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного NLRP3. Продукты, предусмотренные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение любой из формул (I)-(III) или его фармацевтически приемлемую соль и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) вместе в одной фармацевтической композиции, или соединение любой из формул (I)-(III) и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) в отдельной форме, например, в форме набора.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение любой из формул (I)-(III) или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j) или его фармацевтически приемлемую соль и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства). Фармацевтическая комбинация необязательно может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен набор, содержащий две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение любой из формул (I)-(III) или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, секционная бутылка или секционный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т. п.

Набор по настоящему изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например, для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. В целях содействия

соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или различными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в средство комбинированной терапии: (i) до передачи врачам комбинированного продукта (например, в случае с набором, содержащим соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под руководством врача) незадолго до введения; (iii) самими пациентами, например, во время последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Соответственно, в настоящем изобретении предусматривается применение соединения любой из формул (I)-(III) для лечения заболевания или состояния, опосредованного NLRP3, где лекарственный препарат получен для введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предусматривается применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного NLRP3, где лекарственный препарат вводится с соединением любой из формул (I)-(III) или соединением в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j) или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предусматривается соединение любой из формул (I)-(III) или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного NLRP3, где соединение формулы (I), (II) или (III) или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j) или его фармацевтически приемлемая соль получены для введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предусматривается другое терапевтическое средство для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного NLRP3, где другое терапевтическое средство получено для введения с соединением формул (I), (II) или (III) или соединением в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j) или его фармацевтически приемлемой солью. В настоящем изобретении также предусматривается соединение любой из формул (I)-(III) или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного NLRP3, где соединение формул (I), (II) или (III) или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с

любым из вариантов осуществления 1-14j) или его фармацевтически приемлемая соль вводится с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предусматривается другое терапевтическое средство для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного NLRP3, где другое терапевтическое средство вводится с соединением формулы (I), (II) или (III) или соединением в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j) или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предусматривается применение соединения любой из формул (I)-(III) или соединения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или состояния, опосредованного NLRP3, где пациент ранее (например, в период до 24 часов перед этим) подвергался лечению другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предусматривается применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного инфламмасомой NLRP3, где пациент ранее (например, в период до 24 часов перед этим) подвергался лечению соединением формул (I), (II) или (III) или соединением в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления (т. е. в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14j) или его фармацевтически приемлемой солью.

В одном варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой терапевтическое средство, применимое в лечении заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, раскрытых в данном документе.

В одном варианте осуществления другое терапевтическое средство, применимое в комбинированной терапии, выбрано из агонистов фарнезоидного X-рецептора (FXR); противостеатозных средств; противofiброзных средств; ингибиторов JAK; ингибиторов контрольных точек иммунного ответа; средств химиотерапии, лучевой терапии и хирургических процедур; средств терапии, снижающих уровни уратов; средств анаболической терапии и регенеративной терапии хрящевой ткани; средств блокады IL-17; ингибиторов системы комплемента; ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ингибиторов BTK); ингибиторов Toll-подобных рецепторов (ингибиторов TLR7/8); средств CAR-T-клеточной терапии; антигипертензивных средств; средств, снижающих уровень холестерина; ингибиторов лейкотриен-A4-гидролазы (LTAH4); ингибиторов SGLT2; β 2-агонистов; противовоспалительных средств; нестероидных противовоспалительных лекарственных средств ("NSAID"); лекарственных средств на основе ацетилсалициловой кислоты (ASA), в том числе аспирина; парацетамола; средств лечения методом регенеративной терапии; средств лечения муковисцидоза и средства лечения атеросклероза.

Подходящие ингибиторы лейкотриен-A4-гидролазы (LTA4H) для применения в

комбинации включают без ограничения соединения, раскрытые в WO2015/092740 (№ дела патентного поверенного PAT056044-WO-PCT).

Подходящие ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 (SGLT2) для применения в комбинации включают без ограничения соединения, раскрытые в US 8163704 (№ дела патентного поверенного PAT053854-WO-PCT), WO2011/048112, WO2011/048148 или в WO2010/128152.

Подходящие β 2-агонисты для применения в комбинации включают без ограничения арформотерол, бамбутерол, битолтерол, броксатерол, карбутерол, кленбутерол, допексамин, фенотерол, формотерол, гексопреналин, ибутерол, изоэтарин, изопреналин, левосальбутамол, мабутерол, мелуадрин, метапротеренол, ноломирол, орципреналин, пирбутерол, прокатерол, репротерол, ритодрин, римитерол, сальбутамол, сальмефамол, сальметерол, сибенадет, сотенерот, сульфонтерол, тербуталин, тиарамид, тулобутерол, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, моногидрат гидрохлорида (-)-2-[7(S)-[2(R)-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)этиламино]-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилокси]-N, N-диметилацетамида, кармотерол, QAB-149 и 5-[2-(5,6-диэтилиндан-2-иламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1H-хинолин-2-он, 4-гидрокси-7-[2-{[2-{[3-(2-фенилэтокси)пропил]сульфонил}этил]амино}этил]-2(3H)-бензотиазолон, 1-(1-фтор-4-гидроксифенил)-2-[4-(1-бензимидазолил)-2-метил-2-бутиламино]этанол, 1-[3-(4-метоксибензиламино)-4-гидроксифенил]-2-[4-(1-бензимидазолил)-2-метил-2-бутиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-N, N-диметиламинофенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-метоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-п-бутилоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-{4-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метил-2-бутиламино}этанол, 5-гидрокси-8-(1-гидрокси-2-изопропиламинобутил)-2H-1,4-бензоксазин-3-(4H)-он, 1-(4-амино-3-хлор-5-трифторметилфенил)-2-трет-бутиламиноэтанол, 1-(4-этоксикарбониламино-3-циано-5-фторфенил)-2-(трет-бутиламино)этанол и их комбинации, каждый из которых необязательно находится в форме рацемата, энантиомера, диастереомера или их смесей и также необязательно в форме фармакологически совместимой соли присоединения кислоты.

Подходящие средства регенеративной терапии хрящевой ткани для применения в комбинации включают без ограничения пептидомиметики ANGPTL3, раскрытые в WO2014/138687 (номер дела патентного поверенного PAT055625-WO-PCT), или активатор хондрогенеза, раскрытый в WO2015/175487 (номер дела патентного поверенного PAT055940-WO-PCT).

Подходящие ингибиторы контрольных точек иммунного ответа для применения в комбинации включают без ограничения ингибиторы PD1, ингибиторы LAG-3, ингибиторы TIM-3, ингибиторы PDL1. Подходящие ингибиторы PD1 включают без ограничения молекулу антитела, раскрытую в WO2015/112900. Подходящие ингибиторы

LAG-3 включают без ограничения молекулу антитела, раскрытую в WO2015/138920. Подходящие ингибиторы TIM-3 включают без ограничения молекулу антитела, раскрытую в WO2015/117002. Подходящие ингибиторы TIM-3 включают без ограничения молекулу антитела, раскрытую в WO2015/117002. Подходящие ингибиторы PDL1 включают без ограничения молекулу антитела, раскрытую в WO2016/061142.

Подходящие ингибиторы Toll-подобных рецепторов (ингибиторы TLR7/8) для применения в комбинации включают без ограничения соединение, раскрытое в WO2018/04081.

Подходящие агонисты FXR для применения в комбинации включают без ограничения обетихоловую кислоту (OCA), GS9674, элафибранор (GFT505), GW4064, UPF987, FXR-450, фексарамин, метилфолат, метилдезоксихолат, 5 β -холановую кислоту, 7 α ,12 α -диольное производное 5 β -холановой кислоты, NIS700, маршантин А, маршантин Е, MFA-1, INT767 (также называемый 6 α -этил-CDCA, раскрытый в WO2014/085474), MET409 (Metacrine), EDP-305 (Enanta), 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновую кислоту (также известную под названием тропифексор) или их фармацевтически приемлемую соль или соединение, раскрытое в WO2012/087519, или соединение, раскрытое в WO2015/069666.

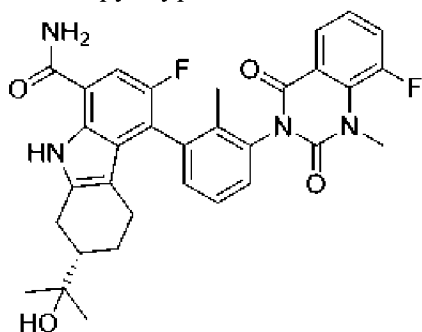
Подходящие ингибиторы JAK для применения в комбинации включают без ограничения руксолитиниб.

Подходящие NSAID для применения в комбинации включают без ограничения ацеклофенак, ацеметацин, ацетилсалициловую кислоту, алклофенак, алминопрофен, амфенак, ампироксикам, амтолметин гуацил, аниролак, антрафенин, азапропазон, бенорилат, бермопрофен, биндарит, бромфенак, буклоксовую кислоту, буколом, буфексмак, бумадизон, бутибуфен, бутиксират, карбасалат кальция, карпрофен, трисалицилат холина и магния, цефекоксиб, цинметацин, цинноксикам, клиданак, клобузарит, дебоксамент, дексипрофен, декскетопрофен, диклофенак, дифлунисал, дроксикам, элтенак, энфенаминзаур, этерсалат, этодолак, этофенамат, эторикоксиб, феклобузон, фелбинак, фенбуфен, фенклофенак, фенопрофен, фентиазак, фепадиол, фепазон, флорбуфен, флоктафенин, флуфенамовую кислоту, флуфенизал, флуноксапрофен, флурбипрофен, флурбипрофенаксетил, фуорофенак, фурпрофен, глюкаметацин, ибуфенак, ибупрофен, индобуфен, индометацин, индометацинфарнезил, индопрофен, изоксепак, изоксикам, кетопрофен, кеторолак, лобензарит, лоназолак, лорноксикам, локсопрофен, лумиракоксиб, меклофенамовую кислоту, меклофен, мефенаминовую кислоту, мелоксикам, месалазин, миропрофен, мофезолак, набуметон, напроксен, нифлумовую кислоту, олсалазин, оксапрозин, оксипинак, оксифенбутазон, парекоксиб, фенилбутазон, пелубипрофен, пимепрофен, пиразолак, пироксикам, пирпрофен, пранопрофен, прифелон, приномод, проглуметацин, проквазон, протизининзаур, рофекоксиб, ромазарит, салициламид, салициловую кислоту, сальмистеин, салнацетин, салсалат, сулиндак, судоксикам, супрофен, талнифлюмат,

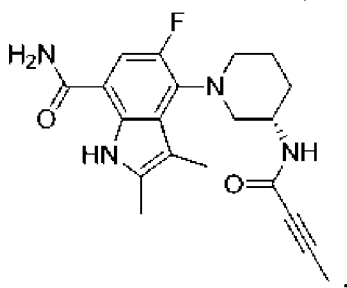
тенидап, теносал, теноксикам, тепоксалин, тиапрофеновую кислоту, тарамид, тилнопрофен арбамел, тимегалин, тиноридин, тиопенак, толфенамовую кислоту, толметин, уфенамат, валдекоксиб, ксимопрофен, залтопрофен, золипрофен и их комбинации.

Подходящие ингибиторы ВТК включают, например, ибрутиниб, акалабрутиниб (ACP-196), эвобрутиниб; фенебрутиниб; тирабрутиниб (ONO-4059, GS-4059); занубрутиниб (BGB-3111), спебрутиниб (CC-292, AVL-292), поселтиниб (HM-71224, LY3337641), векабрутиниб (SNS-062), BMS-986142; BMS986195; PRN2246; PRN1008, M7583, CT1530, ВІВВ068, AC-0058TA, ARQ-531, TAK-020, TG1701 или соединение, описанное в WO2015/079417, WO2015/083008, WO2015/110923, WO2014/173289, WO2012/021444, WO2013/081016, WO2013/067274, WO2012/170976, WO2011/162515, US2017/119766, WO2016/065226, US 9688676, WO2016/201280, WO2017/059702, US 9630968, US2014/0256734, WO2017/118277, WO2014/039899, WO/16/105531, WO2018/005849, WO2013/185082 или в J. Med. Chem., 2016, 59(19), 9173-9200.

Особый интерес представляют ингибиторы ВТК, включающие соединение из примера 31, описанное в WO2014/039899, при этом соединение характеризуется следующей структурой:



и описано как соединение 14f в Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 59 (19), 9173-9200; соединение из примера 2, описанное в US2017/119766, соединение из примера 223, описанное в WO2016/065226, которое представляет собой



или соединение 1, описанное в WO2016/201280, соединение 1, описанное в WO2017/059702, или соединение 1, описанное в WO2017/118277; или их фармацевтически приемлемая соль.

Также особый интерес представляют ингибиторы ВТК, включающие соединение, описанное в WO2015/079417, например, соединение, выбранное из N-(3-(5-((1-акрилоилазетидин-3-ил)окси)-6-аминопиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-

циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-((1-пропиолоилазетидин-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(2-(N-метилакриламидо)этокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(2-(N-метилпропиоламидо)этокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(2-(N-метилбут-2-инамидо)этокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(2-(N-этилакриламидо)этокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; N-(3-(6-амино-5-(2-(N-(2-фторэтил)акриламидо)этокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; (S)-N-(3-(6-амино-5-(2-(бут-2-инамидо)пропокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида; (S)-N-(3-(6-амино-5-(2-(N-метилбут-2-инамидо)пропокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида и N-(3-(6-амино-5-(3-(N-метилакриламидо)пропокси)пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4-циклопропил-2-фторбензамида или их фармацевтически приемлемой соли.

ПРИМЕРЫ

ПОЯСНЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ НА ПРИМЕРАХ

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует истолковывать как ограничивающие объем или сущности настоящего изобретения конкретными процедурами, описанными в данном документе. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации определенных вариантов осуществления, и что это не накладывает каких-либо ограничений на объем настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут предложить специалисты в данной области, не отступая от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Соединения по настоящему изобретению можно получать с помощью способов, известных в области органического синтеза. Подразумевается, что во всех способах при необходимости можно использовать защитные группы для неустойчивых или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами химии. Работу с защитными группами проводят в соответствии со стандартными способами органического синтеза (T. W. Green and P. G. M. Wuts (2014) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th edition, John Wiley & Sons). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием способов, очевидных для специалистов в данной области.

Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором их получали от частных поставщиков.

Химические названия генерировали с применением ChemBioDraw Ultra v14 от CambridgeSoft.

Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции выпаривания осуществляют при пониженном давлении, как правило, от

приблизительно 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структуру конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждают посредством стандартных аналитических способов, например, микроанализа и определения спектроскопических характеристик, например, с помощью MS, IR, ЯМР. Используемые сокращения представляют собой стандартные сокращения, используемые в данной области техники.

СОКРАЩЕНИЯ

AcOH	Уксусная кислота
ASC	Подобный пятнышку регуляторный белок, ассоциированный с апоптозом
ATCC	Американская коллекция типовых культур
CAPS	Формы криопирин-ассоциированного периодического синдрома
DAMP	Молекулярные структуры, активируемые сигналами опасности
DCM	Дихлорметан
DIPEA	N-диизопропилэтиламин
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EDC	Гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
HATU	Гексафторфосфат 2-(3H-[1,2,3]Триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
HOBT	1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ол
HTRF	Гомогенная флуоресценция с временным разрешением
Гц/МГц	Герц/Мегагерц
IC ₅₀	Концентрация полумаксимального ингибирования
IL-1β	Интерлейкин 1-бета
IR	Инфракрасный
LC-MS	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
LPS	Липополисахариды из Escherichia coli O111:B4
LRR	Повтор, богатый лейцином
M	Моль/л
MEK	Метилэтилкетон; бутан-2-он
MeOH	Метанол
мин.	Минута
мл	Миллилитр

ммоль	Миллимоль
NaOEt	Этоксид натрия
NASH	Неалкогольный стеатогепатит
NBD	Домен с нуклеотидсвязывающим сайтом
NCS	N-хлорсукцинимид
NLR	NOD-подобные рецепторы
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
PAD	Заболевание периферических артерий
PAMP	Молекулярные структуры, активируемые патогенами
Pd/C	Палладий на угле
PMA	Форбол-12-миристан-13-ацетат
ppm	Части на миллион
RPMI	Мемориальный институт Розуэлла Парка
к. т.	Комнатная температура - в градусах Цельсия
Rt	Время удерживания
SLE	Системная красная волчанка
TBAB	Бромид тетрабутиламмония
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран
TMS	Тетраметилсилан
TNF- α	Фактор некроза опухоли- α

ПОДРОБНОСТИ АНАЛИЗА

ЯМР. Измерения проводили на спектрометре Bruker UltrashieldTM 400 (400 МГц) с использованием или без использования тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги (δ) приведены в ppm в сторону слабого поля от TMS, картина разделения спектров обозначена как синглет (s), дублет (d), триплет (t), квартет (q), квинтет (quint), септет (sept), мультиплет, неразделенные или перекрывающиеся сигналы (m), широкий сигнал (br). Дейтерированные растворители приведены в скобках и характеризуются химическими сдвигами относительно диметилсульфоксида (δ 2,50 ppm), метанола (δ 3,31 ppm), хлороформа (δ 7,26 ppm) или других растворителей, как указано в данных ЯМР-спектра.

ПРЕПАРАТИВНЫЕ И АНАЛИТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

LC-MS. Система: Waters Acquity UPLC с детектором Waters SQ.

Колонка: Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм, температура колонки: 60°C.

Градиент: от 5 до 98% В за 1,4 мин., А=вода+0,05% муравьиной кислоты+3,75 мМ ацетата аммония, В=ацетонитрил+0,04% муравьиной кислоты, скорость потока: 1,0 мл/мин.

Результаты масс-спектрометрии приведены в виде соотношения массы и заряда.

Система для колоночной флэш-хроматографии

Система: Teledyne ISCO, CombiFlash Rf.

Колонки: предварительно упакованные картриджи RediSep Rf.

Образцы, как правило, адсорбировали на Isolute.

Обращенно-фазовая (RP) хроматография

Система: Система AutoPurification-MS от Waters

Колонка XBridge C18 OBD, 5 мкм, 30×100 мм

Выявление: Детектор с фотодиодной матрицей Waters 2998

Одноквадрупольный MS-детектор Waters

Температура колонки: к. т.

Элюент А: вода+0,1% TFA

Элюент В: ацетонитрил+0,1% TFA

Скорость потока: 49 мл/мин.

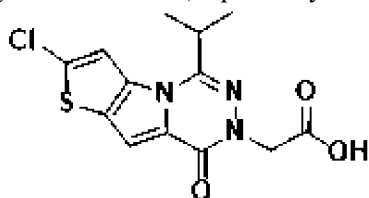
Градиент

Время [мин.]	% А (элюент А)	% В (элюент В)
0,0	82	18
2,0	82	18
9,0	52	48
9,2	0	100
10,5	0	100

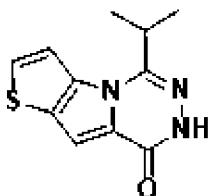
Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидрирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются коммерчески доступными либо могут быть получены с помощью способов органического синтеза, известных специалисту средней квалификации в данной области.

СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 1

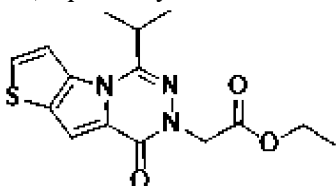


(1) 5-Изопропилтиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7Н)-он, промежуточное соединение 2



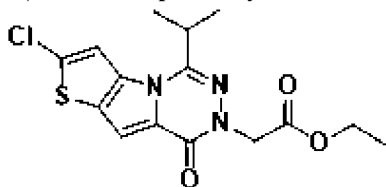
Суспензию гидрохлорида метилизобутиримидата (1,822 г, 13,24 ммоль) и 4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбогидразида (2 г, 11,04 ммоль) в DMF (15 мл) энергично перемешивали при к. т. в течение 20 минут. Превращение в промежуточное соединение метил-(Z)-N-(4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбонил)изобутирогидразонат было завершено. Затем добавляли твердый KOtBu (2,72 г, 24,28 ммоль), и смесь помещали в предварительно нагретую масляную баню при 90°C и перемешивали в течение 1 часа. Темно-коричневую смесь охлаждали до 0°C в ледяной бане, разбавляли водой (50 мл) и подкисляли с помощью 2 М HCl до pH 5. Образовывался осадок, который отфильтровывали и тщательно промывали водой и DCM с получением титульного соединения в виде бежевого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ (ppm) 11,77 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 3,63 (септет, 1H), 1,32 (d, 6H). LC-MS: Rt=0,81 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234,1

(2) Этил-2-(5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 3



Суспензию **промежуточного соединения 2** (0,928 г, 3,98 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,89 г, 11,93 ммоль) в DMF (10 мл) обрабатывали этил-2-йодацетатом (0,470 мл, 3,98 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли с помощью 2 М HCl и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью 10% раствора NaHCO_3 и рассола, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного титульного соединения, которые применяли без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,84 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,71-3,63 (m, 1H), 1,32 (d, 6H), 1,21 (dd, 3H). LC-MS: Rt=1,07 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320,1

(3) Этил-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 4

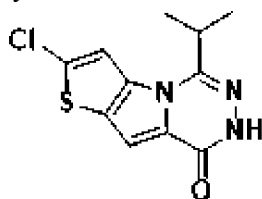


Раствор **промежуточного соединения 3** (1,2 г, 3,76 ммоль) в THF (20 мл) обрабатывали с помощью твердого NCS (0,502 г, 3,76 ммоль) и нагревали до 55°C в течение 3 часов. Добавляли еще одну порцию NCS (0,151 г, 1,127 ммоль), и нагревание продолжали в течение 1 часа. Раствор гасили с помощью 10% раствора Na₂CO₃ и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 30%) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,27 (q, 2H), 3,39 (септет, 1H), 1,44 (d, 6H), 1,31 (t, 3H). LC-MS: Rt=1,2 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 354,1

(4) 2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 1

Раствор **промежуточного соединения 4** (1,1 г, 3,11 ммоль) в THF (100 мл) обрабатывали с помощью 1 М LiOH (12,44 мл, 12,44 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Добавляли еще одну порцию 1 М LiOH (6,22 мл, 6,22 ммоль), и продолжали перемешивание в течение еще одного часа. Образовывалась густая белая взвесь. Добавляли воду, и часть THF выпаривали. Смесь подкисляли с помощью 2 М HCl и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 13,03 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,61 (септет, 1H), 1,29 (d, 6H). LC-MS: Rt=0,93 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 326,0

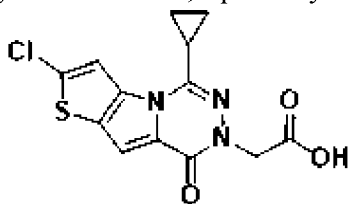
2-Хлор-5-изопропилтиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 5



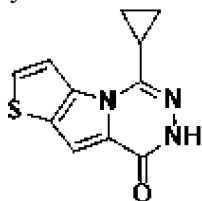
Раствор **промежуточного соединения 2** (100 мг, 0,429 ммоль) в 10 мл THF обрабатывали с помощью NCS (57,2 мг, 0,429 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли еще две порции NCS (19 мг, 0,142 ммоль) с интервалами в 4 часа. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc от 0% до 50% с получением титульного соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 3,59 (септет, 1H), 1,31 (d, 6H). LC-MS: Rt=0,97 минуты; MS масса/заряд

$[M+H]^+$ 268,1

2-(2-Хлор-5-циклопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 6

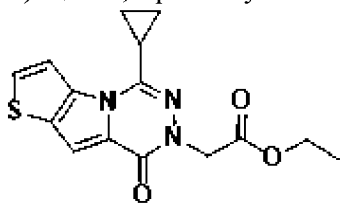


(1) 5-Циклопропилтиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 7



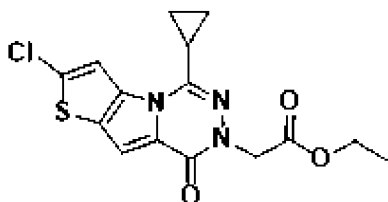
Суспензию гидрохлорида этилциклопропанкарбимидата (0,99 г, 6,62 ммоль) и 4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбогидразида (1 г, 5,52 ммоль) в DMF (20 мл) энергично перемешивали при к. т. Через 1 час превращение в промежуточное соединение этил-(Z)-N-(4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбонил)циклопропанкарбогидразонат было завершено. Добавляли твердый KOtBu (2,17 г, 19,31 ммоль), и полученную смесь помещали в предварительно нагретую масляную баню при 100°C и перемешивали в течение 18 часов. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 10% раствора NaHCO₃. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением титульного продукта. LC-MS: Rt=0,75 мин.; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 232,1

(2) Этил-2-(5-циклопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 8



К суспензии **промежуточного соединения 7** (1,30 г, 2,92 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,38 г, 7,31 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли этил-2-йодацетат (0,45 мл, 3,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов. Ее разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением титульного продукта. LC-MS: Rt=1,00 мин.; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 318,2

(3) Этил-2-(2-хлор-5-циклопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 9

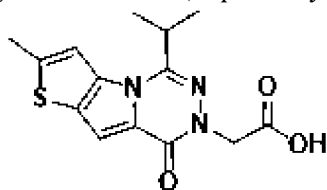


Раствор **промежуточного соединения 8** (550 мг, 1,73 ммоль) в THF (50 мл) нагревали до 60°C и обрабатывали с помощью NCS (1,25 г, 9,36 ммоль), добавляемого 4 порциями в течение периода, составляющего 5,5 часа. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 10% раствора NaHCO₃. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 45%) с получением титульного продукта в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,93 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,53 (m, 1H, перекрывание с сигналом DMSO), 1,21 (t, 3H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,02-0,95 (m, 2H). LC-MS: Rt=1,14 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 352,1

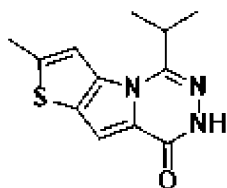
(4) 2-(2-Хлор-5-циклопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 6

К раствору **промежуточного соединения 9** (445 мг, 1,27 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 1 М раствор LiOH (1,27 мл, 1,27 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 45 минут. Ее затем подкисляли с помощью 2 М HCl (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного титульного продукта в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,99 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,53 (m, 1H, перекрывание с сигналом DMSO), 1,25-1,08 (m, 2H), 1,04-0,95 (m, 2H). LC-MS: Rt=0,88 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 324,0

2-(5-Изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 10



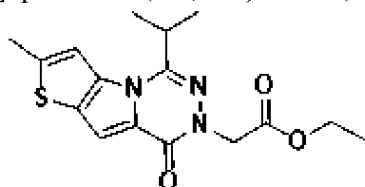
(1) 5-Изопропил-2-метилтиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 11



Суспензию гидрохлорида метилизобутиримидата (284 мг, 2,064 ммоль) и 2-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбогидрида (310 мг, 1,588 ммоль) в DMF (5 мл)

перемешивали при к. т. в течение 20 минут. Превращение в промежуточное соединение метил(Z)-N-(2-метил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбонил)изобутирогидразонат было завершено. Затем добавляли K₂OtBu (410 мг, 3,65 ммоль), и смесь помещали в предварительно нагретую масляную баню при 90°C и перемешивали в течение 2 часов. Темно-коричневую смесь охлаждали до 5°C в ледяной бане, разбавляли водой (~ 15 мл), и pH доводили до ~ 5 с помощью 2 М HCl (~ 1,5 мл). Образовывался коричневатый осадок, который отфильтровывали и тщательно промывали водой. Его затем растворяли в DCM и медленно выпаривали. При выпаривании титульное соединение кристаллизовалось в виде мелкодисперсных грязно-белых игл, которые отфильтровывали. Маточный раствор дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 40%) с получением большого количества титульного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 9,24 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,49 (септет, 1H), 2,67 (d, 3H), 1,45 (d, 7H). LC-MS: Rt=0,57 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 236,1

(2) Этил-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-*d*][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 12

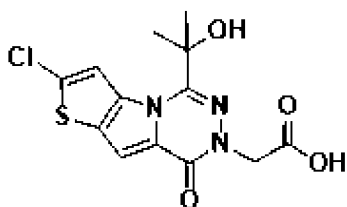


К раствору **промежуточного соединения 11** (180 мг, 0,728 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,186 г, 3,64 ммоль), а затем раствор этил-2-йодацетата (0,103 мл, 0,873 ммоль) в DMF (2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 часов, затем гасили водой и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органические экстракты промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,41 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 3,45 (септет, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,42 (d, 6H), 1,30 (t, 3H). LC-MS: Rt=1,15 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 334,1

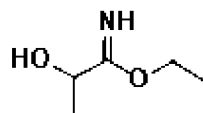
(3) 2-(5-Изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-*d*][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 10

Раствор **промежуточного соединения 12** (225 мг, 0,675 ммоль) в THF (7 мл) обрабатывали с помощью 1 М LiOH (3,4 мл, 3,4 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Смесь подкисляли с помощью 0,1 М HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12,97 (br s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,61 (септет, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,32 (d, 6H). LC-MS: Rt =0,89 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 306,1

2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-*d*][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 13

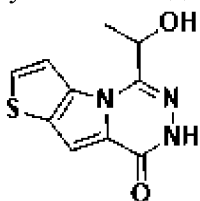


(1) Этил-2-гидроксипропаннимидат, промежуточное соединение 14



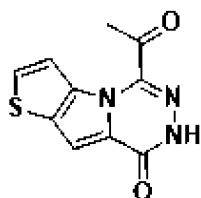
Раствор 2-гидроксипропаннитрила (50 г, 703 ммоль) в Et₂O (200 мл) и EtOH (45 мл, 774 ммоль) охлаждали в бане с сухим льдом до приблизительно 0-5°C. Данный раствор продували с помощью газообразной HCl до насыщения. Раствор хранили при 5°C в течение 2 дней. Образовывался кристаллический осадок, который отфильтровывали, промывали с помощью Et₂O и высушивали с получением соли HCl титульного соединения. Его применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,40 (s, 2H), 4,58-4,46 (m, 3H), 1,39-1,31 (m, 6H).

(2) 5-(1-Гидроксиэтил)тиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 15



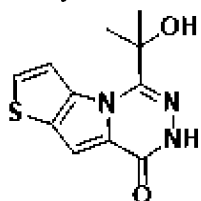
К суспензии гидрохлорида **промежуточного соединения 14** (1,297 г, 8,44 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбогидразид (1,02 г, 5,63 ммоль). После 20 минут перемешивания при к. т. добавляли KOtBu (1,579 г, 14,07 ммоль) маленькими порциями (экзотермическая реакция) в течение периода, составляющего 5 минут. Смесь помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 90°C, и перемешивали в течение 90 минут. Реакционную смесь помещали в ледяную баню, и pH доводили до 5 с помощью 2 М HCl (~ 5 мл). Ее дополнительно разбавляли с помощью 50 мл воды, при этом перемешивая. Образовывался осадок, который отфильтровывали и тщательно промывали водой и DCM с получением титульного соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,83 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,80 (d, 1H), 5,19 (qd, 1H), 1,56 (d, 3H). LC-MS: Rt=0,57 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 236,1

(3) 5-Ацетилтиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 16



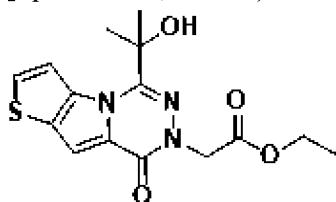
Суспензию **промежуточного соединения 15** (45 мг, 0,191 ммоль) и периодинана Десса-Мартина (122 мг, 0,287 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Реакционную смесь осторожно гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 (~ 10 мл), при этом перемешивая. Образовывался бежевый осадок, который отфильтровывали и промывали с помощью небольшого количества DCM с получением титульного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,42 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 2,63 (s, 3H). LC-MS: $R_t=0,78$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234,1

(4) 5-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 17



К раствору **промежуточного соединения 16** (1 г, 4,29 ммоль) в THF (20 мл) добавляли комплекс $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ (0,6 М в THF, 28,6 мл, 17,15 ммоль), и смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Данный раствор затем медленно вносили с помощью пипетки в ледяной раствор CH_3MgCl (3 М в THF, 17,15 мл, 51,4 ммоль) и THF (20 мл) в течение периода, составляющего 15 минут, и таким образом температуру поддерживали в диапазоне 5-8°C. После завершения добавления ледяную баню удаляли, и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Реакцию осторожно гасили с помощью 10% раствора NH_4Cl и подкисляли с помощью 2 М HCl перед 3-кратной экстракцией с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества. LC-MS: $R_t=0,68$ мин.; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250,1

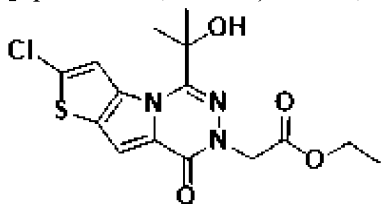
(5) Этил-2-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксо-тиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 18



Суспензию **промежуточного соединения 17** (235 мг, 0,943 ммоль), Cs_2CO_3 (921 мг, 2,83 ммоль) и этил-2-йодацетата (0,111 мл, 0,943 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при к. т. в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли с помощью 2

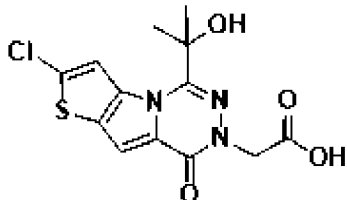
М HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 30%) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 7,88 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 2,67 (s, 1H), 1,78 (s, 6H), 1,30 (t, 3H). LC-MS: Rt=0,94 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336,1

(6) Этил-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 19



Раствор **промежуточного соединения 18** (218 мг, 0,650 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали с помощью NCS (87 мг, 0,650 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 30 минут, затем при 50°C в течение 3 часов и наконец при к. т. в течение выходных дней. Добавляли еще одну порцию NCS (26,0 мг, 0,195 ммоль), и перемешивание продолжали при 50°C в течение 90 минут. Добавляли еще 5 мг NCS, и перемешивание продолжали в течение 30 минут. Флуоресцирующий оранжевый раствор гасили с помощью 10% раствора Na_2CO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 25%) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 7,84 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 2,79 (s, 1H), 1,75 (s, 6H), 1,31 (t, 3H). LC-MS: Rt=1,09 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370,1

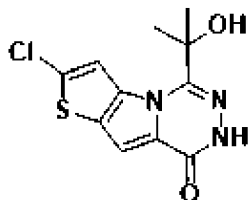
(7) 2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 13



Раствор **промежуточного соединения 19** (196 мг, 0,530 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали с помощью 1 М LiOH (1,590 мл, 1,590 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Раствор подкисляли с помощью 2 М HCl, разбавляли водой и дважды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением титульного соединения, представляющего собой **промежуточное соединение 13**, в виде белого твердого

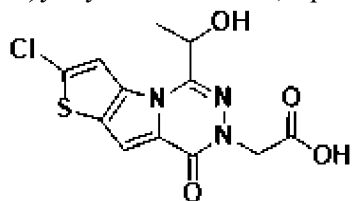
вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 13,05 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 1,60 (s, 6H). LC-MS: $R_t=0,83$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342,1

2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 20

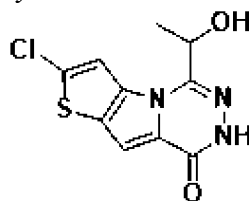


Раствор **промежуточного соединения 17** (200 мг, 0,562 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали с помощью NCS (75,0 мг, 0,562 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 90 минут. Добавляли еще одну порцию NCS (75,0 мг, 0,562 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 4 часов. Флуоресцирующий оранжевый раствор гасили с помощью 10% раствора NaHCO_3 и воды с последующей экстракцией с помощью EtOAc. Органический экстракт дополнительно промывали водой и рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт растирали в порошок с DCM, фильтровали и высушивали с получением титульного соединения. LC-MS: $R_t=0,85$ мин.; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284,1

2-(2-Хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 21



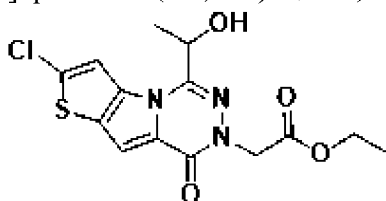
(1) 2-Хлор-5-(1-гидроксиэтил)тиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 22



Мелкодисперсную суспензию **промежуточного соединения 15** (88 мг, 0,374 ммоль) в THF (14 мл) обрабатывали с помощью NCS (54,9 мг, 0,411 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Добавляли еще одну порцию NCS (54,9 мг, 0,411 ммоль), и нагревание продолжали в течение 2,5 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 10% раствора NaHCO_3 , воды и рассола. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт растирали в порошок со смесью 4/1 DCM/MeOH с получением титульного соединения в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 11,91

(s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,91-5,73 (m, 1H), 5,22-5,11 (m, 1H), 1,54 (d, 3H). LC-MS: Rt = 0,74 минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 270,1

(2) Этил-2-(2-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 23

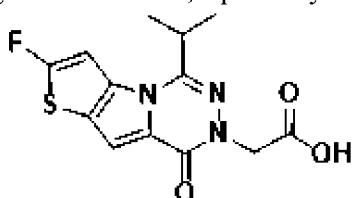


Суспензию **промежуточного соединения 22** (110 мг, 0,408 ммоль), CS_2CO_3 (399 мг, 1,224 ммоль) и этил-2-йодацетата (0,053 мл, 0,449 ммоль) в DMF (4 мл) нагревали при 60°C в течение 30 минут. Ее затем разбавляли с помощью воды и 1 мл 2 М HCl с последующей экстракцией с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали водой и рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc с получением титульного соединения, представляющего собой **промежуточное соединение 23**, в виде грязно-белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,41 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,17 (dq, 1H), 4,88-4,74 (m, 2H), 4,27 (q, 2H), 2,70 (d, 1H), 1,72 (d, 3H), 1,32 (t, 3H). LC-MS: Rt = 0,97 минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 356,1

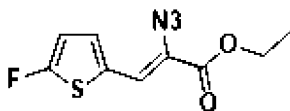
(3) 2-(2-Хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 21

Раствор **промежуточного соединения 23** (79 мг, 0,222 ммоль) в THF (3 мл) и MeOH (1 мл) обрабатывали с помощью 1 М LiOH (0,7 мл, 0,7 ммоль). Его перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Мутный раствор подкисляли с помощью 2 М HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,06 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,18 (dq, 1H), 4,73-4,61 (m, 2H), 1,53 (d, 3H). LC-MS: Rt = 0,72 минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 328,1

2-(2-Фтор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 24

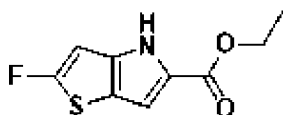


(1) Этил-(Z)-2-азидо-3-(5-фтортиофен-2-ил)акрилат, промежуточное соединение



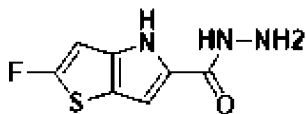
Раствор NaOEt (21% в EtOH, 7,9 мл, 21,15 ммоль) разбавляли с помощью EtOH (40 мл) и охлаждали в ледяной бане до 0°C. К нему добавляли по каплям смесь 5-фтортиофен-2-карбальдегида (688 мг, 5,29 ммоль) и этил-2-азидоацетата (30% в DCM, 10,6 мл, 21,15 ммоль), при этом перемешивая. Через 1 час ледяную баню удаляли, и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали с помощью Et₂O. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 25%) с получением титульного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,01 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,38 (q, 2H), 1,41 (t, 3H).

(2) Этил-2-фтор-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилат, промежуточное соединение 26



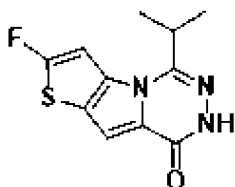
Раствор **промежуточного соединения 25** (880 мг, 3,65 ммоль) в ксилоле (10 мл) перемешивали при 140°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного титульного соединения, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 9,04 (br s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,38 (q, 2H), 1,40 (t, 3H). LC-MS: Rt=1,01 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 214,0

(3) 2-Фтор-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбогидразид, промежуточное соединение 27



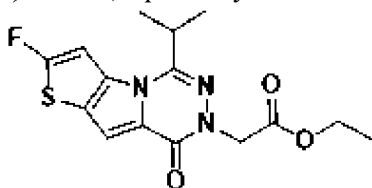
Раствор **промежуточного соединения 26** (775 мг, 3,63 ммоль) в EtOH (10 мл) и моногидрат гидразина (1,78 мл, 36,3 ммоль) нагревали при 80°C в течение ночи. Образовывалось белое твердое вещество, которое отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением неочищенного титульного соединения, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,83 (br s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,37 (br s, 2H). LC-MS: Rt=0,58 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 200,1

(4) 2-Фтор-5-изопропилтиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 28



К суспензии **промежуточного соединения 27** (575 мг, 2,89 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли метил гидрохлорид метилизобутиримидата (477 мг, 3,46 ммоль), и смесь перемешивали в течение 20 минут при к. т. Затем добавляли K₂CO₃ (551 мг, 4,91 ммоль), и смесь помещали в предварительно нагретую масляную баню при 90°C. Ее перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM и MeOH (от 0% до 10%) с получением титульного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,77 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,53 (септет, 1H), 1,30 (d, 6H). LC-MS: Rt=0,88 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 252,1

(5) Этил-2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 29



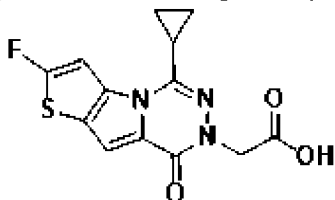
Раствор **промежуточного соединения 28** (470 мг, 1,870 ммоль) в DMF (15 мл) охлаждали в ледяной бане, и добавляли по каплям LiHMDS (1 М в THF, 3,29 мл, 3,29 ммоль) для поддержания температуры в диапазоне от 0 до 2°C. Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли по каплям раствор этил-2-йодацетата (0,22 мл, 1,87 ммоль) в DMF (7 мл). Ледяную баню удаляли, и перемешивание продолжали в течение 30 минут. Реакционную смесь выпаривали и разделяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 40%) с получением титульного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,56 (br d, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,56 (септет, 1H), 1,3 (d, 6H), 1,22 (t, 3H). LC-MS: Rt=1,13 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 338,1

(6) 2-(2-Фтор-5-изопропил-8-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 24

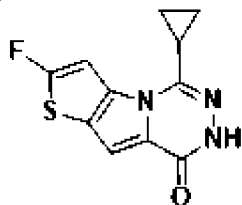
Смесь **промежуточного соединения 29** (370 мг, 1,097 ммоль) в THF (10 мл) и 1 М LiOH (5,48 мл, 5,48 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Раствор подкисляли с помощью 0,1 М HCl, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. При экстракции образовывалось твердое вещество, которое отфильтровывали.

Органический экстракт высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, выпаривали и объединяли с вышеуказанным твердым веществом с получением титульного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 13,0 (br s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,56 (септет, 1H), 1,30 (d, 6H). LC-MS: $R_t=0,86$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310,1

2-(5-Циклопропил-2-фтор-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 30

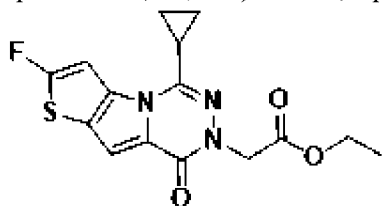


(1) 5-Циклопропил-2-фтортиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 31



Суспензию **промежуточного соединения 27** (107 мг, 0,537 ммоль) в DMF (3 мл) обрабатывали с помощью (триметоксиметил)циклопропана (0,135 мл, 0,645 ммоль) и нагревали до 100°C . Через 30 минут превращение в промежуточное соединение метил-(Z)-N-(2-фтор-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбонил)циклопропанкарбогидразонат было завершено. Раствору давали возможность охладиться до к. т., и добавляли KOtBu (60,3 мг, 0,537 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 минут, затем ее помещали в масляную баню при 100°C . Через 1 час реакционную смесь охлаждали в ледяной бане, разбавляли водой (~ 10 мл) и подкисляли посредством добавления 0,2 М HCl (3 мл). Коричневый осадок отфильтровывали и промывали водой. Маточный раствор экстрагировали с помощью EtOAc . Органический экстракт промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали и объединяли с вышеуказанным осадком с получением титульного соединения. LC-MS: $R_t=0,82$ мин.; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250,1

(2) Этил-2-(5-циклопропил-2-фтор-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 32



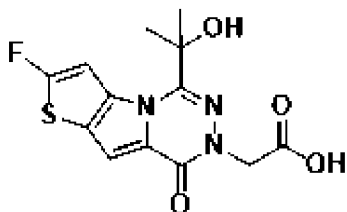
Суспензию **промежуточного соединения 31** (48 мг, 0,193 ммоль), Cs_2CO_3 (188 мг, 0,578 ммоль) и этил-2-йодацетата (0,023 мл, 0,193 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при

к. т. в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли с помощью 2 М НСl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали водой и рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 15%) с получением титульного соединения. LC-MS: Rt=1,07 мин.; MS масса/заряд [M+H]⁺ 336,1

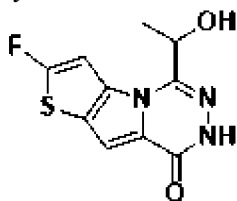
(3) 2-(5-Циклопропил-2-фтор-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 30

Раствор **промежуточного соединения 32** (69 мг, 0,206 ммоль) в THF (6 мл) обрабатывали с помощью 1 М LiOH (0,62 мл, 0,62 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Белый осадок откладывался вдоль стенок колбы, поэтому добавляли дополнительное количество THF (6 мл) вместе с еще одной порцией 1 М LiOH (0,62 мл, 0,62 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 3 часов. Реакционную смесь подкисляли с помощью 0,2 М НСl и дважды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,97 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,48-2,40 (m, 1H, перекрывание с сигналом DMSO), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,01-0,94 (m, 2H). LC-MS: Rt=0,80 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 308,1

2-(2-Фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 33



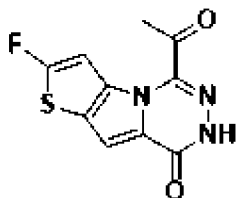
(1) 2-Фтор-5-(1-гидроксиэтил)тиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 34



Раствор **промежуточного соединения 27** (620 мг, 3,11 ммоль) и **промежуточного соединения 15** (717 мг, 4,67 ммоль) в DMF (15 мл) энергично перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Затем добавляли KOtBu (873 мг, 7,78 ммоль), и смесь помещали в предварительно нагретую масляную баню при 90°C и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане до 0°C, разбавляли с помощью 75 мл воды и подкисляли с помощью 2 М НСl. Образовывался осадок, который отфильтровывали и тщательно промывали водой с получением титульного соединения в виде бежевого

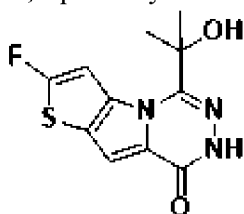
твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 11,84 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 5,17-5,02 (m, 1H), 1,52 (d, 3H). LC-MS: $R_t=0,75$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422,2

(2) 5-Ацетил-2-фтортиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 35



Раствор **промежуточного соединения 34** (110 мг, 0,434 ммоль) в DMF (5 мл) обрабатывали с помощью периодина Десса-Мартина (221 мг, 0,521 ммоль). Суспензию перемешивали при к. т. в течение ночи, затем гасили с помощью 10% раствора NaHCO_3 (10 мл). Мелкодисперсную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре очищали с помощью препаративной RP-хроматографии с получением титульного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 12,45 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 2,60 (s, 3H). LC-MS: $R_t=0,85$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252,2

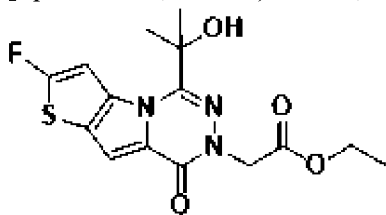
(3) 2-Фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 36



Суспензию **промежуточного соединения 35** (70 мг, 0,279 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл) обрабатывали с помощью раствора LiCl (0,5 М в THF, 5,57 мл, 2,79 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. К данному раствору добавляли "сверхсухой" хлорид церия(III) CeCl_3 от ABCR GmbH (76 мг, 0,306 ммоль), и суспензию перемешивали при к. т. в течение ночи. Мелкодисперсную суспензию затем охлаждали в ледяной бане, и добавляли по каплям CH_3MgBr (3,4 М в 2-метилтетрагидрофуране, 0,41 мл, 1,393 ммоль). Первоначальное образование газа прекращалось через несколько минут. Еще четыре порции 3,4 М CH_3MgBr в 2-метилтетрагидрофуране (0,410 мл, 1,393 ммоль) добавляли с интервалами в 30 минут. Раствор затем осторожно гасили с помощью 10% раствора NH_4Cl при 0°C с последующей экстракцией с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением титульного соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества, которое было загрязнено 15% исходного материала. Данный неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки. LC-MS: $R_t=0,79$ мин.; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268,1

(4) Этил-2-(2-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-

d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 37

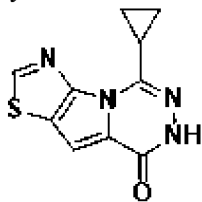


К суспензии **промежуточного соединения 36** (90 мг, 0,337 ммоль) и Cs_2CO_3 (219 мг, 0,673 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли этил-2-йодацетат (0,048 мл, 0,404 ммоль). Данную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа, затем гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 30%) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 7,51 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,2 (q, 2H), 2,57 (s, 1H), 1,75 (s, 6H), 1,31 (t, 3H). LC-MS: $R_t=1,02$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354,2

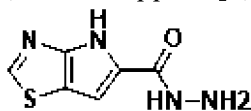
(5) 2-(2-Фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 33

Раствор **промежуточного соединения 37** (36 мг, 0,102 ммоль) в THF (1 мл) и 1 M LiOH (0,2 мл, 0,2 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Его затем подкисляли с помощью 1 M HCl (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением титульного соединения в виде бледно-желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LC-MS: $R_t=0,77$ мин.; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,1

5-Циклопропилтиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 38



(1) 4H-Пирроло[2,3-d]тиазол-5-карбогидразид, промежуточное соединение 39

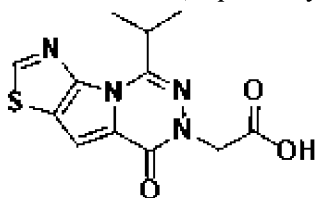


К раствору метил-4H-пирроло[2,3-d]тиазол-5-карбоксилата (Enamine, EN300-175043; 300 мг, 1,65 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли гидрат гидразина (3,42 мл, 69,2 ммоль), и смесь нагревали при 80°C в течение 72 часов. Суспензию охлаждали до к. т., и твердое вещество отфильтровывали, промывали с помощью EtOH и высушивали с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 12,39 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,42 (s, 2H). LC-MS: $R_t=0,38$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 183,2

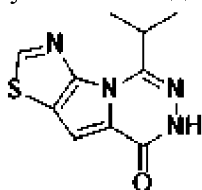
(2) 5-Циклопропилтиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 38

Суспензию гидрохлорида метилциклопропанкарбимидата (128 мг, 0,94 ммоль) и **промежуточного соединения 39** (120 мг, 0,66 ммоль) в DMF (4 мл) энергично перемешивали при к. т. в течение 2,5 часа. Затем добавляли KOtBu (103 мг, 0,922 ммоль), и смесь помещали в масляную баню при 90°C и перемешивали в течение 72 часов. Смесь охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc и водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 100%) с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества. LC-MS: Rt=0,71 мин.; MS масса/заряд [M+H]⁺ 233,2

2-(5-Изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 40

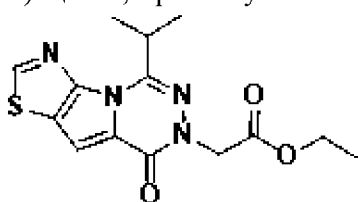


(1) 5-Изопропилтиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 41



Суспензию гидрохлорида метилизобутиримидата (344 мг, 2,50 ммоль) и **промежуточного соединения 39** (380 мг, 2,09 ммоль) в DMF (5 мл) энергично перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Затем добавляли KOtBu (398 мг, 3,55 ммоль), и смесь помещали в предварительно нагретую масляную баню при 90°C и перемешивали в течение 2 часов. Растворитель выпаривали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 80%) с получением титульного соединения в виде бесцветного твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,87 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,2 (септет, 1H), 1,35 (d, 6H). LC-MS: Rt=0,76 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 235,2

(2) Этил-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 42

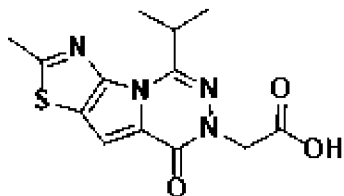


К суспензии **промежуточного соединения 41** (340 мг, 1,45 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,36 г, 7,26 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли этил-2-йодацетат (0,206 мл, 1,742 ммоль) в DMF (2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 минут, затем гасили водой и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Очистку с помощью колоночной хроматографии осуществляли на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 50%) с получением титульного соединения. LC-MS: $R_t=1,04$ мин.; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321,2

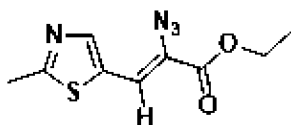
(3) 2-(5-Изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 40

К раствору **промежуточного соединения 42** (378 мг, 1,18 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 1 М LiOH (5,90 мл, 5,90 ммоль), и смесь перемешивали при к. т. в течение 72 часов. Ее затем подкисляли с помощью 0,1 М HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Образованный осадок распределяли между слоями и отфильтровывали. Органический слой маточного раствора отделяли и промывали с помощью рассола, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Данный остаток объединяли с вышеуказанным осадком с получением титульного соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 13,05 (br s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,21 (септет, 1H), 1,35 (d, 6H). LC-MS: $R_t=0,74$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,1

2-(5-Изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 43



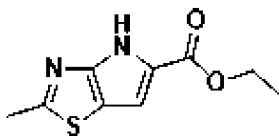
(1) Этил-(Z)-2-азидо-3-(2-метилтиазол-5-ил)акрилат, промежуточное соединение 44



Раствор 2-метилтиазол-5-карбальдегида (1 г, 7,86 ммоль) и этил-2-азидоацетата (30% в DCM, 15,8 мл, 31,5 ммоль) добавляли по каплям к раствору NaOEt (21% в EtOH, 11,7 мл, 31,5 ммоль) и EtOH (40 мл) при 0°. После перемешивания в течение 1 часа при 0°C температуре давали возможность дойти до к. т., и перемешивание продолжали в течение еще одного часа. Смесь гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью Et_2O . Органический экстракт высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Очистку с помощью колоночной хроматографии осуществляли на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 30%) с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400

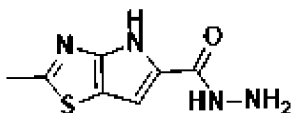
МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,07 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,31 (q, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,32 (t, 3H). LC-MS: Rt=1,05 минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 239,1

(2) Этил-2-метил-4Н-пирроло[2,3-d]тиазол-5-карбоксилат, промежуточное соединение 45



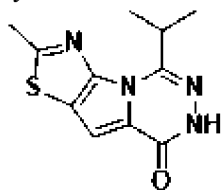
Раствор **промежуточного соединения 44** (550 мг, 2,31 ммоль) в ксилоле (10 мл) перемешивали при 140°C в течение 4 часов. Растворитель выпаривали с получением неочищенного титульного соединения в виде бежевого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,62 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,28 (q, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,30 (t, 3H). LC-MS: Rt=0,86 минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 211,1

(3) 2-Метил-4Н-пирроло[2,3-d]тиазол-5-карбогидразид, промежуточное соединение 46



Суспензию **промежуточного соединения 45** (798 мг, 3,80 ммоль) и моногидрата гидразина (3,72 мл, 76,0 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 2 часов, затем при 80°C в течение 1 часа. Ей давали возможность охладиться до к. т., и осадок отфильтровывали и высушивали с получением титульного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,86 (br s, 1H), 9,43 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,37 (br s, 2H), 2,69 (s, 3H). LC-MS: Rt=0,46 минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 197,0

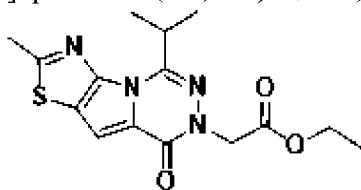
(4) 5-Изопропил-2-метилтиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-8(7H)-он, промежуточное соединение 47



Суспензию гидрохлорида метилизобутиримидата (353 мг, 2,57 ммоль) и **промежуточного соединения 46** (420 мг, 2,14 ммоль) в DMF (20 мл) энергично перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Затем добавляли КОtBu (408 мг, 3,64 ммоль), и смесь нагревали при 90°C в течение 3 часов. Ее охлаждали в ледяной бане до 0°C, разбавляли водой (20 мл) и подкисляли с помощью 2 М HCl (5 мл). Суспензию фильтровали, и осадок промывали водой и высушивали с получением титульного соединения в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,80 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,15 (септет, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,32 (d, 6H). LC-MS: Rt=0,88 минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 249,1

(5) Этил-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-

d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетат, промежуточное соединение 48



К раствору **промежуточного соединения 47** (390 мг, 1,571 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,56 г, 7,85 ммоль) с последующим добавлением по каплям этил-2-йодацетата (0,223 мл, 1,885 ммоль) в DMF (10 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут, затем гасили водой и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Очистку с помощью колоночной хроматографии осуществляли на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 50%) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS: $R_t=1,15$ мин.; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335,2

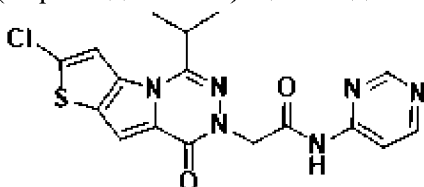
(6) 2-(5-Изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)уксусная кислота, промежуточное соединение 43

К раствору **промежуточного соединения 48** (401 мг, 1,199 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 1 М LiOH (6 мл, 6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем подкисляли с помощью 2 М HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 13,02 (br s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,16 (септет, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,33 (d, 6H). MS: $R_t=0,86$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307,1

СИНТЕЗ ПРИМЕРОВ

Пример 1

2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиазено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиримидин-4-ил)ацетамид



Раствор **промежуточного соединения 5** (70 мг, 0,261 ммоль) в DMF (5 мл) охлаждали до 0°C в ледяной бане, и добавляли по каплям LiHMDS (1 М в THF, 0,680 мл, 0,680 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут, затем медленно добавляли раствор 2-хлор-N-(пиримидин-4-ил)ацетамида (65,3 мг, 0,314 ммоль) в DMF (1 мл). Ледяную баню удаляли, и раствор перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной RP-хроматографии с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества. ^1H

ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 11,24 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,62 (септет, 1H), 1,31 (d, 6H). LC-MS: Rt=1,0 минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 403,2

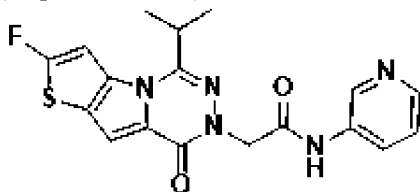
Следующие примеры синтезировали аналогично процедуре для примера 1 с использованием подходящих промежуточных соединений и 2-хлорацетамидов.

№ примера	Структура	Название	^1H ЯМР	LC/MS (мин.; масса/ заряд)	Промежуточное соединение
пр. 2		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 10,41 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43-7,29 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,72-3,51 (m, 1H), 1,32 (d, 6H).	Rt=1,0; $[M+H]^+$ 402,2	5
пр. 3		2-(2-Хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиримидин-4-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 11,27 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,0 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,18 (q, 1H), 4,93 (s, 2H), 1,52 (d, 3H).	Rt=0,81 $[M+H]^+$ 405,1	22

пр. 4		2-(5- Циклопропил-8- оксотиазоло[5',4':4 ,5]пирроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N- (пиридин-3- ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 10,92 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,27-3,16 (m, 1H), 1,23- 1,02 (m, 4H).	Rt=0,75 [M+H] ⁺ 367,3	38
-------	--	--	---	--	----

Пример 5

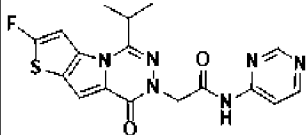
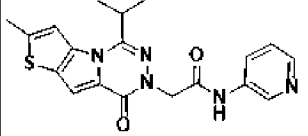
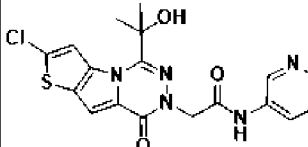
2-(2-Фтор-5-изопропил-8-оксотиазено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамид

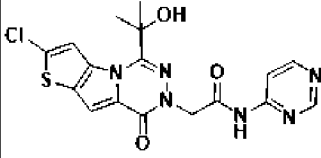


К раствору **промежуточного соединения 28** (40 мг, 0,148 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (241 мг, 0,740 ммоль), а затем раствор гидрохлорида 2-хлор-N-(пиридин-3-ил)ацетамида (36,8 мг, 0,178 ммоль) в DMF (2 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа, затем гасили водой и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, затем соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM и MeOH (от 0% до 10%) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 10,39 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,73-3,51 (m, 1H), 1,30 (d, 6H). LC-MS: Rt=0,89 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 386,2

Следующие примеры синтезировали аналогично процедуре для примера 5 с использованием подходящих промежуточных соединений и 2-хлорацетамидов.

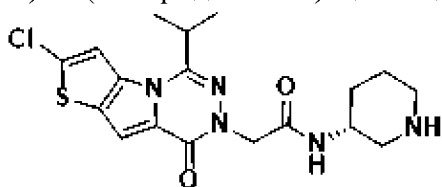
№ примера	Структура	Название	¹ H ЯМР	LC/MS (мин.; масса/	Промежуточное соединение
-----------	-----------	----------	--------------------	---------------------------	-----------------------------

				заряд)	e
пр. 6		2-(2-Фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(пириимидин-4-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 11,22 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,56 (септет, 1H), 1,29 (d, 6H).	Rt=0,93; [M+H] ⁺ 387,2	28
пр. 7		2-(5-Изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 10,38 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), (септет, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,32 (d, 6H).	Rt=0,91 [M+H] ⁺ 382,2	11
пр. 8		2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 10,45 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,01 (ddd, J=8,3, 2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (s,	Rt=0,88 [M+H] ⁺ 418,2	20

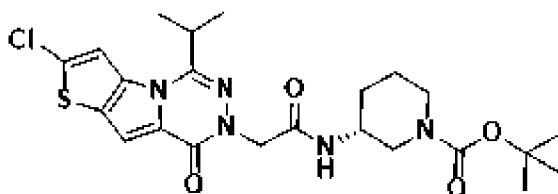
			1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 1,61 (s, 2H), 1,61 (s, 6H).		
пр. 9		2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиримидин-4-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 11,26 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 1,60 (s, 2H), 1,60 (s, 6H).	Rt=0,9 [M+H] ⁺ 419,1	20

Пример 10

(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамид



(1) Трет-бутил-(R)-3-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетида)пиперидин-1-карбоксилат, промежуточное соединение 49



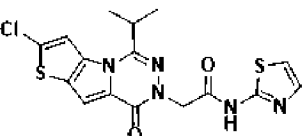
К раствору **промежуточного соединения 1** (100 мг, 0,307 ммоль) и (R)-трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилата (61,5 мг, 0,307 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0,161 мл, 0,921 ммоль), а затем HATU (140 мг, 0,368 ммоль). Раствор перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали

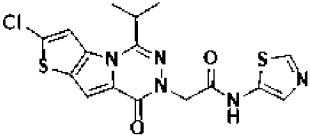
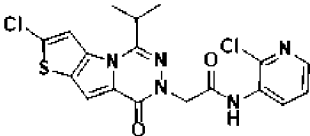
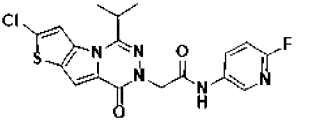
рассолом. Органический экстракт высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM и MeOH (от 0% до 10%) с получением титульного соединения в виде белого порошка. LC-MS: $R_t=1,20$ мин.; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525,2

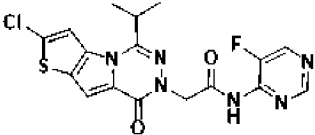
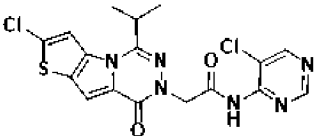
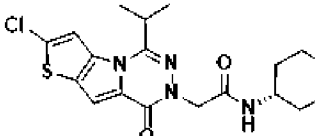
(2) (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамид

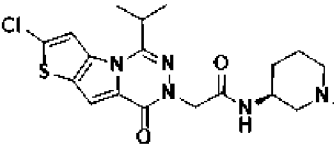
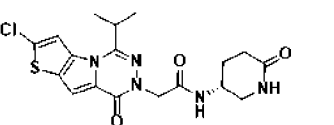
К раствору **промежуточного соединения 49** (159 мг, 0,297 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,743 мл, 2,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов с последующим выпариванием досуха. Неочищенный продукт разделяли между DCM и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой разделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением титульного соединения в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 7,43 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,56 (br s, 1H), 4,87-4,61 (m, 2H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,40 (септет, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,61 (dd, 1H), 1,81-1,48 (m, 4H, перекрывание с сигналом воды), 1,45 (d, 6H). LC-MS: $R_t=0,75$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,2

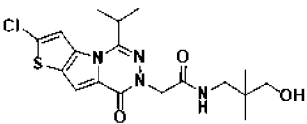
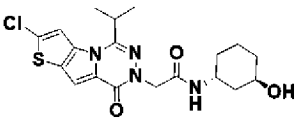
Следующие примеры синтезировали аналогично вышеуказанной процедуре сочетания (**пример 10, стадия 1**) с использованием подходящих промежуточных соединений, представляющих собой амины и карбоновые кислоты, необязательно с последующей стадией удаления защитной группы.

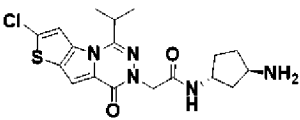
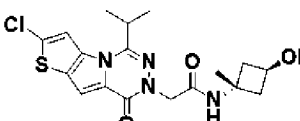
№ приме ра	Структура	Название	^1H ЯМР	LC/MS (мин.; масса/ заряд)	Промежут очное соединени е
пр. 11		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид	(400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 10,34 (s, 1H), 7,48-7,42 (перекрывание s и d, 1+1H), 7,21 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,0 (s, 2H), 3,38 (септет, 1H), 1,44 (d, 6H).	$R_t=1,08$ [M+H] ⁺ 408,1	1

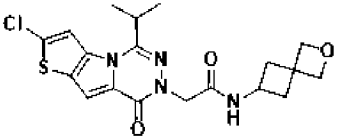
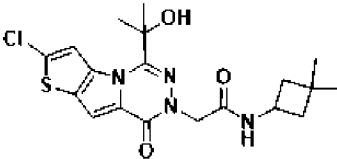
пр. 12		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тиазол-5-ил)ацетамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ (ppm) 10,04 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,36 (септет, 1H), 1,43 (d, 6H).	Rt=1,02 [M+H] ⁺ 408,1	1
пр. 13		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9,96 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,62 (септет, 1H), 1,31 (d, 6H).	Rt=1,11 [M+H] ⁺ 436,0	1
пр. 14		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(6-фторпиридин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,67-	Rt=1,09 [M+H] ⁺ 420,1	1

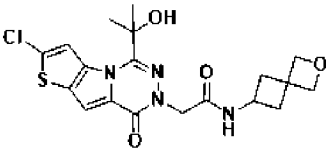
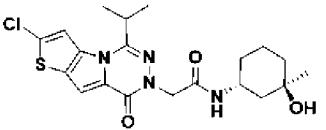
			3,57 (m, 1H), 1,30 (d, 6H).		
пр. 15		2-(2-Хлор-5- изопропил-8- оксотieno[2',3':4,5]пи- рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-(5- фторпиримидин-4- ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 11,09 (s, 1H), 8,84- 8,79 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,62 (септет, 1H), 1,30 (d, 6H).	Rt=1,01 [M+H] ⁺ 421,1	1
пр. 16		2-(2-Хлор-5- изопропил-8- оксотieno[2',3':4,5]пи- рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-(5- хлорпиримидин-4- ил)ацетамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ (ppm) 8,84 (s, 1H), 8,64 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,39 (септет, 1H), 1,43 (d, 6H).	Rt=1,04 [M+H] ⁺ 437,0	1
пр. 17		(R)-2-(2-Хлор-5- изопропил-8- оксотieno[2',3':4,5]пи- рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-(1- метилпиперидин-3- ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,91 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,61- 4,47 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,59 (септет, 1H), 2,65-2,57 (m,	Rt=0,76; [M+H] ⁺ 422,2	1

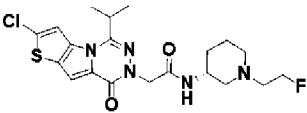
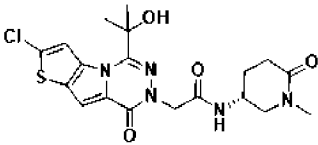
			1H), 2,13 (s, 3H) 1,95-1,86 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,28 (d, 6H), 1,25-1,11 (m, 2H).		
пр. 18		(S)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пиридо[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,91 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,61-4,47 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,59 (септет, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,13 (s, 3H) 1,95-1,86 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,28 (d, 6H), 1,25-1,11 (m, 2H).	Rt=0,76; [M+H] ⁺ 422,2	1
пр. 19		(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пиридо[1,2-	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,20 (d, 1H), 7,80 (s,	Rt=0,83 [M+H] ⁺ 422,2	1

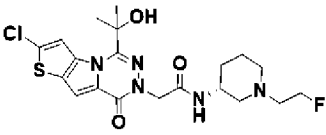
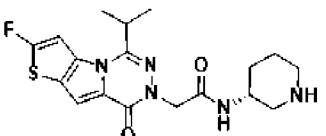
		d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(6-оксопиперидин-3-ил)ацетамид	1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,99 (br s, 1H), 3,59 (септет, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,35-2,17 (m, 2H), 1,91 - 1,69 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 1H) - перекрывани е с 1,29 (d, 6H).		
пр. 20		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пи рроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ацет амид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,96 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 4,58 (br s, 2H), 4,43 (br s, 1H), 3,58 (br m, 1H), 3,16-2,80 (m, 4H), 1,29 (br s, 6H), 0,77 (br s, 6H).	Rt=1,01 [M+H] ⁺ 411,1	1
пр. 21		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пи рроло[1,2-d][1,2,4]триазин-	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,80 (br s, 2H), 7,46 (br s,	Rt=0,96 [M+H] ⁺ 423,2	1

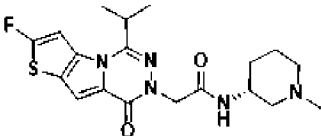
		7(8H)-ил)-N- ((1R,3R)-3- гидроксициклогекси л)ацетамид	1H), 4,52 (br s, 2H), 4,41 (br s, 1H), 4,0 (br s, 1H), 3,90 (br s, 1H), 3,59 (br s, 1H), 1,74- 1,54 (br m, 4H), 1,53- 1,38 (br m, 4H), 1,27 (br m, 6H).		
пр. 22		N-((1R,3R)-3- Аминоциклопентил)- 2-(2-хлор-5- изопропил-8- оксотииено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,09 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (br s, 3H), 7,47 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,28- 4,22 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 2H), 2,12- 1,97 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,55- 1,44 (m, 2H), 1,29 (d, 6H).	Rt=0,76 [M+H] ⁺ 408,1	1
пр. 23		2-(2-Хлор-5- изопропил-8- оксотииено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-((1r,3r)- 3-гидрокси-1-	(400 МГц, DMSO-d6) (ppm) 8,02 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,48 (s,	Rt=0,94 [M+H] ⁺ 409,3	1

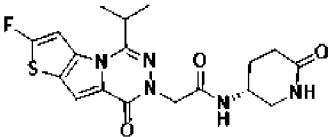
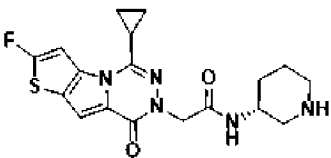
		метилциклобутил)ац етамид	2H), 4,14- 4,09 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 2,57- 2,52 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (d, 6H).		
пр. 24		2-(2-Хлор-5- изопротил-8- оксотиено[2',3':4,5]пи роло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-(2- оксаспиро[3.3]гептан -6-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,17 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,02 (ttd, 1H), 3,59 [M+H] ⁺ (септет, 1H), 421,1 2,54-2,45 (m, 2H, перекрывани е с сигналом DMSO), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,28 (d, 6H).	Rt=0,96	1
пр. 25		2-(2-Хлор-5-(2- гидроксипропан-2- ил)-8- оксотиено[2',3':4,5]пи роло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-(3,3- диметил-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,25 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,02 (ttd, 1H), 3,59 [M+H] ⁺ (септет, 1H), 423,1 2,54-2,45 (m, 2H, перекрывани е с сигналом DMSO), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,28 (d, 6H).	Rt=1,11	13

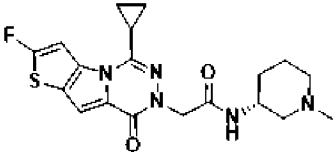
		диметилциклобутил) ацетамид	2H), 4,20 (ttd, 1H), 2,07- 1,98 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).		
пр. 26		2-(2-Хлор-5-(2- гидроксипропан-2- ил)-8- оксотиено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-(2- окаспиро[3.3]гептан -6-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,25 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,02 (ttd, 1H), 2,54- 2,45 (m, 2H, перекрывани е с сигналом DMSO), 2,13-2,0 (m, 2H), 1,58 (s,6H).	Rt=0,87 [M+H] ⁺ 437,1	13
пр. 27		2-(2-Хлор-5- изопропил-8- оксотиено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N- ((1R,3R)-3-гидрокси- 3- метилциклогексил)ац	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,8 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,99- 3,85 (m, 1H),	Rt=1,03 [M+H] ⁺ 437,2	1

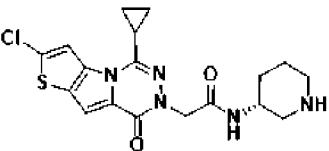
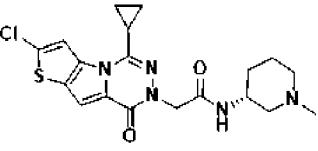
		етамид	3,67-3,53 (m, 1H), 1,78-1,37 (m, 5H), 1,29 (d, 6H), 1,21-0,93 (m, 3+3H).		
пр. 28		(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-(1-(2-фторэтил)пиперидин -3-ил)ацетамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ (ppm) 7,42 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,61 (br d, 1H), 4,82-4,63 (m, 2H), 4,35 (dt, 2H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,40 (септет, 1H), 2,65-2,44 (m, 5H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H, перекрывани е с пиком воды), 1,44 (d, 6H).	Rt=0,78 [M+H] ⁺ 454,2	1
пр. 29		(R)-2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-(1-метил-6-	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm) 8,34 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,14-	Rt=0,80 [M+H] ⁺ 452,1	13

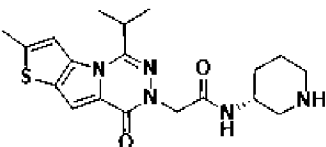
		оксопиперидин-3-ил)ацетамид	4,03 (br m, 1H), 3,53-3,38 (m, 1H, перекрывание с пиком воды), 3,15-3,03 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,42-2,20 (m, 2H), 1,93-1,74 (m, 2H), 1,58 (s, 6H).		
пр. 30		(R)-2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,94 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,63-4,39 (m, 4H), 3,8-3,67 (br d) [1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2-фторэтил)пиперидин-3-ил)ацетамид	Rt=0,72 [M+H] ⁺ 470,2	13
пр. 31		Гидрохлорид (R)-2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,02 (br s, 2H), 8,28 (d, 1H), 7,55 (s, 1H),	Rt=0,70 [M+H] ⁺ 392,3	28

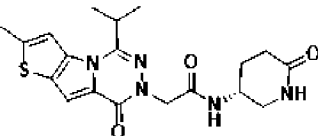
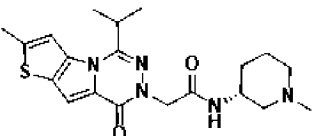
		7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида	7,48 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,05-3,91 (m, 1H), 3,54-3,49 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 2H), 2,87-2,70 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 1H), 1,28 (d, 6H).		
пр. 32		(R)-2-(2-Фтор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,05 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,06-2,80 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41-2,17 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 1H), 1,38-1,22 (m, 1H) - перекривани е с 1,29 (d, 6H).	Rt=0,71 [M+H] ⁺ 406,2	28

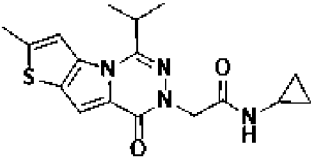
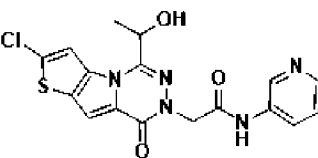
пр. 33		(R)-2-(2-Фтор-5-изопропил-8-оксо-тиено[2',3':4,5]пиридо[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(6-оксопиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,19 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,04-3,92 (br m, 1H), 3,53 (септет, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 2H), 1,90-1,69 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 1H) - перекрываются с 1,28 (d, 6H).	Rt=0,77 [M+H] ⁺ 406,2	28
пр. 34		(R)-2-(5-Циклопропил-2-фтор-8-оксо-тиено[2',3':4,5]пиридо[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,78 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,63-3,59 (br m, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,28 (dd, 1H),	Rt=0,67 [M+H] ⁺ 390,2	30

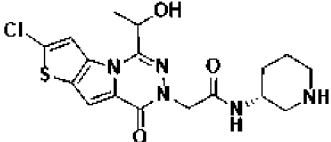
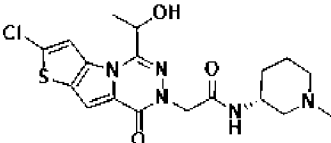
			1,79-1,70 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,39-1,28 (m, 2H), 1,17-1,08 (m, 2H), 1,0-0,92 (m, 2H).		
пр. 35		(R)-2-(5-Циклопропил-2-фтор-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,53 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,47-3,30 (m, 2H, перекрываются с сигналом воды), 2,87-2,76 (m, 1H+3H), 2,71-2,57 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H, перекрываются с сигналом DMSO), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 1H), 1,46-1,32 (m, 1H), 1,18-	Rt=0,65 [M+H] ⁺ 404,2	30

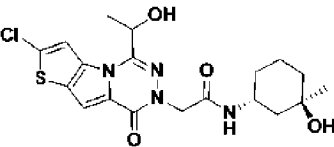
			1,11 (m, 2H), 1,03-0,93 (m, 2H).		
пр. 36		Гидрохлорид (R)-2-(2-хлор-5-циклопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,09 (d, 2H), 8,27 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,2-3,06 (m, 2H), 2,87-2,65 (m, 3H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 2H), 1,03-0,92 (m, 2H).	Rt=0,71 [M+H] ⁺ 406,1	6
пр. 37		(R)-2-(2-Хлор-5-циклопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,17 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,03-3,82 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 2H, перекрывани е с сигналом	Rt=0,72 [M+H] ⁺ 420,2	6

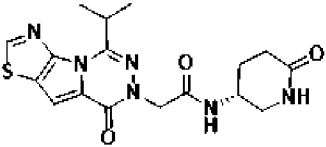
			воды), 2,84-2,65 (m, 6H), 1,96-1,76 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 2H), 1,49-1,33 (m, 1H), 1,20-1,09 (m, 2H), 1,03-0,90 (m, 2H).		
пр. 38		(R)-2-(5-Изопропил-2-метил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,85 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,67-3,53 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,41-1,26 (m, 2H) - перекрываются с 1,32 (d, 6H).	Rt=0,7 [M+H] ⁺ 388,2	10

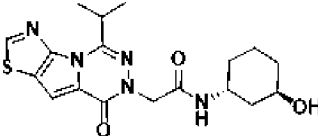
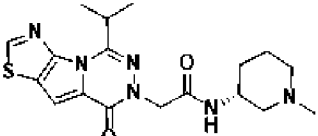
пр. 39		(R)-2-(5-Изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пи	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,19 (s, 1H), 7,57-7,13 (br m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,12-3,90 (br m, 1H), 3,65-3,50 (br m, 1H), 3,09-2,92 (br m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,34-2,13 (br m, 2H), 1,92-1,66 (br m, 2H), 1,30 (br s, 6H).	Rt=0,79 [M+H] ⁺ 402,2	10
пр. 40		(R)-2-(5-Изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пи	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,15 (br d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,97-3,84 (br m, 1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,25-2,95 (br m, 2H), перекрывани	Rt=0,71 [M+H] ⁺ 402,2	10

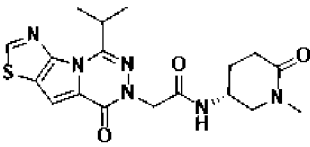
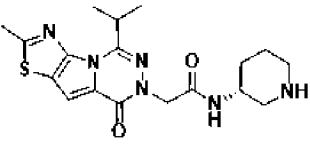
			1,93-1,52 (m, 3H), 1,40-1,26 (m, 1H) - перекривани е с 1,30 (d, 6H).		
пр. 41		N-Циклопропил-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,11 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,65-3,51 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H) - перекривани е с 2,62 (s, 3H), 1,30 (d, 6H), 0,66-0,53 (m, 2H), 0,45-0,36 (m, 2H).	Rt=0,94 [M+H] ⁺ 345,1	10
пр. 42		2-(2-Хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 10,45 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,25-5,07 (m, 1H),	Rt=0,77 [M+H] ⁺ 404,2	21

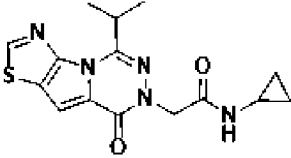
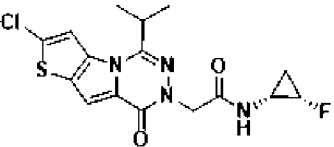
			4,94-4,74 (m, 2H), 1,53 (d, 3H).		
пр. 43		Гидрохлорид 2-(2-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((R)-пиперидин-3-ил)ацетамида	(400 МГц, DMSO-d6) 1:1 смесь диастереомеров δ (ppm) 8,87 (br d, 2H), 8,32 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,22-5,09 (m, 1H), 4,69-4,50 (m, 2H), 4,02-3,88 (br m, 1H), 3,26-3,10 (m, 2H), 2,89-2,71 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H) - перекрывание с 1,51 (s, 3H).	Rt=0,64 [M+H] ⁺ 410,2	21
пр. 44		2-(2-Хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((R)-1-пиперидин-3-ил)ацетамида	(400 МГц, DMSO-d6) 1:1 смесь диастереомеров δ (ppm) 7,98 (d, 1H),	Rt=0,63 [M+H] ⁺ 424,2	21

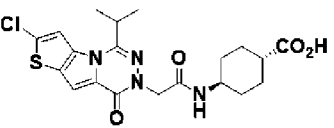
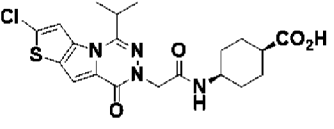
		метилпиперидин-3-ил)ацетамид	7,71 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,15 (q, 1H), 4,65-4,47 (m, 2H), 3,80-3,69 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,48 (m, 1H, перекрывание с сигналом DMSO), 2,15 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 1H) - перекрывание с 1,51 (d, 3H), 1,27-1,15 (m, 1H), протон OH не наблюдается.		
пр. 45		2-(2-Хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)ац	(400 МГц, DMSO-d6) 1:1 смесь диастереомеров δ (ppm) [M+H] ⁺ Rt=0,83 7,79 (2 d, 439,2 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,15 (q,		21

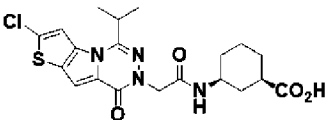
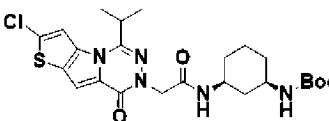
		етамид	1H), 4,60-4,40 (m, 2H), 4,00-3,86 (m, 1H), 1,79-1,55 (m, 3H), 1,53-1,39 (m, 2H) - перекрывани е с 1,52 (d, 3H), 1,20-1,08 (m, 2H) - перекрывани е с 1,11 (s, 3H), 1,06-0,94 (m, 1H), протоны OH не наблюдались.		
пр. 46		(R)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(6-оксопиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,31 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,18 (септет, 1H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,36-2,13 (m, 2H), 1,92 - 1,65 (m, 2H), 1,46-1,19 (m,	Rt=0,67 [M+H] ⁺ 389,2	40

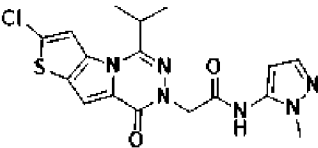
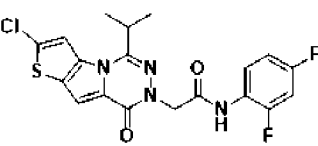
			1H) - перекрывани е с 1,34 (d, 6H).		
пр. 47		N-((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,31 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,58- 4,52 (m, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,18 (септет, 1H), 4,06- 3,96 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 1,69- 1,56 (m, 2H), 1,51-1,16 (m, 6H) - перекрывани е с 1,33 (d, 6H).	Rt=0,79 [M+H] ⁺ 390,2	40
пр. 48		(R)-2-(5-Изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,32 (s, 1H), 7,99 (br d, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,58 (br s, 2H), 4,19 (септет, 1H), 3,88- 3,75 (br m, 1H), 2,93- 2,62 (m, 2H),	Rt=0,63 [M+H] ⁺ 389,3	40

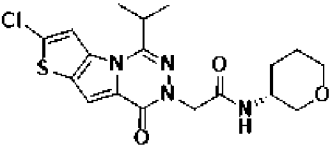
			2,32 (s, 3H), 2,23-1,97 (m, 2H), 1,79- 1,62 (m, 2H), 1,62-1,45 (m, 1H), 1,43- 1,18 (m, 1H) - перекрывани е с 1,33 (d, 6H).		
пр. 49		(R)-2-(5-Изопропил- 8- оксотиазоло[5',4':4,5] пирроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-(1- метил-6- оксопиперидин-3- ил)ацетамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ (ppm) 8,87 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,88- 4,67 (m, 2H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,27 (септет, 1H), 3,58 (ddd, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,90 (s,3H), 2,46 (td, 2H), 2,08- 1,98 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,44 (d, 6H).	Rt=0,72 [M+H] ⁺ 403,2	40
пр. 50		(R)-2-(5-Изопропил- 2-метил-8- оксотиазоло[5',4':4,5] пирроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7,84 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,54 (s,	Rt=0,68 [M+H] ⁺ 389,2	43

		(пиперидин-3-ил)ацетамид	2H), 4,26-4,04 (m, 1H), 3,65-3,55 (br m, 1H), 2,85 (br s, 3+1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,42-2,23 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,39-1,19 (m, 2H) перекрывани е с 1,32 (d 6H).		
пр. 51		N-Циклопропил-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,26-4,05 (m, 1H), 2,73-2,62 (br m, 1H), 1,33 (d, 6H), 0,69-0,54 (m, 2H), 0,48-0,35 (m, 2H).	Rt=0,82 [M+H] ⁺ 332,1	40
пр. 52		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиазено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,24 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (s,	Rt=1,0 [M+H] ⁺ 383,1	1

		7(8H)-ил)-N- ((1R,2S)-2- фторциклопропил)ац етамид	1H), 4,81- 4,74 (m, 0,5H), 4,64- 4,53 (m, 2,5H), 3,58 (септет, 1H), 2,73-2,63 (m, 1H), 1,28 (d, 6H), 1,11- 0,99 (m, 1H), 0,96-0,82 (m, 1H).		
пр. 53		(1r,4r)-4-(2-(2-Хлор- 5-изопропил-8- оксотieno[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)- ил)ацетамидо)циклог ексан-1-карбоновая кислота	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm): 12,04 (br s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,62-3,47 (m, 2H), 2,16- 2,09 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,82- 1,78 (m, 2H), 1,40-1,16 (m, 4H), 1,29 (d, 6H).	Rt=0,96 [M+H] ⁺ 451,2	1
пр. 54		(1s,4s)-4-(2-(2-Хлор- 5-изопропил-8- оксотieno[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm): 12,12 (br s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80 (s, 1H),	Rt=0,97 [M+H] ⁺ 451,3	1

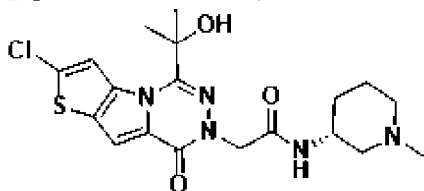
		ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота	7,46 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,51 (септет, 1H), 3,29-3,27 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 6H), 1,28 (d, 6H).		
пр. 55		(1R,3S)-3-(2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm): 12,06 (br s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,33-3,24 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 3H), 1,37-1,09 (m, 4H), 1,28 (d, 6H).	Rt=0,99 [M+H] ⁺ 451,2	1
пр. 56		Трет-бутил-((1R,3S)-3-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоната	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm): 7,91 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,50	Rt=1,20 [M+H] ⁺ 522,3	1

		ил)ацетамидо)циклог ексил)карбамат	(s, 2H), 3,64- 3,52 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 1H), 1,91- 1,83 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,31- 1,21 (m, 2H) - перекривани е с 1,28 (d, 6H), 1,12- 1,02 (m, 2H).		
пр. 57		2-(2-Хлор-5- изопропил-8- оксотиено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-(1- метил-1H-пиразол-5- ил)ацетамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ 8,97 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (септет, 1H), 1,44 (d, 6H).	Rt=0,98 [M+H] ⁺ 405,1	1
пр. 58		2-(2-Хлор-5- изопропил-8- оксотиено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-(2,4- дифторфенил)ацетам ид	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,81-7,71 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41- 7,23 (m, 1H), 7,11-7,00 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,67-	Rt=1,20 [M+H] ⁺ 437,1	1

			3,56 (m, 1H), 1,30 (d, 6H).		
пр. 59		(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ 8,00 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,60-4,48 (m, 2H), 3,76-3,64 (m, 3H), 3,50 (септет, 1H), 3,35 (m, 1H, перекрываются с сигналом воды), 3,15-3,06 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,57-1,41 (m, 2H), 1,28 (d, 6H).	Rt=1,01 [M+H] ⁺ 409,1	1

Пример 60

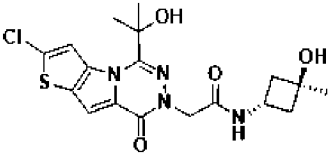
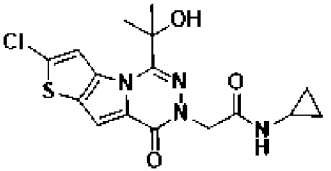
(R)-2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамид

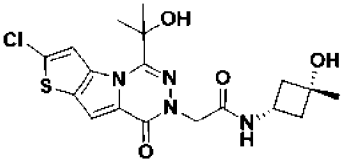
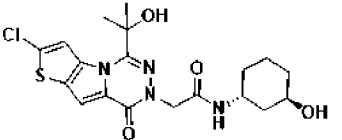
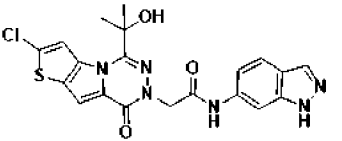


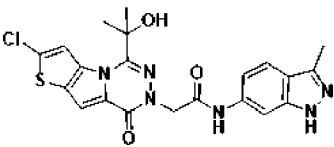
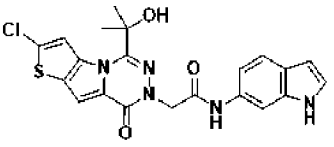
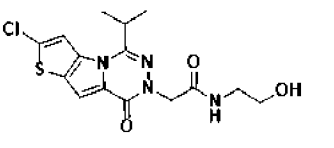
К раствору **промежуточного соединения 13** (342 мг, 1,001 ммоль) и (R)-1-метилпиперидин-3-амин (149 мг, 1,301 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли DIPEA (0,524 мл, 3,00 ммоль), HOBt (169 мг, 1,101 ммоль) и EDC (249 мг, 1,301 ммоль). Раствор перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью 5% раствора Na₂CO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой дважды

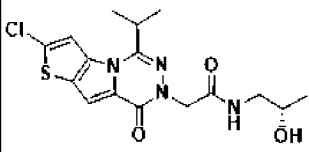
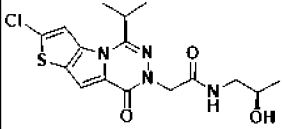
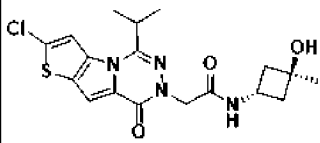
промывали с помощью 5% раствора Na_2CO_3 , а затем рассола. Белый осадок, который образовывался между слоями, отфильтровывали. Оставшийся органический экстракт высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением грязно-белого твердого вещества после растирания в порошок с DCM. Данный неочищенный продукт объединяли с первым осадком и дополнительно очищали посредством кристаллизации из горячего MEK с получением титульного соединения в виде белого кристаллического твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,98 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,54 (d, $J=1,9$ Гц, 2H), 3,81-3,66 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,48-2,45 (m, перекрывание с сигналом DMSO, 1H) 2,13 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,52-1,38 (m, 1H), 1,27-1,11 (m, 1H). LC-MS: $R_t=0,69$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,2

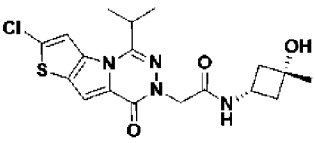
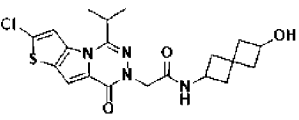
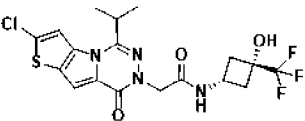
Следующие примеры синтезировали аналогично вышеуказанной процедуре сочетания (**пример 60**) с использованием подходящих промежуточных соединений, представляющих собой амины и карбоновые кислоты, необязательно с последующей стадией удаления защитной группы.

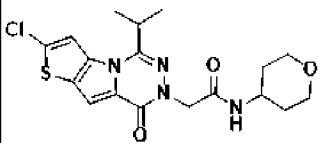
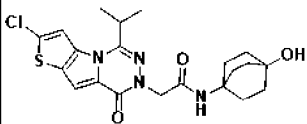
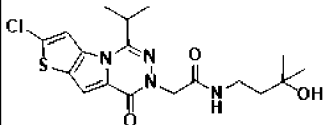
№ приме ра	Структура	Название	^1H ЯМР	LC/MS (мин.; масса/за ряд)	Проме жуточн ое соедин ение
пр. 61		2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-((1r,3r)- 3-гидрокси-3- метилциклобутил)ац етамид	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,26 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,26 (p, 1H), 2,32-2,14 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,25 (s, 3H).	$R_t=0,85$ [$\text{M}+\text{H}$] ⁺ 425,1	13
62		2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-циклопро пилацетамид	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,14 (d, 1H), 7,91 (s, 1H),	$R_t=0,89$ [$\text{M}+\text{H}$] ⁺ 381,1	13

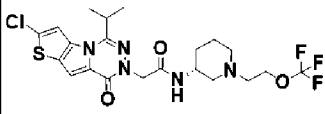
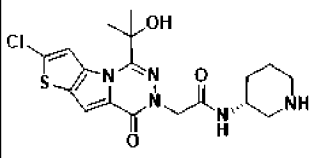
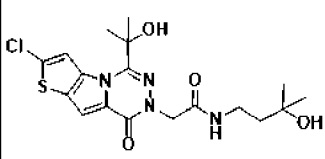
		проло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N- циклопропилацетамид	7,53 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,72-2,58 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 0,68-0,57 (m, 2H), 0,45-0,35 (m, 2H).		
пр. 63		2-(2-Хлор-5-(2- гидроксипропан-2- ил)-8- оксотиено[2',3':4,5]пи проло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-((1s,3s)- 3-гидрокси-3- метилциклобутил)ац етамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,25 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,78 (h, 1H), 2,22 (ddt, 2H), 2,04- 1,85 (m, 2H), 1,58(s, 6H), 1,21 (s, 3H).	Rt=0,82 [M+H] ⁺ 425,1	13
пр. 64		2-(2-Хлор-5-(2- гидроксипропан-2- ил)-8- оксотиено[2',3':4,5]пи проло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N- ((1R,3R)-3- гидроксициклогексил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,05-7,78 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,49 (d, 3H), 3,94 (d, 2H), 1,50 (d, 14H).	Rt=0,87 [M+H] ⁺ 439,1	13
пр. 65		2-(2-Хлор-5-(2- гидроксипропан-2- ил)-8- оксотиено[2',3':4,5]пи проло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-(1H-	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 12,90 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d,	Rt=0,84 [M+H] ⁺ 457,1	13

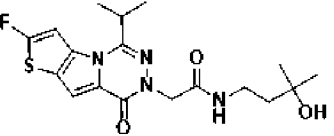
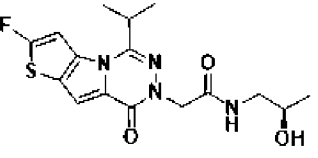
		индазол-6-ил)ацетамид	1H), 7,57 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 1,61 (s, 6H).		
пр. 66		2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пи рроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-метил-1H-индазол-6-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 12,46 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).	Rt=0,97 [M+H] ⁺ 471,2	13
пр. 67		2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пи рроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1H-индол-6-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 11,01 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 7,26 (t, 1H, J= 2,8 Гц), 7,05 (dd, 1H, J= 8,5, 1,8 Гц), 6,35 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 1,61 (s, 6H).	Rt=1,04 [M+H] ⁺ 456,2	13
пр. 68		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пи рроло[1,2-d][1,2,4]триазин-	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,03 (br t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,74	Rt=0,85 [M+H] ⁺ 369,0	1

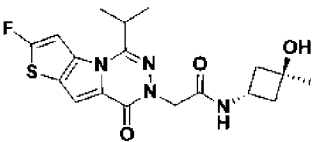
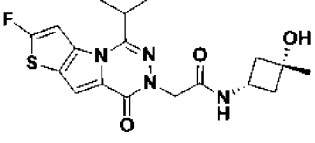
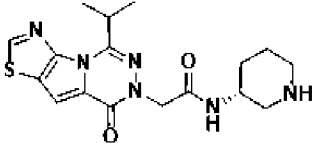
		7(8H)-ил)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид	(br s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,58 (септет, 1H), 3,4 (t, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 1,29 (d, 6H).		
пр. 69		(S)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-гидроксипропил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,99 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,68 (br s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,7-3,62 (m, 1H), 3,58 (септет, 1H), 3,03 (t, 2H), 1,28 (d, 6H), 1,01 (d, 3H).	Rt=0,89 [M+H] ⁺ 383,1	1
пр. 70		(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-гидроксипропил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,98 (br t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,68 (br s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,7-3,62 (m, 1H), 3,58 (br септет, 1H), 3,03 (br t, 2H), 1,28 (d, 6H), 1,01 (d, 3H).	Rt=0,89 [M+H] ⁺ 383,1	1
пр. 71		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,18 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,34-4,18 (m, 1H), 3,59 (септет,	Rt=0,93 [M+H] ⁺ 409,1	1

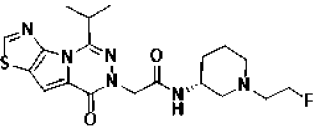
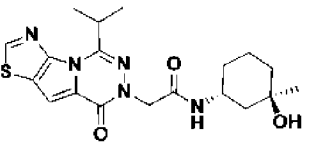
		етамид	1H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,28 (d, 6H), 1,24 (s, 3H).		
пр. 72		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пи рроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ац етамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,18 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,86-3,72 (m, 1H), 3,58 (септет, 1H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,28 (d, 6H), 1,21 (s, 3H).	Rt=0,92 [M+H] ⁺ 409,2	1
пр. 73		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пи рроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(6-гидроксиспиро[3.3]ге птан-2-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,15 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,95-4,79 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,21-4,03 (m, 2H), 4,00-3,86 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 2,39-2,05 (m, 4H), 2,00-1,65 (m, 4H), 1,28 (d, 6H).	Rt=0,97 [M+H] ⁺ 435,2	1
пр. 74		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пи рроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,42 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,52 (s,	Rt=1,04 [M+H] ⁺ 463,0	1

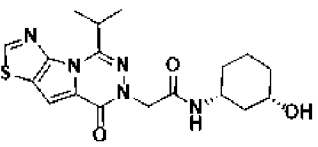
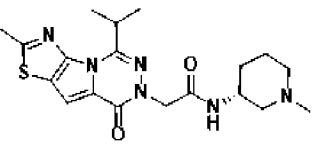
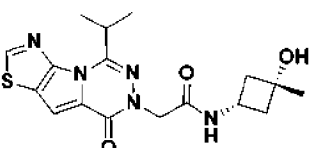
		3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)ацетамид	2H), 4,02-3,89 (m, 1H), 3,59 (септет, 1H), 2,82-2,62 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 2H), 1,29(d,6H).		
пр. 75		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,00 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,89-3,74 (m, 3H), 3,59 (септет, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H), 1,28 (d, 6H).	Rt=0,97 [M+H] ⁺ 409,2	1
пр. 76		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,79 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,58 (септет, 1H), 1,93-1,84 (m, 6H), 1,60-1,51 (m, 6H), 1,27 (d, 6H).	Rt=0,99 [M+H] ⁺ 449,2	1
пр. 77		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,87 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,58 (септет, 1H), 3,19-3,09 (m,	Rt=0,96 [M+H] ⁺ 411,1	1

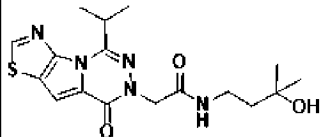
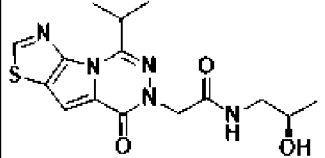
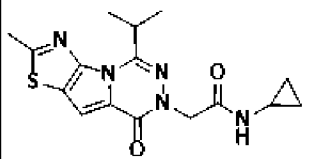
		д	2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 1,08 (s, 6H).		
пр. 78		(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2-(трифторметокси)этил)пиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) - широкие неразделенные сигналы, δ (ppm) 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,87-2,59 (m, 4H), 2,15-1,86 (m, 2H), 1,80-1,39 (m, 4H), 1,28 (s, 6H).	Rt=0,93 [M+H] ⁺ 520,1	1
пр. 79		(R)-2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,00-7,88 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,96-2,66 (m, 2H), 2,45-2,22 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,48-1,14 (m, 3H).	Rt=0,69 [M+H] ⁺ 424,2	13
пр. 80		(2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,98 (t, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,51 (s,	Rt=0,88 [M+H] ⁺ 427,2	13

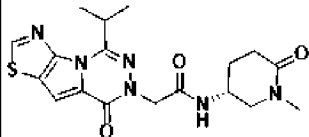
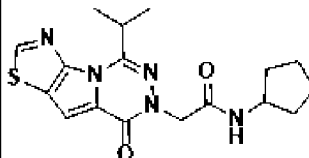
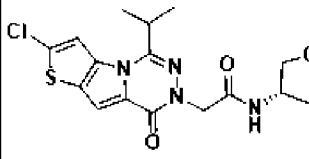
		проло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)ацетамид	7,52 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,00-3,85 (m, 1H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,6 (s, 6H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,06-0,93 (m, 1H).		
пр. 84		2-(2-Фтор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пи-проло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) - широкие неразделенные сигналы, δ (ppm) 7,86 (s, 1H), 7,66-7,32 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,15 (s, 2H), 1,65-0,89 (m, 14H).	Rt=0,90 [M+H] ⁺ 395,1	24
пр. 85		(R)-2-(2-Фтор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пи-проло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-гидроксипропил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,96 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,52 (септет, 1H), 3,07-2,97 (m, 2H), 1,28 (d, 6H), 1,01 (d, 3H).	Rt=0,83 [M+H] ⁺ 367,1	24

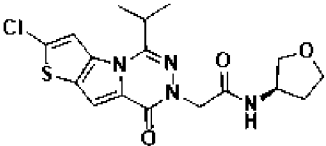
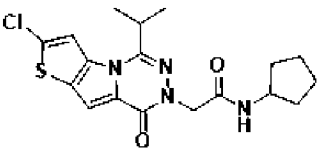
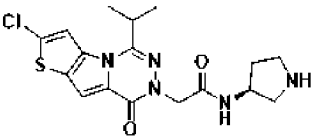
пр. 86		2-(2-Фтор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,17 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,52 (септет, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,28 (d, 6H), 1,24 (s, 3H).	Rt=0,86 [M+H] ⁺ 393,2	24
пр. 87		2-(2-Фтор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,17 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,51 (септет, 1H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,28 (d, 6H), 1,21 (s, 3H).	Rt=0,86 [M+H] ⁺ 393,1	24
пр. 88		(R)-2-(5-Изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,31 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,61-4,51 (m, 2H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,44-2,18 (m, 3H),	Rt=0,61 [M+H] ⁺ 375,2	40

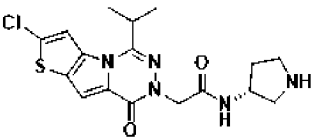
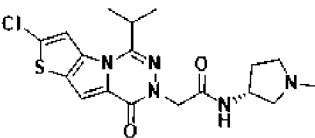
			1,79-1,70 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,37-1,28 (m, 8H).		
пр. 89		(R)-N-(1-(2- Фторэтил)пиперидин -3-ил)-2-(5- изопропил-8- оксотиазоло[5',4':4,5] пирроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,31 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,62- 4,49 (m, 3H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,74-2,54 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,33 (d, 6H), 1,26- 1,13 (m, 1H).	Rt=0,64 [M+H] ⁺ 421,2	40
пр. 90		N-((1R,3R)-3- Гидрокси-3- метилциклогексил)- 2-(5-изопропил-8- оксотиазоло[5',4':4,5] пирроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,31 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,17 (септет, 1H), 4,00-3,87 (m, 1H), 1,76-1,54 (m, 3H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,33 (d, 6H), 1,19-0,94 (m, 3H) - перекрывание с 1,09 (s, 3H). Сигнал OH не	Rt=0,88 [M+H] ⁺ 408,3	40

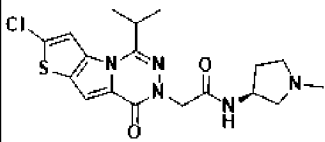
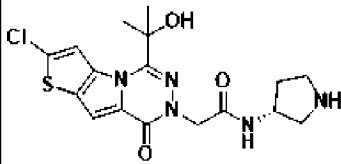
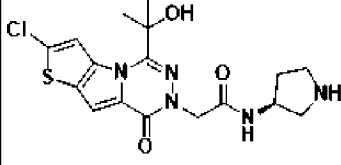
			наблюдается.		
пр. 91		N-((1R,3S)-3-Гидроксициклогексил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,31 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,17 (септет, 1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,79-1,60 (m, 3H), 1,33 (d, 6H), 1,27-0,94 (m, 4H).	Rt=0,8 [M+H] ⁺ 390,2	40
пр. 92		(R)-2-(5-Изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,91 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,60-4,49 (m, 2H), 4,14 (септет, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,96-1,75 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,53-1,39 (m, 1H), 1,32 (d, 6H), 1,27-1,13 (m, 2H).	Rt=0,71 [M+H] ⁺ 402,2	43
пр. 93		N-((1s,3s)-3-Гидрокси-3-метилциклобутил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,31 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,52 (s,	Rt=0,76 [M+H] ⁺ 376,1	40

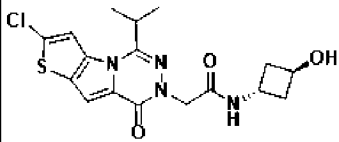
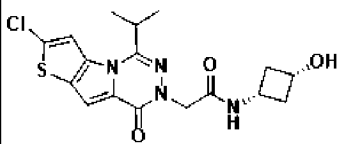
		d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид	2H), 4,18 (септет, 1H), 3,85-3,74 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,33 (d, 6H), 1,21 (s, 3H).		
пр. 94		N-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,31 (s, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,33 (d, 6H), 1,08 (s, 6H).	Rt=0,81 [M+H] ⁺ 378,1	40
пр. 95		(R)-N-(2-Гидроксипропил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,31 (s, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,64-4,53 (m, 2H), 4,17 (септет, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 2H), 1,33 (d, 6H), 1,02 (d, 3H).	Rt=0,73 [M+H] ⁺ 350,1	40
пр. 96		N-Циклопропил-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) - широкие неразделенные сигналы, δ (ppm) 8,08 (s, 1H), 7,42	Rt=0,93 [M+H] ⁺ 346,2	43

		7(8H)-ил)ацетамид	(s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,14 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,64 (s, 1H), 1,31 (d, 6H), 0,66-0,55 (m, 2H), 0,41 (s, 2H).		
пр. 97		(R)-2-(5-Изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 9,90 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,29-4,12 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 1,34 (d, 6H).	Rt=0,75 [M+H] ⁺ 399,1	40
пр. 98		N-Циклопентил-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) 9,31 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,26-4,10 (m, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,70-1,18 (m, 6H) - перекрывание с 1,33 (d, 6H).	Rt=0,99 [M+H] ⁺ 360,3	40
пр. 99		(S)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-	(400 МГц, CDCl ₃) 7,43 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,5 (d, 1H), 4,78-4,69 (m, 2H), 4,61-4,53 (m, 1H), 3,97 -3,88 (m,	Rt=0,95 [M+H] ⁺ 395,1	1

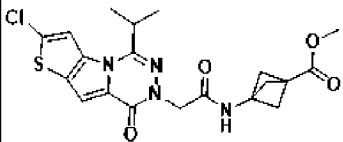
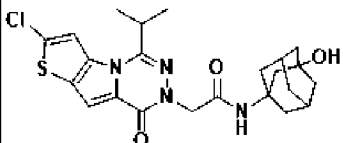
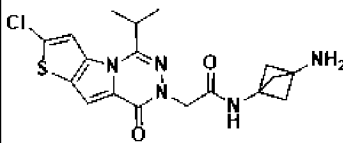
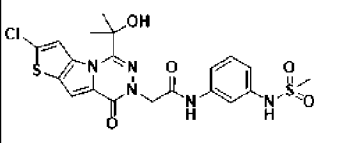
		ил)ацетамид	1H), 3,87-3,74 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,4 (септет, 1H), 2,34-2,19 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,45 (d, 6H).		
пр. 100		(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетамид	(400 МГц, CDCl ₃) 7,43 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,5 (d, 1H), 4,78-4,69 (m, 2H), 4,61-4,53 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,87-3,74 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,4 (септет, 1H), 2,34-2,19 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,45 (d, 6H).	Rt=0,95 [M+H] ⁺ 395,1	1
пр. 101		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-циклопентилацетамид	(400 МГц, DMSO-d ₆) 7,96 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,14-3,93 (m, 1H), 3,64-3,50 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,48-1,34 (m, 2H), 1,28 (d, 6H).	Rt=1,14 [M+H] ⁺ 393,2	1
пр. 102		(S)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пи рроло[1,2-	(400 МГц, DMSO-d ₆) - широкие неразделенные	Rt=0,74 [M+H] ⁺ 394,1	1

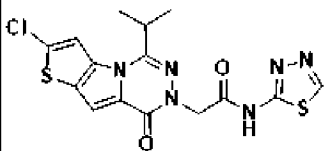
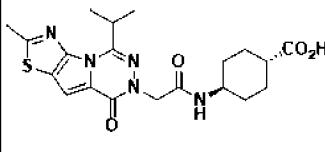
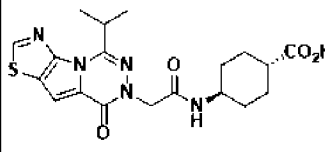
		d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамид	сигналы, δ (ppm) 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,01-2,65 (m, 3H), 1,89 (s, 1H), 1,50 (s, 1H), 1,39-1,15 (m, 8H).		
пр. 103		(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) - широкие неразделенные сигналы, δ (ppm) 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,01-2,65 (m, 3H), 1,89 (s, 1H), 1,50 (s, 1H), 1,39-1,15 (m, 8H).	Rt=0,74 [M+H] ⁺ 394,1	1
пр. 104		(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,2 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,58-4,45 (m, 2H), 4,26-4,13 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,62-2,51 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H),	Rt=0,76 [M+H] ⁺ 408,2	1

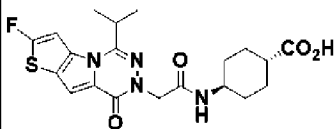
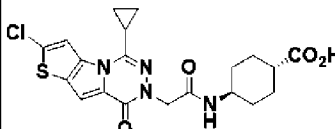
			1,28 (d, 6H).		
пр. 105		(S)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,2 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,58-4,45 (m, 2H), 4,26-4,13 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 2,62-2,51 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,28 (d, 6H).	Rt=0,76 [M+H] ⁺ 408,2	1
пр. 106		(R)-2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) - широкие неразделенные сигналы, δ (ppm) 8,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,1 (s, 1H), 3,74-3,47 (m, 3H), 2,98-2,63 (m, 2H), 1,9 (s, 1H), 1,67-1,44 (m, 7H).	Rt=0,67 [M+H] ⁺ 410,1	13
пр. 107		(S)-2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-	(400 МГц, DMSO-d6) - широкие неразделенные сигналы, δ (ppm) 8,12 (s, 1H), 7,91	Rt=0,67 [M+H] ⁺ 410,1	13

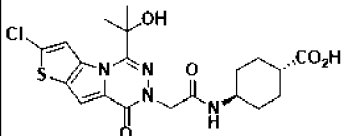
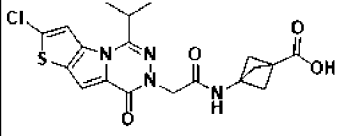
		7(8H)-ил)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамид	(s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,1 (s, 1H), 3,74-3,47 (m, 3H), 2,98-2,63 (m, 2H), 1,9 (s, 1H), 1,67-1,44 (m, 7H).		
пр. 108		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-((1r,3r)- 3-гидроксициклобутил) ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,24 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,0 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,29-4,16 (m, 2H), 3,58 (септет, 1H), 2,16-2,06 (m, 4H), 1,28 (d, 6H).	Rt=0,89 [M+H] ⁺ 395,0	1
пр. 109		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)-N-((1s,3s)- 3-гидроксициклобутил) ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 8,16 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), перекрывание с сигналом DMSO), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,29 (d, 6H).	Rt=0,89 [M+H] ⁺ 395,1	1

пр. 110		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(2-(1-гидроксициклопропил)этил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) - широкие сигналы, δ 7,93 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,26 (m, 2H, перекрывание с сигналом воды), 1,64-1,50 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 0,59-0,45 (m, 2H), 0,40-0,25 (m, 2H).	Rt=0,98 [M+H] ⁺ 409,1	1
пр. 111		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ 8,30 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,66 (t, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,58 (септет, 1H), 3,41 (d, 2H), 1,28 (d, 6H), 0,73-0,64 (m, 2H), 0,58-0,48 (m, 2H).	Rt=0,91 [M+H] ⁺ 395,1	1
пр. 112		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)ацетамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ 9,16 (br s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,51 (t, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,40 (септет, 1H),	Rt=1,14 [M+H] ⁺ 453,0	1

			1,45 (d, 6H).		
пр. 113		Метил-3-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат	(400 МГц, DMSO-d6) δ 8,70 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,64-3,53 (m, 1H) - перекрывание с 3,60 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,29 (d, 6H).	Rt=1,08 [M+H] ⁺ 449,1	1
пр. 114		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-((1S,3R,5S)-3-гидроксиадамantan-1-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm): 7,80 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,49-4,46 (m, 3H), 3,59 (септет, 1H), 2,12 (b s, 2H), 1,87-1,74 (m, 6H), 1,55-1,47 (m, 4H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,28 (d, 6H).	Rt=1,07; [M+H] ⁺ 475,1	1
пр. 115		N-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) - соль HCl, δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 8,74 (br s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,65-3,53 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,28 (d, 6H).	Rt=0,76; [M+H] ⁺ 406,1	1
пр. 116		2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm): 10,29 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,65-3,53 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,28 (d, 6H).	Rt=0,97; [M+H] ⁺ 508,1	13

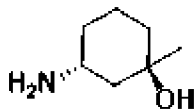
		оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-(метилсульфонамидо)фенил)ацетамид	1H), 9,77 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,33 (dt, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,93-6,82 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,60 (s, 6H).		
пр. 117		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ (ppm): 8,82 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,40 (септет, 1H), 1,44 (d, 6H). NH не наблюдается.	Rt=0,99; [M+H] ⁺ 409,1	1
пр. 118		(1r,4r)-4-(2-(5-Изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,05 (br s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,14 (септет, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,93-1,74 (m, 4H), 1,38-1,15 (m, 4H) - перекрывание с 1,31 (d, 6H).	Rt=0,91; [M+H] ⁺ 432,3	43
пр. 119		(1r,4r)-4-(2-(5-Изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,0 (br s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,53	Rt=0,82; [M+H] ⁺ 418,3	40

		7(8H)- ил)ацетамидо)циклог ексан-1-карбоновая кислота	(s, 2H), 4,17 (септет, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H) - перекрывание с сигналом воды, 2,19-2,06 (m, 1H), 1,97-1,73 (m, 4H), 1,39-1,12 (m, 4H) - перекрывание с 1,33 (d, 6H).		
пр. 120		(1r,4r)-4-(2-(2-Фтор- 5-изопропил-8- оксотииено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)- ил)ацетамидо)циклог ексан-1-карбоновая кислота	(400 МГц, DMSO-d6) δ 12,04 (br s, 1H), 7,88 (br d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,58-3,49 (m, 2H, перекрывание с сигналом воды), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,96-1,72 (m, 4H), 1,41-1,15 (m, 10H).	Rt=0,91; [M+H] ⁺ 435,3	24
пр. 121		(1r,4r)-4-(2-(2-Хлор- 5-циклопропил-8- оксотииено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)- ил)ацетамидо)циклог ексан-1-карбоновая кислота	(400 МГц, DMSO-d6) δ 8,19-7,75 (m, 2H), 7,44 (br s, 1H), 4,47 (br s, 2H), 3,5 (m, 1H), перекрывание с сигналом воды), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,98-1,69 (m, 4H), 1,41-0,79 (m, 9H).	Rt=0,93; [M+H] ⁺ 449,2	6

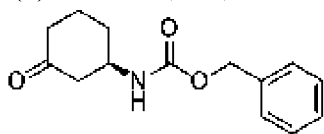
			COOH не наблюдается.		
пр. 122		(1r,4r)-4-(2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)- ил)ацетамидо)циклог ексан-1-карбоновая кислота	(400 МГц, DMSO-d6) δ 8,05-7,85 (m, 2H), 7,53 (br s, 1H), 6,08 (br s, 1H), 4,51 (br s, 2H), 3,18 (m, 1H), перекрывание с сигналом воды), 2,18-2,01 (m, 1H), 1,99-1,71 (m, 4H), 1,58 (s, 6H), 1,43- 1,10 (m, 4H). COOH не наблюдается.	Rt=0,89; [M+H] ⁺ 467,2	13
пр. 123		3-(2-(2-Хлор-5- изопропил-8- оксотииено[2',3':4,5]пи рроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)- ил)ацетамидо)бицикл о[1.1.1]пентан-1- карбоновая кислота	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm): 12,42 (br s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,59 (септет, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,29 (d, 6H)	Rt=0,94; [M+H] ⁺ 435,2	1

Синтез аминных структурных элементов для вышеуказанных примеров.

(1R,3R)-3-Амино-1-метилциклогексан-1-ол, промежуточное соединение 50



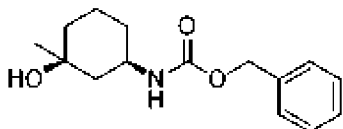
(1) Бензил-(R)-(3-оксоциклогексил)карбамат, промежуточное соединение 51



Оксалилхлорид (0,386 мл, 4,41 ммоль) растворяли в DCM (15 мл) и охлаждали до -

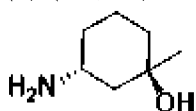
78°C. Раствор DMSO (0,626 мл, 8,82 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли по каплям при -78°C, и смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем бензил-((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)карбамат (1 г, 4,01 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли по каплям, при этом перемешивание продолжали в течение 15 минут, с последующим добавлением триэтиламина (2,80 мл, 20,06 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа при -78°C, затем при к. т. в течение выходных дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали 3 раза солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением бесцветного масла. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 70%) с получением титульного соединения в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,45-7,32 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,46-2,23 (m, 3H), 2,19-1,94 (m, 2H), 1,83-1,63 (m, 2H). LC-MS: Rt=0,85 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 248,3

(2) Бензил-((1R,3S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)карбамат, промежуточное соединение 52



Раствор **промежуточного соединения 51** (790 мг, 3,19 ммоль) в THF (20 мл) охлаждали до -78°C. Затем добавляли по каплям раствор комплекса CH₃Li-LiBr (2,2 М в Et₂O, 4,36 мл, 9,58 ммоль) при данной температуре. Перемешивание продолжали в течение 3,5 часа перед гашением реакционной смеси с помощью 10% NH₄Cl и предоставлением ей возможности достичь к. т. Смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой разделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 60%) с получением титульного соединения в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,47-7,23 (m, 5H), 7,04 (d, 1H), 5,05-4,93 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 1,79-1,53 (m, 3H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 5H), 1,05-0,91 (m, 1H). LC-MS: Rt=0,90 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 264,3

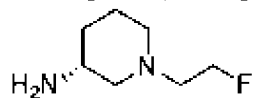
(3) (1R,3R)-3-Амино-1-метилциклогексан-1-ол, промежуточное соединение 50



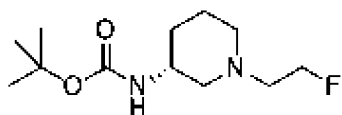
К раствору **промежуточного соединения 52** (550 мг, 2,089 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли HCl (1,25 М в MeOH, 1,671 мл, 2,089 ммоль). Колбу продували аргоном, затем добавляли Pd/C (222 мг, 2,089 ммоль), и суспензию гидрогенизировали при атмосферном давлении в течение 1,5 часа. Реакционную смесь фильтровали через подушку HyFlo, промывали дополнительным количеством MeOH и выпаривали с получением титульного соединения в виде гидрохлоридной соли. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 3,85 (s,

3H), 3,18 (s, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 1,83-1,37 (m, 5H), 1,17-0,86 (m, 6H). MS масса/заряд $[M+H]^+$ 130,2

(R)-1-(2-Фторэтил)пиперидин-3-амин, промежуточное соединение 53

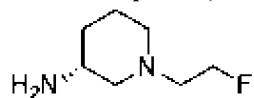


(1) Трет-бутил-(R)-(1-(2-фторэтил)пиперидин-3-ил)карбамат, промежуточное соединение 54



Суспензию (R)-трет-бутилпиперидин-3-илкарбамата (500 мг, 2,497 ммоль), 1-бром-2-фторэтана (0,200 мл, 2,497 ммоль), ТВАВ (161 мг, 0,499 ммоль) и K_2CO_3 (1725 мг, 12,48 ммоль) в ацетоне (20 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Реакционную смесь выпаривали и экстрагировали водой и EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 100%) с получением титульного соединения в виде бесцветного твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 6,65 (d, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,44 (t, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,63 (t, 1H), 2,56 (t, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 10H), 1,19-1,07 (m, 1H). LC-MS: $R_t=0,47$ минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 247,3

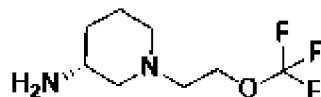
(2) (R)-1-(2-Фторэтил)пиперидин-3-амин, промежуточное соединение 53



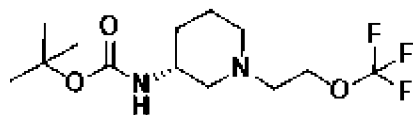
Раствор **промежуточного соединения 54** (152 мг, 0,617 ммоль) в DCM (5 мл) обрабатывали с помощью HCl (4 М в диоксане, 1,543 мл, 6,17 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 5 часов.

Реакционную смесь выпаривали с получением титульного соединения в виде неочищенной гидрохлоридной соли. MS масса/заряд $[M+H]^+$ 147,1

(R)-1-(2-(Трифторметокси)этил)пиперидин-3-амин, промежуточное соединение 55



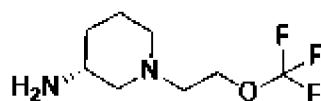
(1) Трет-бутил-(R)-(1-(2-(трифторметокси)этил)пиперидин-3-ил)карбамат, промежуточное соединение 56



Суспензию 1-бром-2-(трифторметокси)этана (347 мг, 1,798 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) и воду, (1,5 мл), содержащую NaHCO₃ (629 мг, 7,49 ммоль), нагревали до 50°C. Раствор (R)-трет-бутилпиперидин-3-илкарбамата (300 мг, 1,498 ммоль) в EtOAc (7 мл) добавляли по каплям в течение периода, составляющего 30 минут. Суспензию перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали еще раз с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана и EtOAc (от 0% до 50%) с получением титульных соединений в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 6,66 (d, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 2,82-2,57 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,73-1,56 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,19-1,04 (m, 1H). Протон пиперидин-CH не наблюдается.

(2) (R)-1-(2-(Трифторметокси)этил)пиперидин-3-амин, промежуточное соединение

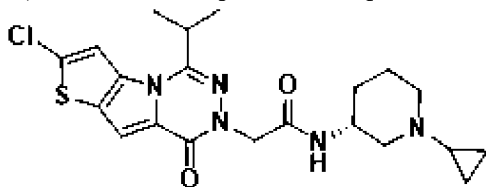
55



Раствор **промежуточного соединения 56** (131 мг, 0,419 ммоль) в DCM (5 мл) обрабатывали с помощью HCl (4 М в диоксане, 1,049 мл, 4,19 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 4 дней. Суспензию выпаривали с получением титульного соединения в виде гидрохлоридной соли. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ и D₂O) - широкие неразделенные сигналы, δ (ppm) 4,42 (s, 2H), 3,69-3,32 (m, 5H), 3,12-2,83 (m, 2H), 2,13-1,85 (m, 2H), 1,86-1,42 (m, 2H). MS масса/заряд [M+H]⁺ 213,1

Пример 124

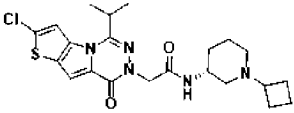
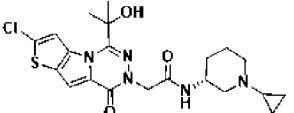
(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)ацетамид

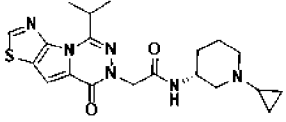


К раствору **примера 10** (55 мг, 0,135 ммоль) в MeOH (2,5 мл) добавляли AcOH (6 мкл, 0,105 ммоль) и (1-этоксициклопропокси)триметилсилан (149 мкл, 0,742 ммоль), а затем NaCNBH₃ (33,9 мг, 0,539 ммоль). Раствор перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью 10% раствора NaHCO₃. Органический экстракт высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали.

Остаток очищали с помощью препаративной RP-хроматографии с получением титульного соединения в виде соли TFA. Свободное основание получали посредством разделения между 10% Na₂CO₃ и DCM. Органический слой высушивали и выпаривали с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,86-7,78 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,70-3,52 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,47-1,32 (m, 1H), 1,29 (d, 6H), 1,26-1,17 (m, 1H), 0,44-0,32 (m, 2H), 0,29-0,19 (m, 2H). LC-MS: Rt=0,8 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 448,2

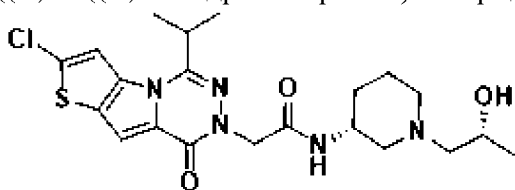
Следующие примеры синтезировали аналогично вышеуказанной процедуре восстановительного аминирования с использованием ранее описанных производных пиперидина (**пример 10**, **пример 79** или **пример 88**) и подходящих кетонов.

№ примера	Структура	Название	¹ H ЯМР	LC/MS (мин.; масса/ заряд)
пр. 125		(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пироло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-циклобутилпиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ (ppm) 7,36 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,77-4,57 (m, 2H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,36-3,23 (m, 1H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,40-1,99 (m, 3H), 1,91-1,74 (m, 3H), 1,62-1,31 (m, 14H).	Rt=0,83 [M+H] ⁺ 462,2
пр. 126		(R)-2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотиено[2',3':4,5]пироло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7,95-7,87 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H),	Rt=0,74 [M+H] ⁺ 464,1

			1,72-1,61 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,28-1,15 (m, 1H), 0,42-0,34 (m, 2H), 0,30-0,20 (m, 2H).	
пр. 127		(R)-N-(1- Циклопропилпиперид ин-3-ил)-2-(5- изопропил-8- оксотиазоло[5',4':4,5]п ирроло[1,2- d][1,2,4]триазин- 7(8H)-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) - широкие неразделенные сигналы, δ (ppm) 9,31 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,26-4,10 (m, 1H), 3,66 (s, 1H), 2,92-2,77 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,25-1,96 (m, 2H), 1,78-1,51 (m, 3H), 1,46-1,13 (m, 8H), 0,47-0,14 (m, 4H).	Rt=0,66 [M+H] ⁺ 415,2

Пример 128

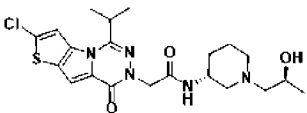
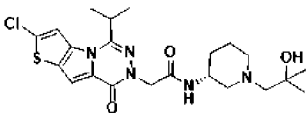
2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиазено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((R)-1-((R)-2-гидроксипропил)пиперидин-3-ил)ацетамид

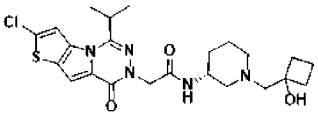


Раствор соединения из **примера 10** (50 мг, 0,123 ммоль) и (R)-2-метилоксирана (0,058 мл, 0,981 ммоль) в смеси DCM (2 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали при 55°C в течение выходных дней. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением титильного соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,88 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,60-4,48 (m, 2H), 4,26 (d, 1H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,6 (септет, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,24-1,94 (m, 4H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 1H), 1,29 (d, 6H), 1,26-1,19 (m, 1H), 0,98 (d, 3H). LC-MS: Rt=0,76 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 466,2

Следующие примеры синтезировали аналогично процедуре для **примера 128** с

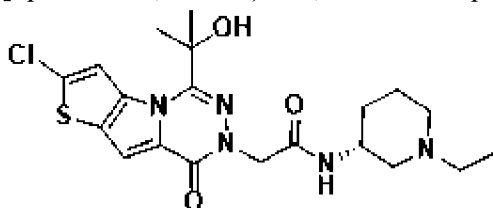
использованием ранее описанного производного пиперидина (**пример 10**) и подходящих оксиранов.

№ примера	Структура	Название	¹ H ЯМР	LC/MS (мин.; масса/ заряд)
пр. 129		2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((R)-1-((S)-2-гидроксипропил)пиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7,88 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,60-4,48 (m, 2H), 4,26 (d, 1H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,6 (септет, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,24-1,94 (m, 4H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 1H), 1,29 (d, 6H), 1,26-1,19 (m, 1H), 0,98 (d, 3H).	Rt=0,76 [M+H] ⁺ 466,2
пр. 130		(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ (ppm) 7,49 (s, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,41 (септет, 1H), 2,77-2,51 (m, 3H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,76-1,58 (m, 3H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,46 (d, 3H), 1,44 (d, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,00	Rt=0,79 [M+H] ⁺ 480,2

			(s, 3H).	
пр. 131		(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-((1-гидроксициклобутил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, CDCl ₃) δ (ppm) 7,50 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 (br s, 1H), 4,79-4,69 (m, 2H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,41 (септет, 1H), 2,65-2,41 (m, 5H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,13-1,90 (m, 4H), 1,83-1,49 (m, 7H), 1,45 (d, 6H).	Rt=0,81 [M+H] ⁺ 492,2

Пример 132

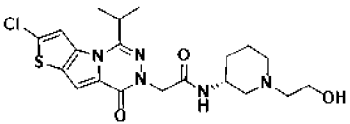
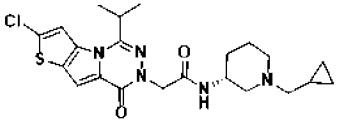
(R)-2-(2-Хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-этилпиперидин-3-ил)ацетамид



Смесь соединения из **примера 79** (35 мг, 0,083 ммоль), Na₂CO₃ (26,3 мг, 0,248 ммоль) и бромэтана (8,01 мкл, 0,107 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество бромэтана (20 мкл), и реакцию смесь перемешивали в течение еще 6 часов. Ее разделяли между EtOAc и 10% раствором NaHCO₃. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием DCM и MeOH (от 0% до 25%) с получением титульного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) - широкие неразделенные сигналы, δ (ppm) 8,02-7,85 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,64-4,40 (m, 2H), 3,80-3,65 (m, 1H), 2,81-2,58 (m, 2H), 2,39-2,23 (m, 2H), 2,01-1,76 (m, 2H), 1,73-1,39 (m, 8H), 1,31-1,17 (m, 2H), 1,03-0,89 (m, 3H). LC-MS: Rt=0,72 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 452,3

Следующие примеры синтезировали аналогично процедуре для **примера 132** с использованием ранее описанного производного пиперидина (**пример 10**) и подходящих алкилбромидов.

№ примера	Структура	Название	¹ H ЯМР	LC/MS (мин.; масса/
-----------	-----------	----------	--------------------	------------------------

				заряд)
пр. 133		(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,88 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,59-4,50 (m, 2H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,59 (септет, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 1H), 1,29 (d, 6H), 1,25-1,15 (m, 1H).	Rt=0,74 [M+H] ⁺ 452,1
пр. 134		(R)-2-(2-Хлор-5-изопропил-8-оксотиено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8Н)-ил)-N-(1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)-ацетамид	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) 7,87 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,60-4,48 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,59 (септет, 1H), 2,88-2,77	Rt=0,83 [M+H] ⁺ 462,2

			(m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 1H), 1,28 (d, 6H), 1,26-1,14 (m, 1H), 0,84-0,71 (m, 1H), 0,47-0,38 (m, 2H), 0,09-0,0 (m, 2H).	
--	--	--	---	--

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ И ДАННЫЕ

Активность соединения в соответствии с настоящим изобретением можно оценить с помощью следующих способов *in vitro*. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль проявляют ценные фармакологические свойства, например, свойства склонности к ингибированию активности NLRP3, например, как указано в тестах, приведенных в следующих разделах и, следовательно, показаны для терапии, связанной с активностью инфламасомы NLRP3.

Анализ секреции IL-1 β

Моноцитарные клетки THP-1 (ATCC: TIB-202) поддерживали в соответствии с инструкциями производителя в среде RPMI (RPMI/HEPES +10% фетальная бычья сыворотка крови+пируват натрия+0,05 mM бета-меркаптоэтанола (1000x исходный раствор) + смесь пенициллин-стрептомицин). Дифференцировку клеток обеспечивали в их общей массе с помощью 0,5 мкМ форбол-12-миристат-13-ацетата (PMA; Sigma № P8139) в течение 3 часов, среду заменяли, и клетки высевали при 50000 клеток на лунку в 384-луночные плоскодонные планшеты для культивирования клеток (Greiner, № 781986), и им давали возможность дифференцироваться в течение ночи. Соединение в серийных разведениях 1:3,16 в DMSO добавляли в соотношении 1:100 к клеткам и инкубировали в течение 1 часа. Инфламасома NLRP3 активировалась при добавлении 15 мкМ (конечная концентрация) нигерицина (Enzo Life Sciences, № BML-CA421-0005), и клетки инкубировали в течение 3 часов. 10 мкл надосадочной жидкости удаляли, и уровни IL-1 β отслеживали с помощью анализа HTRF (CisBio, № 62IL1PEC) в соответствии с инструкциями производителя. Жизнеспособность и пироптоз отслеживали путем добавления реагента для определения жизнеспособности клеток PrestoBlue (Life

Technologies, № A13261) непосредственно в планшет для культивирования клеток.

Анализ секреции TNF-α

Моноцитарные клетки THP-1 поддерживали в соответствии с инструкциями поставщика в среде RPMI, как описано выше. Недифференцированные клетки высевали при 50000 клеток на лунку в 384-луночные плоскодонные планшеты для культивирования клеток (Greiner, № 781986) и оставляли в покое в течение ночи. Экспериментальные соединения получали и добавляли, как описано выше. Секреция TNF-α запускалась при добавлении 1 мкг/мл LPS (Sigma, № L4391) либо 100 нг/мл Pam3CSK4 (Invivogen, № tlrl-rms) в зависимости от эксперимента, и клетки инкубировали в течение 3 часов. 10 мкл надосадочной жидкости удаляли, и уровни TNF-α отслеживали с помощью анализа HTRF (CisBio, № 62TNFPEC) в соответствии с инструкциями производителя. Жизнеспособность отслеживали, как описано выше.

Интерпретация данных

Величины IC_{50} рассчитывали, исходя из графика процентной величины ингибирования в зависимости от концентрации ингибитора посредством логистической аппроксимации в соответствии с:

$$y = A2 + (A1 - A2) / (1 + (x / IC_{50})^p),$$

где y представляет собой % ингибирования при концентрации ингибитора x , $A1$ представляет собой наиболее низкую величину ингибирования, т. е. 0%, а $A2$ представляет собой максимальную величину ингибирования, т. е. 100%. Показатель степени p представляет собой коэффициент Хилла. Аппроксимацию кривой проводили с помощью пакета программного обеспечения собственной разработки.

NLRP3-зависимую секрецию IL-1β стимулировали в клетках THP-1, дифференцированных под действием РМА, путем добавления нигерицина, и измеряли уровни цитокинов в сыворотке крови через 3 часа. Как обсуждается выше, активация инфламماسомы NLRP3 требует как стадии NF-κB-зависимого примирования, так и добавления активатора NLRP3. Для обеспечения того, чтобы ингибиторы не препятствовали стадии примирования, NF-κB-зависимую секрецию TNF-α, стимулируемую Pam3CSK4, отслеживали в качестве обратного скрининга. Данные об ингибирующем эффекте (IC_{50}) соединений по настоящему изобретению для обоих анализов приведены в таблице ниже.

№ примера	IL-1β, IC_{50} [мкМ]	TNF-α, IC_{50} [мкМ]
1	0,0202	>100
2	0,0442	>100
3	0,2276	>100
4	0,2199	>100
5	0,0629	>100
6	0,0065	>100

№ примера	IL-1β, IC_{50} [мкМ]	TNF-α, IC_{50} [мкМ]
68	0,0452	>100
69	0,0588	>100
70	0,0349	>100
71	0,0159	
72	0,0004	>100
73	0,0145	

7	0,2541	>100
8	0,0874	>100
9	0,0079	>100
10	0,0562	>100
11	0,0625	
12	0,0237	
13	0,0940	
14	0,0906	
15	0,0054	
16	0,0573	
17	0,0250	>100
18	1,1295	>100
19	0,0486	>100
20	0,0598	>100
21	0,0325	>100
22	0,4081	
23	0,4523	
24	0,0395	>100
25	0,0785	>100
26	0,0464	>100
27	0,0180	>100
28	0,0133	>100
29	0,0357	>100
30	0,0525	>100
31	0,0905	>100
32	0,0076	>100
33	0,1077	>100
34	0,0803	>100
35	0,0481	40
36	0,1091	>100
37	0,1014	>100
38	0,0880	>100
39	0,5403	>100
40	0,0563	>100

74	0,0044	
75	0,0374	>100
76	0,0451	>100
77	0,0140	>100
78	0,0714	
79	0,2436	>100
80	0,0607	
81	0,0039	>100
82	0,0422	>100
83	0,0162	>100
84	0,0129	
85	0,1302	
86	0,0412	
87	0,0010	
88	0,0275	>100
89	0,0248	>100
90	0,0608	>100
91	0,0019	>100
92	0,0652	
93	0,0008	
94	0,0649	
95	0,2461	
96	1,0450	>33
97	0,0183	
98	0,2706	
99	0,5374	>100
100	0,1819	>100
101	0,3812	
102	0,8860	
103	0,1905	>100
104	0,2545	
105	0,8382	
106	2,1799	
107	4,3994	

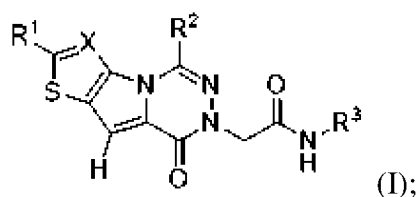
41	1,1719	>100
42	1,1015	>100
43	2,0474	>100
44	0,1119	>100
45	0,2441	>100
46	0,0508	>100
47	0,0091	>100
48	0,0471	>100
49	0,0264	>100
50	0,1082	>100
51	0,1384	>100
52	0,6604	>100
53	0,0342	>100
54	0,5620	>100
55	0,8430	>100
56	>0,33*	>100
57	0,0615	
58	0,176	>100
59	0,201	>100
60	0,0152	>100
61	0,0594	
62	0,0761	>100
63	0,0017	
64	0,0034	>100
65	0,0062	
66	0,0078	
67	0,2124	

108	0,1010	
109	0,2210	
110	0,1150	
111	0,1110	>100
112	0,2530	
113	0,0058	>100
114	0,298	>11
115	0,172	>100
116	0,4*	
117	6,0*	
118	0,0788	
119	0,0405	
120	0,0172	
121	0,0441	
122	0,2670	
123	2,080	
124	0,0009	>100
125	0,0003	>33
126	0,0006	
127	0,0042	>100
128	0,0045	>100
129	0,0031	>100
130	0,0204	>100
131	0,0179	>33
132	0,0008	
133	0,0205	>100
134	0,0007	>100

* регистрируемая величина пироптоза

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой H, галоген или метил;

R² представляет собой этил, замещенный -ОН, C₁-C₄алкокси или одной или несколькими галогеновыми группами; или

R² представляет собой C₃-C₆алкил, необязательно замещенный ОН, галогеном или C₁-C₄алкокси; или

R² представляет собой C₃-C₆циклоалкил;

R³ представляет собой C₂-C₈алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из -NH₂, -NH(C₁-C₄алкил), -NHC(O)O(C₁-C₄алкил), -NHC(O)(C₁-C₄алкил), -ОН, C₁-C₄алкокси, галоген-C₁-C₄алкокси, галогена и C₃-C₅циклоалкила, который необязательно дополнительно замещен ОН или галогеном; или

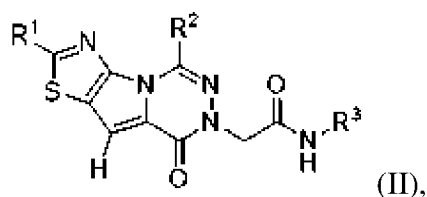
R³ представляет собой C₃-C₁₀циклоалкил или C₃-C₅циклоалкил-CH₂, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -ОН, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена, -OC(O)(C₁-C₄алкил), галоген-C₁-C₄алкила, -C(O)O(C₁-C₄алкил), гидроксид-C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галоген-C₁-C₄алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄алкил), -CO₂H; или

R³ представляет собой моно- или бициклический арил или моно- или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -ОН, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена, -OC(O)(C₁-C₄алкил), галоген-C₁-C₄алкила, -C(O)O(C₁-C₄алкил), гидроксид-C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, галоген-C₁-C₄алкокси, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄алкил), -NHSO₂(C₁-C₄алкил), -NH(C₁-C₄алкил), -C(O)NH₂, C(O)C₁-C₄алкила, -CO₂H; или

R³ представляет собой моно- или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из -ОН, оксо, C₃-C₆циклоалкила, галогена, -C(O)O-C₁-C₄алкила, -C(O)C₁-C₄алкила и C₁-C₄алкила, который необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C₃-C₆циклоалкила, галогена, C₁-C₄алкокси, галоген-C₁-C₄алкокси и ОН;

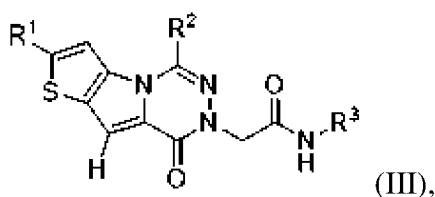
X представляет собой N или CH.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (II):



где R^1 представляет собой метил или Н.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (III):



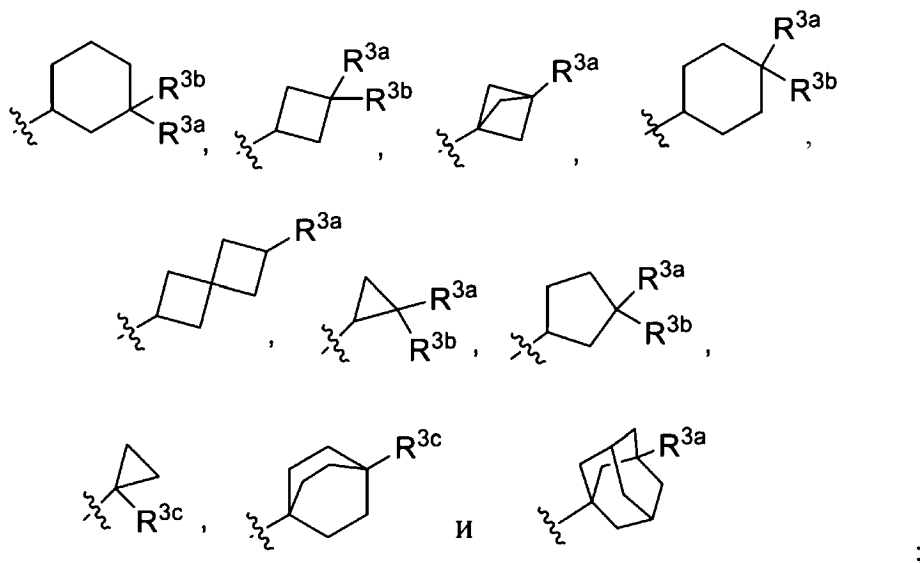
где R^1 представляет собой метил или галоген.

4. Соединение по пп. 1, 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_2 - C_8 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH_2 , $NH(C_1$ - C_4 алкил), $NHC(O)O(C_1$ - C_4 алкил), $NHC(O)(C_1$ - C_4 алкил), OH , C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, галогена и C_3 - C_5 циклоалкила, который необязательно дополнительно замещен OH или галогеном.

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_2 - C_8 алкил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из OH , NH_2 , $NHC(O)(C_1$ - C_4 алкил), галогена и C_3 - C_5 циклоалкила, который необязательно дополнительно замещен OH или галогеном.

6. Соединение по пп. 1, 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил или C_3 - C_5 циклоалкил- CH_2 , необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из $-OH$, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, $-OC(O)(C_1$ - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, $-C(O)O(C_1$ - C_4 алкил), гидроксид- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкил) и CO_2H .

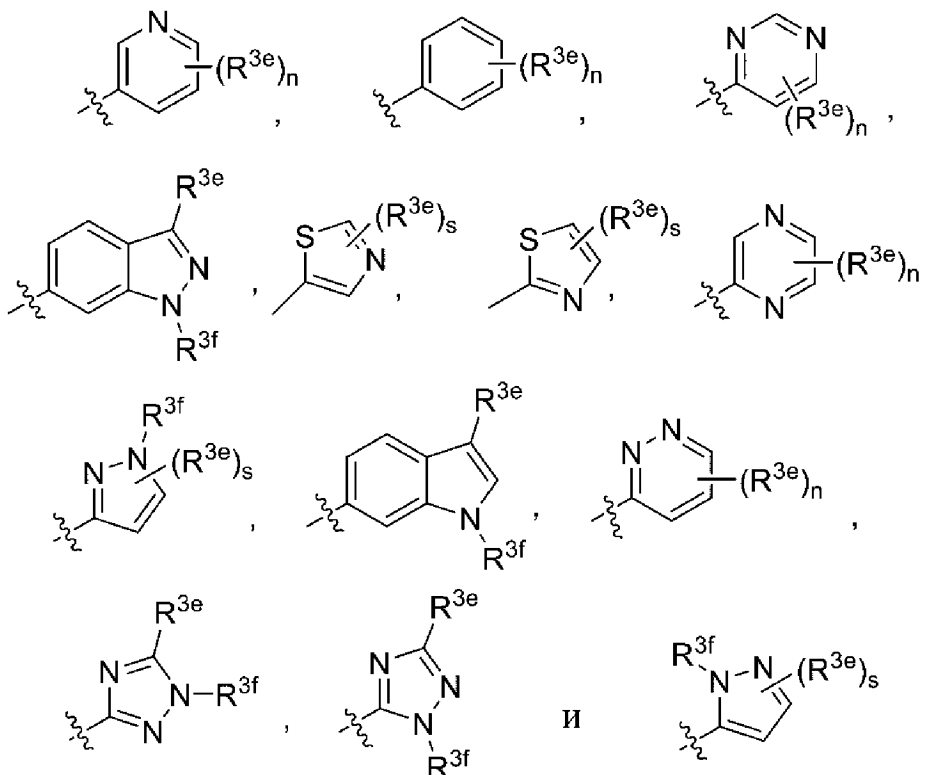
7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из следующего:



где R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} независимо выбраны из H , $-OH$, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, $-OC(O)(C_1$ - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, $-C(O)O(C_1$ - C_4 алкил), гидроксид- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкил) и CO_2H .

8. Соединение по пп. 1, 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой моно- или бициклический арил, моно- или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидроксид- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C_1 - C_4 алкил), -NHSO₂(C_1 - C_4 алкил), -NH(C_1 - C_4 алкил), -C(O)NH₂, C(O) C_1 - C_4 алкила и -CO₂H.

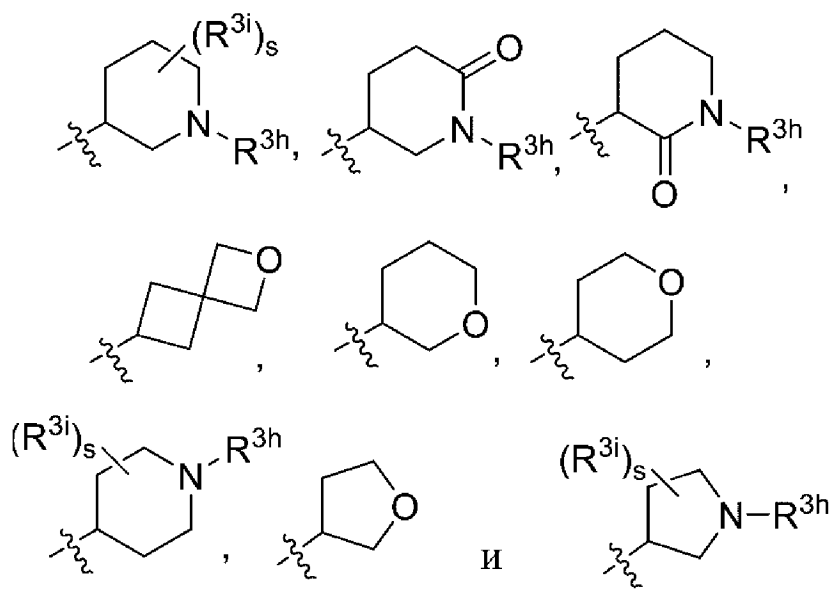
9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из следующего:



где R^{3e} независимо выбран из H, -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -OC(O)(C_1 - C_4 алкил), галоген- C_1 - C_4 алкила, -C(O)O(C_1 - C_4 алкил), гидроксид- C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C_1 - C_4 алкил), -NHSO₂(C_1 - C_4 алкил), -NH(C_1 - C_4 алкил), -C(O)NH₂, C(O) C_1 - C_4 алкила и -CO₂H; R^{3f} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; n равняется 1, 2 или 3; и s равняется 1 или 2.

10. Соединение по пп. 1, 2 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой моно- или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из -ОН, оксо, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, -C(O)O- C_1 - C_4 алкила, -C(O) C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкила, который необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси и ОН.

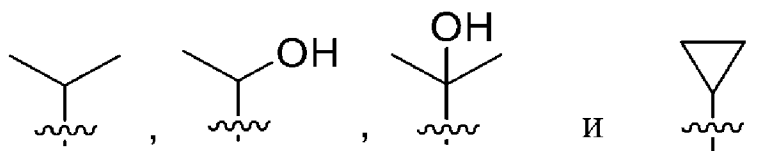
11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из следующего:



где R^{3h} выбран из H, C_3 - C_6 циклоалкила, $-C(O)O$ - C_1 - C_4 алкила, $-C(O)C_1$ - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкила, который необязательно дополнительно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_4 алкокси, галоген- C_1 - C_4 алкокси и OH, и где R^{3i} представляет собой H, галоген, OH или алкил, и где s равняется 1 или 2.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^1 представляет собой хлор, или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из:



14. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из:

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-4-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-4-ил)ацетамида;

2-(5-циклопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-

ил)-N-(пиримидин-4-ил)ацетамида;

2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиримидин-4-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тиазол-5-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(6-фторпиридин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(5-фторпиримидин-4-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(5-хлорпиримидин-4-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;

(S)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)ацетамида;

N-((1R,3R)-3-аминоциклопентил)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1r,3r)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3,3-диметилциклобутил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-

d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2-фторэтил)пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2-фторэтил)пиперидин-3-ил)ацетамида;
 гидрохлорида (R)-2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(5-циклопропил-2-фтор-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(5-циклопропил-2-фтор-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 гидрохлорида (R)-2-(2-хлор-5-циклопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-циклопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 N-циклопропил-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;
 гидрохлорида 2-(2-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((R)-пиперидин-3-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((R)-1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)ацетамида;
 (R)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-

N-(6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;

N-((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

(R)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;

N-циклопропил-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1R,2S)-2-фторциклопропил)ацетамида;

(1r,4r)-4-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1s,4s)-4-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1R,3S)-3-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

трет-бутил-((1R,3S)-3-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексил)карбамата;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2,4-дифторфенил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-циклопропилацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1H-индазол-6-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотиазоло[2',3':4,5]пирроло[1,2-

d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-метил-1H-индазол-6-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1H-индол-6-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида;
 (S)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-гидроксипропил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-гидроксипропил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(4-гидоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2-(трифторметокси)этил)пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)ацетамида;
 2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамида;
 (R)-2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(2-гидроксипропил)ацетамида;
 2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотieno[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-

ил)-N-((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамида;

2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-

ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)ацетамида;

(R)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида;

(R)-N-(1-(2-фторэтил)пиперидин-3-ил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

N-((1R,3R)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

N-((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

(R)-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;

N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

N-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

(R)-N-(2-гидроксипропил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

N-циклопропил-2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

(R)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)ацетамида;

N-циклопентил-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;

(S)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетамида;

2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-циклопентилацетамида;

(S)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)ацетамида;

(S)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)ацетамида;

(R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-

d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамида;
 (S)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)-N-(2-(1-гидроксициклопропил)этил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)-N-(6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)ацетамида;
 метил-3-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)-N-((1S,3R,5S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетамида;
 N-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-
 оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(3-(метилсульфонамидо)фенил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида;
 (1r,4r)-4-(2-(5-изопропил-2-метил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;
 (1r,4r)-4-(2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;
 (1r,4r)-4-(2-(2-фтор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;
 (1r,4r)-4-(2-(2-хлор-5-циклопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;
 (1r,4r)-4-(2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-
 d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты;
 3-(2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-
 ил)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты;
 (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-
 7(8H)-ил)-N-(1-циклобутилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотииено[2',3':4,5]пирроло[1,2-

d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-N-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)-2-(5-изопропил-8-оксотиазоло[5',4':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиаено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((R)-1-((R)-2-гидроксипропил)пиперидин-3-ил)ацетамида;
 2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиаено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-((R)-1-((S)-2-гидроксипропил)пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиаено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиаено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-((1-гидроксициклобутил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-8-оксотиаено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-этилпиперидин-3-ил)ацетамида;
 (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиаено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-3-ил)ацетамида и
 (R)-2-(2-хлор-5-изопропил-8-оксотиаено[2',3':4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-7(8H)-ил)-N-(1-(циклопропилметил)пиперидин-3-ил)ацетамида.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

16. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько терапевтических средств.

17. Комбинация по п. 16, где одно или несколько терапевтических средств независимо выбраны из агонистов фарнезоидного X-рецептора (FXR); противостеатозных средств; противофиброзных средств; ингибиторов JAK; ингибиторов контрольных точек иммунного ответа; средств химиотерапии, лучевой терапии и хирургических процедур; средств терапии, снижающих уровни уратов; средств анаболической терапии и регенеративной терапии хрящевой ткани; средств блокады IL-17; ингибиторов системы комплемента; ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ингибиторов BTK); ингибиторов Toll-подобных рецепторов (ингибиторов TLR7/8); средств CAR-T-клеточной терапии; антигипертензивных средств; средств, снижающих уровень холестерина; ингибиторов лейкотриен-А4-гидролазы (LTAH4); ингибиторов SGLT2; β 2-агонистов; противовоспалительных средств; нестероидных противовоспалительных лекарственных средств ("NSAID"); лекарственных средств на основе ацетилсалициловой кислоты (ASA); средств лечения методом регенеративной терапии; средств лечения муковисцидоза и средства лечения атеросклероза.

18. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль или комбинация по любому из пп. 16-17 для применения в качестве лекарственного препарата, в частности, для ингибирования активности NLRP3.

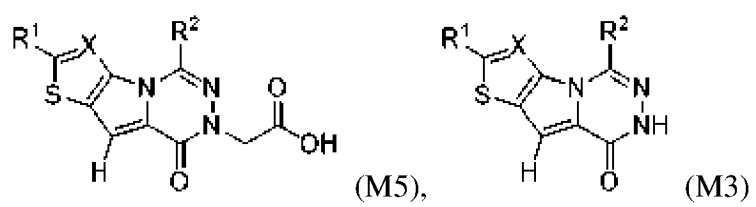
19. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, при котором передача сигнала, опосредованная NLRP3, способствует патологическому процессу, и/или симптомам, и/или прогрессированию указанного заболевания или нарушения.

20. Способ лечения заболевания или нарушения, при котором передача сигнала, опосредованная NLRP3, способствует патологическому процессу, и/или симптомам, и/или прогрессированию указанного заболевания или нарушения, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли.

21. Соединение для применения по п. 19 или способ лечения по п. 20 для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из заболеваний/нарушений, связанных с инфламмасомами, иммунопатологических заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний, например, форм аутовоспалительного лихорадочного синдрома (например, криопирин-ассоциированного периодического синдрома), заболеваний/нарушений, связанных с печенью (например, хронического заболевания печени, вирусного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), алкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени), нарушений, связанных с воспалительным артритом (например, подагры, псевдоподагры (хондрокальциноза), остеоартрита, ревматоидного артрита, артропатии (например, острой, хронической), заболеваний, связанных с почками (например, гипероксалурии, волчаночного нефрита, сахарного диабета I типа/II типа и связанных с ним осложнений (например, нефропатии, ретинопатии), гипертензивной нефропатии, воспаления, связанного с гемодиализом), заболеваний, связанных с нейровоспалением (например, рассеянного склероза, инфекции головного мозга, острого повреждения, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера), сердечно-сосудистых/метаболических заболеваний/нарушений (например, снижения сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета I типа и II типа и связанных с ним осложнений, заболевания периферических артерий (PAD), острой сердечной недостаточности), воспалительных заболеваний кожи (например, гнойного гидраденита, акне), заживления ран и образования шрамов, астмы, саркоидоза, возрастной макулярной дегенерации и заболеваний/нарушений, связанных с раком (например, рака ободочной кишки, рака легкого, миелопролиферативных новообразований, форм лейкоза, форм миелодиспластического синдрома (MDS), миелофиброза).

22. Способ ингибирования активности инфламмасы NLRP3 у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



где X, R¹ и R² определены в п. 1.

По доверенности