

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091269** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.07

(22) Дата подачи заявки
2018.11.19

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) СУЛЬФОН-, ПИРИДИН-, АЛКИЛ-, АМИД-ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 62/589,165

(32) 2017.11.21

(33) US

(86) PCT/US2018/061726

(87) WO 2019/103952 2019.05.31

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

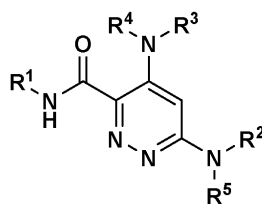
(72) Изобретатель:

Лю Чуньцзянь, Янг Майкл Г., Сяо
Зили, Чэнь Лин, Мослин Райан М.,
Токарски Джон С., Вайнштейн
Дэвид С., Роблески Стивен Т. (US)

(74) Представитель:

Глухарёва А.О., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф. (RU)

(57) Соединения, имеющие следующую формулу I:



I

или их стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено в настоящем описании, полезны для модуляции IL-12, IL-23 и/или IFNα посредством воздействия на Тук-2 для осуществления ингибирования трансдукции сигнала.

A1

202091269

202091269

A1

СУЛЬФОН-, ПИРИДИН-, АЛКИЛ-, АМИД-ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/589165, поданной 21 ноября 2017 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к соединениям, применимым для модуляции IL-12, IL-23 и/или IFN α посредством воздействия на T γ к-2 для осуществления ингибирования трансдукции сигнала. В настоящем документе предусмотрены амидзамещенные гетероциклические соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим, по меньшей мере, одно соединение по изобретению, которые полезны для лечения состояний, связанных с модуляцией IL-12, IL-23 и/или IFN α , у млекопитающего.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Гетеродимерные цитокины интерлейкин (IL)-12 и IL-23, которые характеризуются наличием общей субъединицы p40, продуцируются активированными антигенпрезентирующими клетками и играют решающую роль в дифференциации и пролиферации клеток Th1 и Th17, двух линий эффекторных Т-клеток, которые играют ключевые роли в аутоиммунитете. IL-23 состоит из субъединицы p40 вместе с уникальной субъединицей p19. IL-23, действуя через гетеродимерный рецептор, состоящий из IL-23R и IL-12R β 1, характеризуется важным значением для выживания и увеличения количества клеток Th17, которые продуцируют провоспалительные цитокины, такие как IL-17A, IL-17F, IL-6 и TNF- α (McGeachy, M.J. et al., «The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies», *Semin. Immunol.*, 19:372-376 (2007)). Эти цитокины имеют решающее значение в опосредовании патофизиологии ряда аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника и волчанку. IL-12, в дополнение к субъединице p40, подобно как и IL-23, содержит субъединицу p35 и действует через гетеродимерный рецептор, состоящий из IL-12R β 1 и IL-12R β 2. IL-12 характеризуется важным значением для развития клеток Th1 и секреции IFN γ , цитокина, который играет критическую роль в иммунитете, стимулируя экспрессию МНС (главного комплекса гистосовместимости), переключение класса В-клеток на подклассы

IgG и активацию макрофагов (Gracie, J.A. et al., «Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass», *Eur. J. Immunol.*, 26:1217-1221 (1996); Schroder, K. et al., «Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions», *J. Leukoc. Biol.*, 75(2):163-189 (2004)).

О важности содержащих p40 цитокинов в аутоиммунной реакции свидетельствует открытие того, что мыши с дефицитом либо p40, p19, либо IL-23R защищены от заболевания в моделях рассеянного склероза, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, волчанки и псориаза, среди других (Kytтарис, V.C. et al., «Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice», *J. Immunol.*, 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., «IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder», *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., «Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation», *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., «Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain», *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., «Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation», *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003)).

При заболевании человека высокая экспрессия p40 и p19 была измерена в псориатических поражениях, и клетки Th17 были идентифицированы в активных поражениях в головном мозге у пациентов с MS (рассеянным склерозом) и в слизистой оболочке кишки у пациентов с болезнью Крона (Lee, E. et al., «Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris», *J. Exp. Med.*, 199:125-130 (2004); Tzartos, J.S. et al., «Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis», *Am. J. Pathol.*, 172:146-155 (2008)). Было также показано, что уровни мРНК p19, p40 и p35 у пациентов с активной формой SLE (системной красной волчанки) значительно выше по сравнению с таковыми у пациентов с неактивной формой SLE (Huang, X. et al., «Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients», *Mod. Rheumatol.*, 17:220-223 (2007)), и Т-клетки пациентов с волчанкой имеют преобладающий фенотип Th1 (Tucci, M. et al., «Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis», *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008)).

Кроме того, в рамках общегеномных исследований ассоциаций был выявлен ряд локусов, связанных с хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, которые кодируют факторы, функционирующие в путях IL-23 и IL-12. Эти гены включают IL23A, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, JAK2, TYK2, STAT3 и STAT4 (Lees, C.W. et al., «New IBD genetics: common pathways with other diseases», *Gut*, 60:1739-1753 (2011); Tao, J.H.

et al., «Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases», *Mol. Biol. Rep.*, 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H. et al., «Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease», *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011)).

Более того, было показано, что воздействие анти-p40, которое ингибирует как IL-12, так и IL-23, а также специфические к IL-23 способы лечения с анти-P19 эффективны при лечении аутоиммунных поражений при заболеваниях, включающих псориаз, болезнь Крона и псориатический артрит (Leonardi, C.L. et al., "PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", *Lancet*, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J. et al., "Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease", *Gastroenterology*, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A. et al., "Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial", *Lancet*, 373:633-640 (2009)). Таким образом, можно ожидать, что агенты, которые ингибируют действие IL-12 и IL-23, будут оказывать терапевтический эффект при аутоиммунных нарушениях у человека.

Группа интерферонов (IFN) I типа, которые включают представителей IFN α , а также IFN β , IFN ϵ , IFN κ и IFN ω , действуют через гетеродимерный рецептор IFN α/β (IFNAR). IFN I типа оказывают множественное действие как на врожденные, так и адаптивные системы иммунитета, включая активацию как клеточных, так и гуморальных иммунных реакций, а также усиление экспрессии и высвобождение аутоантигенов (Hall, J.C. et al., "Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:40-49 (2010)).

У пациентов с системной красной волчанкой (SLE), потенциально смертельным аутоиммунным заболеванием, повышенные уровни сывороточного интерферона (IFN) α (интерферон I типа) или повышенная экспрессия генов, регулируемых IFN I типа (так называемый профиль экспрессии IFN α), в мононуклеарных клетках периферической крови и в пораженных органах были продемонстрированы у большинства пациентов (Bennett, L. et al., "Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood", *J. Exp. Med.*, 197:711-723 (2003); Peterson, K.S. et al., "Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli", *J. Clin. Invest.*, 113:1722-1733 (2004)), и в нескольких исследованиях было показано, что уровни сывороточного IFN α коррелируют как с активностью, так и с тяжестью заболевания (Bengtsson, A.A. et al., "Activation of type I interferon system in systemic

lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies", *Lupus*, 9:664-671 (2000)). О непосредственной роли $IFN\alpha$ в патофизиологии волчанки свидетельствует наблюдение того, что введение $IFN\alpha$ пациентам со злокачественными или вирусными заболеваниями может вызывать волчаночноподобный синдром. Кроме того, удаление $IFNAR$ у склонных к волчанке мышей обеспечивает высокую защиту от аутоиммунных заболеваний, тяжести заболевания и смертности (Santiago-Raber, M.L. et al., "Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice", *J. Exp. Med.*, 197:777-788 (2003)), и в общегеномных исследованиях ассоциаций были выявлены локусы, связанные с волчанкой, которые кодируют факторы, функционирующие в пути интерферона I типа, включая $IRF5$, $IKBKE$, $TYK2$ и $STAT4$ (Deng, Y. et al., "Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:683-692 (2010); Sandling, J.K. et al., "A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates $IKBKE$ and $IL8$ as risk loci for SLE", *Eur. J. Hum. Genet.*, 19:479-484 (2011)). В дополнение к волчанке существует доказательство того, что aberrантная активация опосредованных интерфероном I типа путей играет важную роль в патофизиологии других аутоиммунных заболеваний, таких как синдром Шегрена и склеродермия (Båve, U. et al., "Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism", *Arthritis Rheum.*, 52:1185-1195 (2005); Kim, D. et al., "Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis", *Arthritis Rheum.*, 58:2163-2173 (2008)). Таким образом, можно ожидать, что агенты, которые ингибируют действие реакций интерферона I типа будут оказывать терапевтический эффект при аутоиммунных нарушениях у человека.

Тирозинкиназа 2 ($Tyk2$) является представителем семейства киназ Janus (JAK) нерецепторных тирозинкиназ, и было показано, что она играет решающую роль в регулировании нисходящего каскада сигнальной трансдукции рецепторов для $IL-12$, $IL-23$ и интерферонов I типа как у мышей (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the $IL-12/Th1$ and $IL-23/Th17$ Axes *In vivo*", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Prchal-Murphy, M. et al., " $TYK2$ kinase activity is required for functional type I interferon responses *in vivo*", *PLoS One*, 7:e39141 (2012)), так и у людей (Minegishi, Y. et al., "Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity", *Immunity*, 25:745-755 (2006)). $Tyk2$ опосредует индуцированное рецепторами фосфорилирование представителей семейства STAT факторов транскрипции, существенный сигнал, который приводит к димеризации белков STAT и транскрипции STAT-зависимых провоспалительных генов. Дефицитные по $Tyk2$ мыши устойчивы к

экспериментальным моделям колита, псориаза и рассеянного склероза, демонстрируя важность опосредованной Tyk2 передачи сигналов при аутоиммунных и связанных с ними расстройствах (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes *In vivo*", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Oyamada, A. et al., "Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis", *J. Immunol.*, 183:7539-7546 (2009)).

Среди людей, индивидуумы, экспрессирующие неактивный вариант Tyk2, защищены от рассеянного склероза и, возможно, других аутоиммунных заболеваний (Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", *Brain*, 134:693-703 (2011)). Общегеномные исследования ассоциаций показали другие варианты Tyk2, связанные с аутоиммунными расстройствами, такими как болезнь Крона, псориаз, системная красная волчанка и ревматоидный артрит, дополнительно демонстрируя важность Tyk2 в аутоиммунитете (Ellinghaus, D. et al., "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci", *Am. J. Hum. Genet.*, 90:636-647 (2012); Graham, D. et al., "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families", *Rheumatology (Oxford)*, 46:927-930 (2007); Eyre, S. et al., "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis", *Nat. Genet.*, 44:1336-1340 (2012)).

Принимая во внимание состояния, которые могут получить пользу от лечения с использованием модуляции цитокинов и/или интерферонов, новые соединения, способные модулировать цитокины и/или интерфероны, такие как IL-12, IL-23 и/или IFN α , а также способы применения этих соединений могут обеспечить значительные терапевтические преимущества для широкого круга нуждающихся в этом пациентов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям Формулы I, которые являются модуляторами IL-12, IL-23 и/или IFN α посредством ингибирования опосредованной Tyk2 трансдукции сигнала.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и, по меньшей мере, одно из соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к способу модуляции IL-12, IL-23 и/или IFN α путем ингибирования опосредованной Tyk-2 трансдукции сигнала, включающему введение

хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пролиферативных, метаболических, аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, включающему введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению.

Предпочтительным вариантом осуществления является способ лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В целях данного изобретения воспалительное и аутоиммунное заболевание или расстройство включает любое заболевание, имеющее воспалительный или аутоиммунный компонент.

Альтернативным предпочтительным вариантом осуществления является способ лечения метаболических заболеваний, включая диабет 2 типа и атеросклероз.

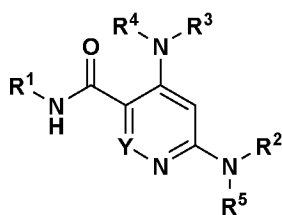
Настоящее изобретение также предусматривает применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения онкологических заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к соединениям по настоящему изобретению для применения в терапии.

Эти и другие отличительные признаки данного изобретения будут изложены в развернутом виде по мере продолжения раскрытия.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение Формулы (I)



I

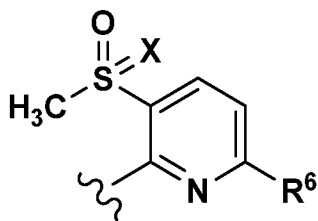
где

Y представляет собой N или CR⁶;

R¹ представляет собой H, CD₃ или C₁₋₃ алкил;

R² представляет собой -C(O)R^{2a} или C₁₋₆ алкил, -(CH₂)₁₋₃-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a}, или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, каждая группа замещена 0-4 R^{2a};

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-2 R^a ;



R^3 представляет собой ;

X отсутствует или представляет собой O или NH;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} галоалкокси, C_{3-6} циклоалкил, CN, NO_2 или OH;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{a1} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f ;

R^b представляет собой водород, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^d , C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d ;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , $(CH_2)_r$ - C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

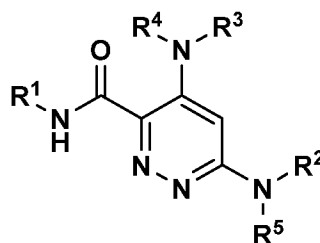
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , $O(C_{1-6}$ алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

r имеет значения 0, 1 или 2;

г имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

Во втором аспекте изобретения предложено соединение Формулы (II)



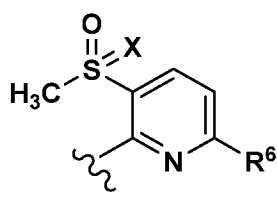
II

где

R^1 представляет собой H, CD_3 или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой $-C(O)R^{2a}$ или C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, каждая группа замещена 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-2 R^a ;



R^3 представляет собой

X отсутствует или представляет собой O или NH;

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой водород, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-1 R^f, (CH₂)_г-фенил, замещенный 0-3 R^d, или -(CH₂)-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_р;

R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкилокси, C₁₋₄ галоалкил, C₁₋₄ галоалкокси, C₃₋₆ циклоалкил, CN, NO₂ или OH;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{al} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, C₁₋₆ галоалкил, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-3 R^a, C₂₋₆ алкинил, замещенный 0-3 R^a, -(CH₂)_r-3-14-членный карбоцикл или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f,

R^b представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^d, C₁₋₆ галоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или -(CH₂)_i-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f или (CH₂)_i-фенил, замещенный 0-3 R^d,

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , $(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_tC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C₁₋₆ алкил или (CH₂)_t-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или (CH₂)₁-фенил, замещенный 0-3 R^f,

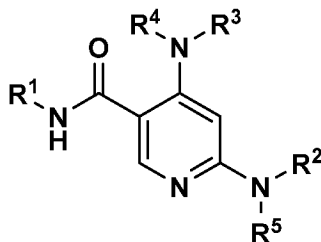
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH₂, OH, C₃₋₆ циклоалкил, CF₃, O(C₁₋₆ алкил) или -(CH₂)₁₋₅-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_n;

r имеет значения 0, 1 или 2;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В третьем аспекте изобретения предложено соединение Формулы (III)



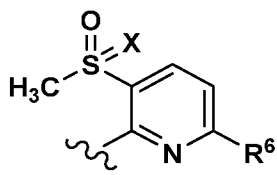
III

где

R^1 представляет собой H, CD_3 или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой $-C(O)R^{2a}$ или C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, каждая группа замещена 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-2 R^a ;



R^3 представляет собой

X отсутствует или представляет собой O или NH;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} галоалкокси, C_{3-6} циклоалкил, CN, NO_2 или OH;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{a1} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$,

$-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f ,

R^b представляет собой водород, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^d , C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d ,

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , $(CH_2)_r$ - C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ,

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ,

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ,

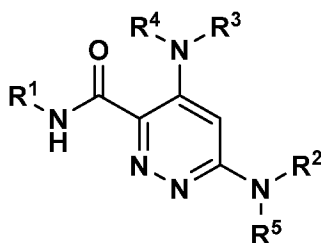
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , $O(C_{1-6}$ алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

p имеет значения 0, 1 или 2;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В четвертом аспекте изобретения предложено соединение в соответствии с первым и вторым аспектами Формулы (II)



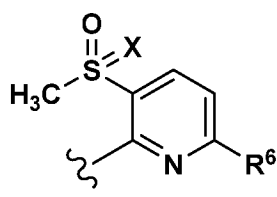
II

где

R^1 представляет собой H, CD_3 или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой $-C(O)R^{2a}$ или C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, каждая группа замещена 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенных 0-2 R^a ;



R^3 представляет собой

X представляет собой O;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенных 0-3 R^d ;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} галоалкокси, C_{3-6} циклоалкил, CN, NO_2 или OH;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{a1} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенных 0-3 R^f ;

R^b представляет собой водород, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^d , C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенных 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d ;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , $(CH_2)_r$ - C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^e$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^e$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

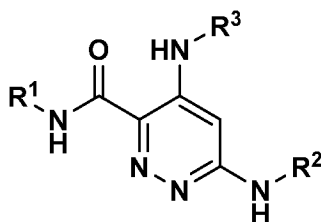
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , $O(C_{1-6}$ алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

r имеет значения 0, 1 или 2;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В пятом аспекте изобретения предложено соединение Формулы

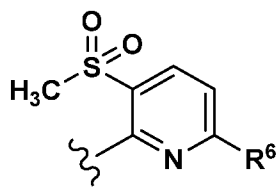


где

R^1 представляет собой H, CD_3 или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой $-C(O)R^{2a}$ или C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, каждая группа замещена 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-2 R^a ;



R³ представляет собой

;

R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкилокси, C₁₋₄ галоалкил, C₁₋₄ галоалкокси, C₃₋₆ циклоалкил, CN, NO₂ или OH;

R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 R^f, CF₃, C₃₋₁₀ циклоалкил, замещенный 0-1 R^f, (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^d, или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^d;

R^a и R^{al} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, C₁₋₆ галоалкил, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-3 R^a, C₂₋₆ алкинил, замещенный 0-3 R^a, -(CH₂)_r-3-14-членный карбоцикл или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f;

R^b представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^d, C₁₋₆ галоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f, или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^d;

R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, (CH₂)_r-C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-3 R^f, или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C₁₋₆ алкил или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

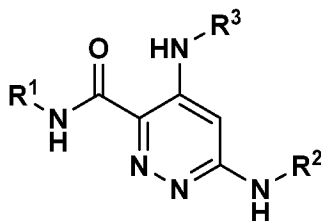
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH₂, OH, C₃₋₆ циклоалкил, CF₃, O(C₁₋₆ алкил) или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

r имеет значения 0, 1 или 2;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В шестом аспекте изобретения предложено соединение Формулы

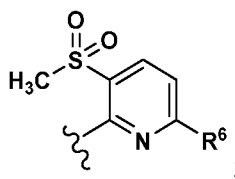


где

R^1 представляет собой H, CD_3 или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой $-C(O)R^{2a}$ или C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, каждая группа замещена 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-2 R^a ;



R^3 представляет собой

R^6 представляет собой водород, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилокси или C_{3-6} циклоалкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{a1} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f ;

R^b представляет собой водород, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^d , C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4

гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f, или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^d;

R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, (CH₂)_r-C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-3 R^f, или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C₁₋₆ алкил или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

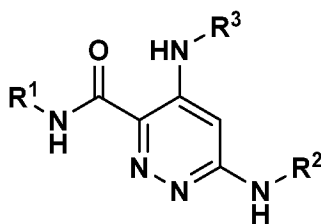
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH₂, OH, C₃₋₆ циклоалкил, CF₃, O(C₁₋₆ алкил) или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

p имеет значения 0, 1 или 2;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В седьмом аспекте изобретения предложено соединение Формулы

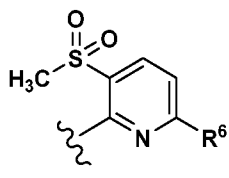


где

R¹ представляет собой H, CD₃ или C₁₋₃ алкил;

R² представляет собой -C(O)R^{2a};

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF₃, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-2 R^a, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, замещенный 0-2 R^a, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-2 R^a, или C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-2 R^a;



R³ представляет собой

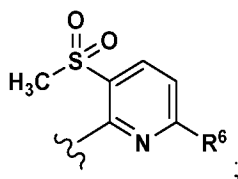
R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкилокси или C₃₋₆ циклоалкил;

R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 R^f, CF₃, C₃₋₁₀ циклоалкил, замещенный 0-1 R^f, (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^d,

R¹ представляет собой H, CD₃ или C₁₋₃ алкил;

R^2 представляет собой пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, пиразол, триазол, изоксазол, изотиазол или хинолин, каждая группа замещена 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-2 R^a ;



R^3 представляет собой ;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилокси или C_{3-6} циклоалкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{a1} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f ;

R^b представляет собой водород, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^d , C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d ;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , $(CH_2)_r$ - C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^e$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^e$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

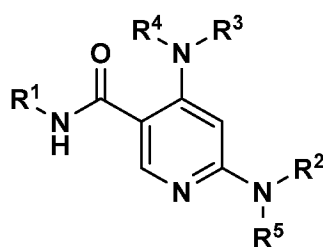
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , $O(C_{1-6}$ алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

p имеет значения 0, 1 или 2;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В девятом аспекте изобретения предложено соединение Формулы III

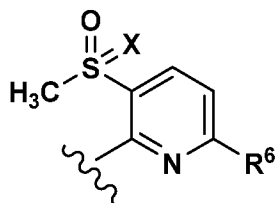


III

R^1 представляет собой H, CD_3 или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой $-C(O)R^{2a}$ или C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, каждая группа замещена 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-2 R^a ;



R^3 представляет собой ;

X представляет собой O;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, $-OC_{1-4}$ галоалкил, $-OC_{1-4}$ алкил, CN, NO_2 или OH;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{a1} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f ;

R^b представляет собой водород, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^d , C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d ;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , $(CH_2)_r$ - C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

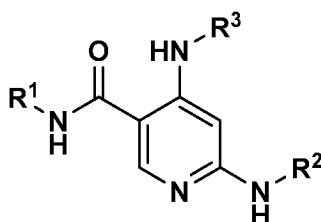
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , O(C_{1-6} алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

r имеет значения 0, 1 или 2;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В десятом аспекте изобретения предложено соединение Формулы

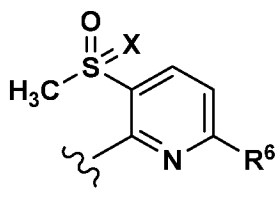


где

R^1 представляет собой H, CD_3 или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой $-C(O)R^{2a}$ или $-(CH_2)_{r-3-14}$ -членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенных 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_{r-3-14}$ -членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_{r-5-7}$ -членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-2 R^a ;



R^3 представляет собой

X представляет собой O;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилокси или C_{3-6} циклоалкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_{r-5-7}$ -членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{a1} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_{r-3-14}$ -членный карбоцикл или $-(CH_2)_{r-5-7}$ -членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f ;

R^b представляет собой водород, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^d , C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d ;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , $(CH_2)_r$ - C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^e, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^e в каждом случае независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и $(CH_2)_r$ -фенила, замещенного 0-3 R^f ;

R^f независимо в каждом случае представляет собой водород, галоген, CN, NH₂, OH, C_{3-6} циклоалкил, CF₃, O(C_{1-6} алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

r имеет значения 0, 1 или 2;

г имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте предложено соединение, выбранное из приведенных примеров в пределах объема первого аспекта, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В другом аспекте предложено соединение, выбранное из любого перечня подмножеств соединений в пределах объема любого из вышеприведенных аспектов.

В другом аспекте предложено соединение (соглашение о названиях IUPAC), выбранное из нижеследующих:

6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-[(6-метоксипиридазин-3-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-циклопропил-2-метилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-циклопропилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-циклопропилпиридазин-3-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино} пиридин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-{[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]амино} пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-[(2-метоксипиримидин-4-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[5-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[5-(2-аминопропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил]амино} пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-{[6-(²H₃)метоксипиридазин-3-ил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(5-цианопиридин-2-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридин-3-карбоксамид;

метил N-{2-[6-{[5-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-[(²H₃)метилкарбамоил]пиридазин-3-ил}амино]пиридин-3-ил]пропан-2-ил} карбамат;

6-{[5-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-{[5-(морфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино} пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(5-циклопропилпиразин-2-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-[(6-метилпиридазин-3-ил)амино] пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино} пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[(5-метилпиразин-2-ил)амино]пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-{[4-(метоксиметил)пиридин-2-ил]амино}-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2,6-диметилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[6-(2,6-дифторфенил)пиридазин-3-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридин-3-карбоксамид;

6-[(1S,2R)-2-фторциклопропанамидо]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(1S,2S)-2-фторциклопропанамидо]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[(1R,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-{спиро[2.2]пентан-1-амидо}пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[(1R,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-циклопропилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-циклопропил-2-метилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридин-3-карбоксамид;

6-{[5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонил-6-метилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-{[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]амино}пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[(1S)-спиро[2.2]пентан-1-амидо]пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[(1R)-спиро[2.2]пентан-1-амидо]пиридазин-3-карбоксамид;

6-{[4-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонил-6-метилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонил-6-метилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридин-3-карбоксамид;

6-{[4-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонил-6-метоксипиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[6-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-{[5-(метоксиметил)пиридин-2-ил]амино}-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-({5-[($^2\text{H}_3$)метоксиметил]пиридин-2-ил}амино)-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[6-(дифторметокси)пиридазин-3-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-{[6-(пропан-2-ил)пиридазин-3-ил]амино}пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-трет-бутилпиридазин-3-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[6-(дифторметил)пиридазин-3-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[(1S,2S)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид; или

6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонил-6-метилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте предложено соединение (соглашение о названиях IUPAC), выбранное из нижеследующих:

6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-циклопропил-2-метилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-циклопропилпиридин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-циклопропилпиридазин-3-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-[(1R,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-{спиро[2.2]пентан-1-амидо} пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-[(1S,2S)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид;

6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонил-6-метилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-{[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]амино} пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-[(1S)-спиро[2.2]пентан-1-амидо]пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-[(1R)-спиро[2.2]пентан-1-амидо]пиридазин-3-карбоксамид; или

6-{[4-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонил-6-метилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

В другом варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений Формулы I и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, полезным для лечения заболеваний, связанных с модуляцией IL-12, IL-23 и/или IFN α путем воздействия на T γ C-2 для осуществления ингибирования сигнальной трансдукции, содержащим соединения Формулы I или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые носители или разбавители.

Изобретение также относится к способам лечения заболеваний, связанных с модуляцией IL-12, IL-23 и/или IFN α , включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с Формулой I.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пролиферативных, метаболических, аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний (или применению соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения этих заболеваний), включающему введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания (или применению соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения этих заболеваний), включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания (или применению соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения этих заболеваний), включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I, где указанное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку (SLE), волчаночный нефрит, кожную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, псориаз, болезнь Крона, псориатический артрит, синдром Шегрена, системную склеродермию, неспецифический язвенный колит, болезнь Грейвса, дискоидную красную волчанку, развившуюся у взрослых болезнь Стилла, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, подагру, подагрический артрит, сахарный диабет 1 типа, инсулинозависимый сахарный диабет, сепсис, септический шок, шигеллез, панкреатит (острый или хронический), гломерулонефрит, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, миастению гравис, панкреатит (острый или хронический), анкилозирующий спондилит, пузырчатку обыкновенную, болезнь Гудпасчера, антифосфолипидный синдром, идиопатическую тромбоцитопению, ANCA-ассоциированный васкулит, пузырчатку, болезнь Кавасаки, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), дерматомиозит, полимиозит, увеит, синдром Гийена-Барре, аутоиммунное воспаление легких, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунное воспалительное заболевание глаз и хроническую демиелинизирующую полинейропатию.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания (или применению соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения указанных заболеваний), включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I, где заболевание выбрано из системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита, кожной волчанки, болезни Крона, язвенного колита, диабета 1 типа, псориаза, ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита с системным началом, анкилозирующего спондилита и рассеянного склероза.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения ревматоидного артрита (или применению соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита), включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния (или применению соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения таких состояний), включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I, где состояние выбрано из острой миелоцитарной лейкемии, хронической миелоцитарной лейкемии, метастатической меланомы, саркомы Капоши, множественной миеломы, солидных опухолей, окулярной неоваскуляризации и инфантильных гемангиом, В-клеточной лимфомы, системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, псориатического артрита, множественного васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), миастении гравис, аллергического ринита, рассеянного склероза (MS), отторжения трансплантата, сахарного диабета I типа, мембранозного нефрита, воспалительного заболевания кишечника, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного тиреоидита, заболеваний холодовой и тепловой агглютинации, синдрома Эванса, гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (HUS/TTP), саркоидоза, синдрома Шегрена, периферических невропатий, пузырьчатки обыкновенной и бронхиальной астмы.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, опосредованного IL-12, IL-23 и/или IFN α (или применению соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения этих заболеваний), включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, опосредованного IL-12, IL-23 и/или IFN α (или применению соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения этих заболеваний), включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I, где заболевание, опосредованное IL-12, IL-23 и/или IFN α , представляет собой заболевание, модулируемое посредством IL-12, IL-23 и/или IFN α . Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболеваний, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I в комбинации с другими терапевтическими агентами. Настоящее изобретение также относится к соединениям по настоящему изобретению для применения в терапии.

В другом варианте осуществления соединения Формулы I выбраны из приведенных в качестве примера соединений или комбинаций, приведенных в качестве примера соединений или других вариантов осуществления, приведенных в настоящем документе.

В другом варианте осуществления представлены соединения, имеющие IC₅₀ < 1000 нМ, по меньшей мере, в одном из анализов, описанных ниже.

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, не отступая от сущности или существенных признаков настоящего изобретения. Настоящее изобретение охватывает все упомянутые в настоящем документе комбинации предпочтительных аспектов и/или вариантов осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть использованы в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных более предпочтительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент предпочтительных вариантов осуществления представляет собой его собственный независимый предпочтительный вариант осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для сочетания с любым и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее представлены определения терминов, используемых в настоящем описании и приложенной формуле изобретения. Начальное определение, предусмотренное для группы или термина настоящего описания, применяется к такой группе или термину во всем описании и формуле изобретения отдельно или как часть другой группы, если не указано

иное.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько центров асимметрии. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы соединений по настоящему изобретению включены в настоящее изобретение. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи $C=N$ и тому подобное также могут присутствовать в этих соединениях, и все такие стабильные изомеры рассматривались в настоящем изобретении. *Цис*- и *транс*- геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Из уровня техники хорошо известно, как получать оптически активные формы, например, путем расщепления рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Предусмотрены все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы и все геометрические изомерные формы структуры, если конкретно не указана конкретная стереохимия или изомерная форма.

Если любая переменная (например, R^3) встречается более одного раза в любой составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-2 R^3 , тогда указанная группа может быть необязательно замещена до двух R^3 группами, и R^3 в каждом случае независимо выбрана из определения R^3 . Также, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместители перечислены без обозначения атома, через который такой заместитель связан с остатком соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

В случаях, если присутствуют атомы азота (например, амины) в соединениях по настоящему изобретению, они могут быть преобразованы в N-оксиды обработкой окислителем (например, MCPBA и/или пероксидом водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, все показанные и заявленные атомы азота рассматривают как охватывающие и показанный азот, и его N-оксидное ($N \rightarrow O$) производное.

Согласно используемому в области техники условному обозначению  используется в представленных структурных формулах для изображения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или структуре основной цепи.

Черта «-», которая находится не между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, -CONH_2 присоединен через атом углерода.

Термин «необязательно замещенный» в отношении конкретного фрагмента соединения Формулы I (например, необязательно замещенная гетероарильная группа) относится к фрагменту, содержащему 0, 1, 2 или более заместителей. Например, «необязательно замещенный алкил» охватывает и «алкил», и «замещенный алкил», как определено ниже. Специалисту в данной области техники будет понятно, по отношению к любой группе, содержащей один или более заместителей, что такие группы не предназначены для включения любой замены или групп замен, которые являются пространственно невозможными, искусственно не осуществимыми и/или обладают собственной неустойчивостью.

Используемый в настоящем описании термин «по меньшей мере, одна химическая структурная единица» является взаимозаменяемым с термином «соединение».

Используемый в настоящем описании термин «алкил» или «алкилен» предусматривает включение насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью с конкретным числом атомов углерода. Например, « C_{1-10} алкил» (или алкилен) предусматривает включение C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , и C_{10} алкильных групп. Кроме того, например, « $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил» обозначает алкил с 1 - 6 атомами углерода. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными таким образом, что один или более их атомов водорода заменены другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил), пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил) и т. п.

Термин «алкенил» или «алкенилен» предусматривает включение углеводородных цепей или прямой, или разветвленной конфигурации и содержащих одну или более двойных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, « C_{2-6} алкенил» (или алкенилен) предусматривает включение C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 алкенильных групп. Примеры алкенила включают без ограничения этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил, 4-метил-3-пентенил и т. п.

Термин «алкинил» или «алкинилен» предусматривает включение углеводородных цепей или прямой, или разветвленной конфигурации и содержащих одну или более тройных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, «C₂₋₆ алкинил» (или алкинилен) предусматривает включение C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильных групп; таких как этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и тому подобное.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что если в настоящем описании используют обозначение «CO₂», предусматривается, что это относится к группе $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$. Если термин «алкил» используют вместе с другой группой, такой как «арилалкил», это соединение обозначает более конкретно, по меньшей мере, один из заместителей, который будет содержать замещенный алкил. Например, «арилалкил» относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, где, по меньшей мере, один из заместителей представляет собой арил, такой как бензил. Таким образом, арил(C₀₋₄)алкил представляет собой замещенный низший алкил, содержащий, по меньшей мере, один арильный заместитель, и также включает в себя арил, непосредственно связанный с другой группой, то есть, арил(C₀)алкил. Термин «гетероарилалкил» относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, где, по меньшей мере, один из заместителей представляет собой гетероарил.

При ссылке на замещенную алкенильную, алкинильную, алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую группу, эти группы являются замещенными от одного до трех заместителями, как определено выше для замещенных алкильных групп.

Термин «алкокси» относится к атому кислорода, замещенному алкилом или замещенным алкилом, как определено в настоящем документе. Например, термин «алкокси» представляет собой группу -O-C₁₋₆ алкил, такую как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, изопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси, 3-метилпентокси и т. п. «Низший алкокси» относится к алкоксигруппам, содержащим от одного до четырех атомов углерода.

Следует понимать, что выбор всех групп, включая, например, алкокси, тиаалкил и аминокалкил, будет сделан специалистом в данной области техники с обеспечением стабильных соединений.

Используемый в настоящем описании термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменен выбором из указанной группы, при условии, что обычная валентность обозначенного атома не превышена. Если заместителем является оксо или кето, (то есть, =O), тогда заменено 2 атома водорода на

атоме. Кетозаместители не присутствуют на ароматических фрагментах. Если не указано иное, заместители именуются на основании базовой структуры. Например, является понятным, что если (циклоалкил)алкил указан как возможный заместитель, точкой присоединения этого заместителя к базовой структуре является алкильная часть. Используемые в настоящем описании двойные связи в кольце являются двойными связями, которые образованы между двумя смежными кольцевыми атомами (например, $C=C$, $C=N$, или $N=N$).

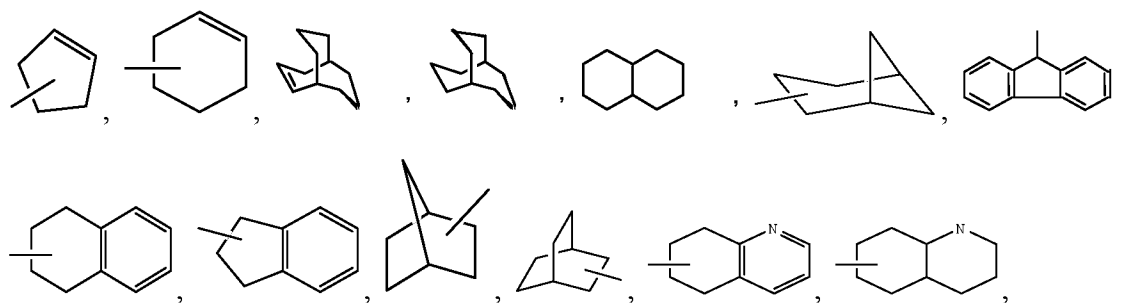
Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям или применимым промежуточным соединениям синтеза. Подразумевается, что стабильное соединение или стабильная структура означает соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться до приемлемой степени чистоты после выделения из реакционной смеси и последующего включения в состав эффективного терапевтического агента. Предпочтительно, что перечисленные в данном случае соединения не содержат N-галоген, $S(O)_2H$ или $S(O)H$ группу.

Термин «циклоалкил» относится к циклизированным алкильным группам, включающим в себя моно-, би- или полициклические кольцевые системы. C_{3-7} циклоалкил предусматривает включение C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , и C_7 циклоалкильных групп. Пример циклоалкильных групп включает в себя, но не ограничивается ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил и тому подобное. Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «карбоцикл» или «карбоциклический остаток» означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое, или бициклическое, или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное бициклическое, или трициклическое кольцо, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают в себя, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан, [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафил (тетралин). Как показано выше, кольца с мостиковыми связями также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и фенил. При использовании термина «карбоцикл» предусматривается, что он включает в себя «арил». Кольцо с мостиковыми связями возникает, если один или более атомов углерода связывают два не смежных атома углерода. Предпочтительные мостиковые связи представляют собой один или два атома углерода.

Отмечено, что мостиковая связь всегда превращает моноциклическое кольцо в бициклическое кольцо. Если кольцо содержит мостиковые связи, заместители, перечисленные для этого кольца, также могут присутствовать в мостике.

Термин «арил» относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим от 6 до 12 атомов углерода в кольцевой части, таким как фенильные и нафтильные группы, каждая из которых может быть замещена.

Соответственно, в соединениях Формулы I термин «циклоалкил» включает в себя циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, бициклооктил и тому подобное, а также следующие кольцевые системы:



и тому подобное, которые необязательно могут быть замещены при любом из доступных атомов кольца(колец). Предпочтительные циклоалкильные группы включают в себя

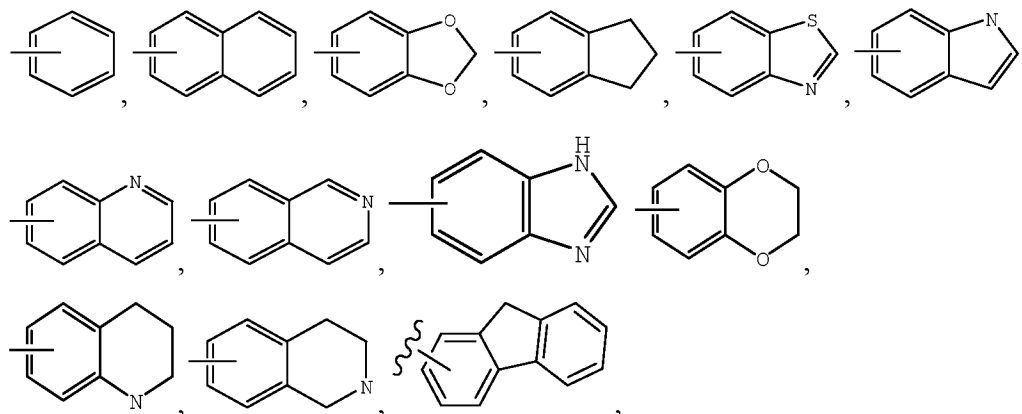
циклопропил, цикlopентил, циклогексил и .

Термин «гало» или «галоген» относится к хлору, брому, фтору и йоду.

Термин «галоалкил» обозначает замещенный алкил, содержащий один или более галогеновых заместителей. Например, «галоалкил» включает в себя моно-, би- и трифторметил.

Термин «галоалкокси» обозначает алкоксигруппу, содержащую один или более галогеновых заместителей. Например, «галоалкокси» включает в себя OCF_3 .

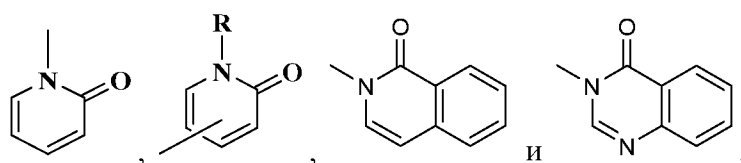
Таким образом, примеры арильных групп включают в себя:



(флуоренил) и тому подобные, которые необязательно могут быть замещены при любом доступном атоме углерода или азота.

Термины «гетероцикл», «гетероциклоалкил», «гетероцикло», «гетероциклический» или «гетероциклил» могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к замещенным и незамещенным 3-7-членным моноциклическим группам, 7-11-членным бициклическим группам и 10-15-членным трициклическим группам, в которых, по меньшей мере, одно из колец содержит, по меньшей мере, один гетероатом (O, S или N), где указанное гетероатом-содержащее кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S или N. Каждое кольцо такой группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота, при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и еще при условии, что кольцо содержит, по меньшей мере, один атом углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и атомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Конденсированные кольца, завершающие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или полностью ненасыщенными. Гетероциклогруппа может быть присоединена при любом доступном атоме азота или углерода. Используемые в настоящем описании термины «гетероцикл», «гетероциклоалкил», «гетероцикло», «гетероциклический» и «гетероциклил» включают в себя «гетероарильные» группы, как определено ниже.

В дополнение к гетероарильным группам, описанным ниже, приводимые в качестве примера моноциклические гетероциклильные группы включают в себя азетидинил, пирролидинил, оксетанил, имидазолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 1-пиридонил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинила сульфоксид, тиаморфолинила сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотииенил и тому подобное. Приводимые в качестве примера бициклические гетероциклогруппы включают хинуклидинил. Дополнительные моноциклические гетероциклильные группы включают в себя



Термин «гетероарил» относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам, 9- или 10-членным бициклическим группам и 11-14-

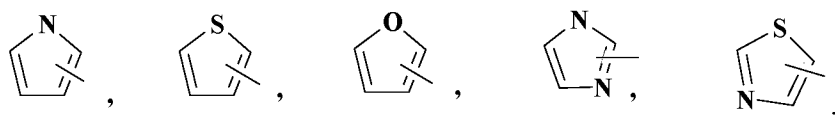
членным трициклическим группам, которые содержат, по меньшей мере, один гетероатом (O, S или N), по меньшей мере, в одном из колец, где указанное гетероатом-содержащее кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S или N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота, при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и что каждое кольцо содержит, по меньшей мере, один атом углерода. Конденсированные кольца, завершающие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и атомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Гетероарильные группы, которые являются бициклическими или трициклическими, должны включать в себя, по меньшей мере, одно полностью ароматическое кольцо, а другое конденсированное кольцо или кольца могут быть ароматическими или не ароматическими. Гетероарильная группа может быть присоединена при любом доступном атоме азота или углерода в любом кольце. В случае, когда позволяет валентность, если указанное дополнительное кольцо представляет собой циклоалкил или гетероцикло, оно дополнительно необязательно замещено =O (оксо).

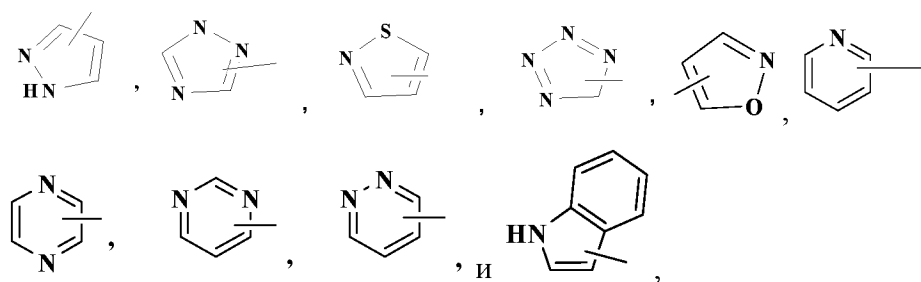
Приводимые в качестве примера моноциклические гетероарильные группы включают в себя пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, фуранил, тиенил, оксадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и тому подобное.

Приводимые в качестве примера бициклические гетероарильные группы включают в себя индолил, бензотиазолил, бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридил, дигидроизоиндолил, тетрагидрохинолинил и тому подобное.

Приводимые в качестве примера трициклические гетероарильные группы включают в себя карбазолил, бензиндолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и тому подобное.

В соединениях Формулы I предпочтительные гетероарильные группы включают:





и тому подобное, которые необязательно могут быть замещены при любом доступном атоме углерода или азота.

Если не указано иное, при ссылке на конкретно названный арил (например, фенил), циклоалкил (например, циклогексил), гетероцикло (например, пирролидинил, пиперидинил и морфолинил) или гетероарил (например, тетразолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тиазолил и фурил), ссылка предусматривает включение колец, содержащих от 0 до 3, предпочтительно, от 0 до 2, заместителей, выбранных соответствующим образом из перечисленных выше для арильных, циклоалкильных, гетероцикло и/или гетероарильных групп.

Термин «карбоциклил» или «карбоцклический» относится к насыщенному или ненасыщенному моноциклическому или бициклическому кольцу, в котором все атомы всех колец представляют собой атомы углерода. Таким образом, термин включает в себя циклоалкильные и арильные кольца. Моноциклические карбоциклы содержат от 3 до 6 кольцевых атомов, еще более часто 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклические карбоциклы содержат от 7 до 12 кольцевых атомов, например, расположенных как бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] система, или 9 или 10 кольцевых атомов, расположенных как бицикло [5,6] или [6,6] система. Примеры моно- и бициклических карбоциклов включают в себя циклопропил, циклобутил, цикlopентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, фенил и нафтил. Карбоциклическое кольцо может быть замещено, в этом случае заместители выбраны из перечисленных выше для циклоалкильных и арильных групп.

Термин «гетероатомы» должен включать в себя кислород, серу и азот.

Если используемый в настоящем описании термин «ненасыщенный» относится к кольцу или группе, эти кольцо или группа могут быть полностью ненасыщенными или частично ненасыщенными.

Во всем описании группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в настоящей области техники с получением стабильных фрагментов и соединений, и соединений, применимых как фармацевтически приемлемые соединения, и/или промежуточных соединений, применимых при получении фармацевтически приемлемых соединений.

Соединения Формулы I могут существовать в свободной форме (в отсутствии ионизации) или могут образовывать соли, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что ссылка на соединения по настоящему изобретению включает ссылку на их свободную форму и соли. Термин «соль(и)» означает кислотные и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин «соль(и)» может включать в себя цвиттерионы (внутренние соли), например, если соединение Формулы I содержит и основной фрагмент, такой как амин, или пиридиновое или имидазольное кольцо, и кислотный фрагмент, такой как карбоновая кислота. Фармацевтически приемлемые (то есть, не токсичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, такие как, например, приемлемые соли металла и амина, в которых катион не вносит значительный вклад в токсичность или биологическую активность этой соли. Тем не менее, могут применяться другие соли, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут быть использованы в процессе получения, и, таким образом, предусмотрены в пределах объема настоящего изобретения. Соли соединений Формулы I могут быть образованы, например, путем осуществления взаимодействия соединения Формулы I с количеством кислоты или основания, такого как эквивалентное количество, в среде, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Приводимые в качестве примера соли присоединения кислоты включают в себя ацетаты (которые образованы с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогоптанаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептанаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с хлористоводородной кислотой), гидробромиды (образованные с бромоводородом), гидроиодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (которые образованы с серной кислотой), сульфонаты (которые упомянуты в настоящем описании), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и тому подобное.

Приводимые в качестве примера основные соли включают в себя аммонийные соли, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли с

органическими основаниями (например, органическими аминами), такие как триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенэтиламин, 1-эфенамин, N,N'-дибензилэтилендиамин, дегидроабиэтиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или подобные фармацевтически приемлемые амины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и тому подобное. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы агентами, такими как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и другие. Предпочтительные соли включают в себя моногидрохлоридные, гидросульфатные, метансульфонатные, фосфатные или нитратные соли.

Используемое в настоящем описании выражение «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения при контакте с тканями человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

Используемый в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано получением его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, но не ограничиваются ими, соли основных групп неорганической или органической кислоты, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают общепринятые нетоксичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие общепринятые нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфамовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изэтионовая и тому подобное.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть

синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, общепринятыми химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси этих двух компонентов; как правило, предпочтительной является неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей представлен в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)), раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Предусмотрены все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению, или в смеси, или в чистой, или в практически чистой форме. Стереоизомеры могут включать в себя соединения, которые являются оптическими изомерами в результате включения одного или более хиральных атомов, а также соединения, которые являются оптическими изомерами по причине ограниченного вращения вокруг одной или нескольких связей (атропоизомеры). Определение соединений по настоящему изобретению охватывает все возможные стереоизомеры и их смеси. Особенно оно охватывает рацемические формы и выделенные оптические изомеры, обладающие указанной активностью. Рацемические формы могут быть выделены физическими способами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереоизомерных производных или разделение путем хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов традиционными способами, такими как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

Настоящее изобретение предусматривает включение всех изотопов атомов, входящих в состав соединений по настоящему изобретению. Изотопы включают те атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но различными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают в себя дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены традиционными способами, известными специалисту в настоящей области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем изобретении, с применением соответствующего изотопно-меченого реагента вместо не меченого изотопом реагента, используемого в других случаях. Также предусмотрены пролекарства и сольваты соединений по настоящему изобретению. Термин «пролекарство» обозначает соединение, которое после введения субъекту подвергается химическому превращению путем метаболических или химических процессов с получением соединения Формулы I, и/или его соли, и/или сольвата. Любое

соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биоактивного агента (то есть, соединение Формулы I), является пролекарством в пределах объема и сущности настоящего изобретения. Например, соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, подвергаясь гидролизу в организме с образованием соединений Формулы I *per se*. Такие пролекарства предпочтительно вводятся перорально, поскольку гидролиз во многих случаях проходит главным образом под воздействием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, если сложный эфир сам по себе является активным, или в тех случаях, когда гидролиз проходит в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений Формулы I включают в себя C₁₋₆ алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆ алканоилокси- C₁₋₆ алкил, например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил, C₁₋₆ алкоксикарбонилокси-C₁₋₆ алкил, например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил и другие, хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области пенициллинов и цефалоспоринов. Такие сложные эфиры могут быть получены общепринятыми способами, известными в данной области техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники. Для примеров производных таких пролекарств см.:

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), и Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); and
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992),

каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения Формулы I и их соли могут существовать в своей таутомерной форме, в которой атомы водорода переносятся в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул соответственно перегруппированы. Следует понимать, что все таутомерные формы, поскольку они могут существовать, включены в настоящее изобретение. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут содержать *транс*- и *цис*- изомеры.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений Формулы I также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Способы сольватации обычно

известны в данной области техники.

ПРИМЕНЕНИЕ

Соединения по настоящему изобретению модулируют стимулированные IL-23 и стимулированные IFN α клеточные функции, включающие генную транскрипцию. Другие типы клеточных функций, которые могут модулироваться соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения стимулированные IL-12 реакции ответа.

Соответственно, соединения Формулы I характеризуются полезностью в лечении состояний, связанных с модуляцией функции IL-23 или IFN α , и в особенности селективным ингибированием функции IL-23, IL-12 и/или IFN α , посредством воздействия на Tyk2 для опосредования передачи сигнала. Такие состояния включают связанные с IL-23, IL-12 или IFN α заболевания, при которых патогенные механизмы опосредуются этими цитокинами.

Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «терапия» охватывают лечение патологического состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и предусматривают: (a) предотвращение или задержку возникновения патологического состояния у млекопитающего, в частности, если указанное млекопитающее предрасположено к патологическому состоянию, но еще не установлено, что таковое у него имеется; (b) ингибирование патологического состояния, то есть, прекращение его развития; и/или (c) достижение полного или частичного уменьшения симптомов или патологического состояния и/или облегчения, уменьшения интенсивности симптомов, уменьшения или лечения заболевания, или нарушения, и/или его симптомов.

С точки зрения их активности в качестве модуляторов стимулированных IL-23, IL-12 и IFN α клеточных реакций соединения Формулы I полезны при лечении связанных с IL-23, IL-12 или IFN α заболеваний, включающих без ограничения такие воспалительные заболевания, как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, бронхиальная астма, реакции трансплантат против хозяина, отторжение аллотрансплантата, хроническая обструктивная болезнь легких; такие аутоиммунные заболевания, как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, кожная волчанка, волчаночный нефрит, дискоидная красная волчанка, псориаз; аутовоспалительные заболевания, включающие CAPS, TRAPS, FMF, развившуюся у взрослых болезнь Стилла, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, подагру, подагрический артрит; метаболические заболевания, включающие сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, инфаркт миокарда; такие деструктивные заболевания костей, как болезнь резорбции кости, остеоартрит, остеопороз, связанные с множественной миеломой поражения костей; такие пролиферативные заболевания, как острый миелобластный лейкоз, хронический миелолейкоз; ангиогенные

нарушения, такие как ангиогенные нарушения, включающие солидные опухоли, окулярную неоваскуляризацию и инфантильные гемангиомы; такие инфекционные заболевания, как сепсис, септический шок и шигеллез; такие нейродегенеративные заболевания, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральные ишемии или нейродегенеративные заболевания, вызванные травматическим повреждением, такие онкологические и вирусные заболевания, как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома и ВИЧ-инфекция и CMV ретинит, СПИД, соответственно.

Более конкретно, конкретные состояния или заболевания, которые можно лечить соединениями согласно настоящему изобретению включают без ограничения панкреатит (острый или хронический), бронхиальную астму, аллергии, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, кожную волчанку, волчаночный нефрит, дискоидную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастению гравис, множественный склероз, воспалительное заболевание кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакцию трансплантат против хозяина, индуцированную эндотоксином воспалительную реакцию, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, обусловленный краснухой артрит, острый синовит, β -клеточное заболевание поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритические состояния, церебральную малярию, хроническое легочное воспалительное заболевание, силикоз, легочный саркоидоз, заболевание, связанное с резорбцией кости, отторжение аллотрансплантата, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, возникающую вследствие инфекции кахексию, келоидное образование, образование рубцовой ткани, язвенный колит, жар, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральные ишемии или вызванное травматическим повреждением нейродегенеративное заболевание; ангиогенные нарушения, включающие солидные опухоли, окулярную неоваскуляризацию и инфантильные гемангиомы; вирусные заболевания, включающие инфекцию острого гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ-инфекцию и ЦМВ ретинит, СПИД, ARC или злокачественное образование и герпес; инсульт, ишемию миокарда,

ишемию при вызванной инсультом острой сердечной недостаточности, органную гипоксию [если это будет гипоксия], сосудистую гиперплазию, сердечную и почечную реперфузионную травму, тромбоз, гипертрофию сердца, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, связанные с простагландин-эндопероксид синтазой-2 и вульгарную пузырчатку. Предпочтительные способы лечения представляют собой те, при которых состояние выбрано из болезни Крона, неспецифического язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и вульгарной пузырчатки. Альтернативно, предпочтительные способы лечения представляют собой те, при которых состояние выбрано из ишемически-реперфузионного повреждения, включая ишемически-реперфузионное повреждение головного мозга, возникающее из-за инсульта, и сердечное ишемически-реперфузионное повреждение, возникающее из-за инфаркта миокарда. Другой предпочтительный способ лечения представляет собой тот, при котором состояние представляет собой множественную миелому.

Когда в настоящем документе используются термины «связанное с IL-23, IL-12 и/или IFN α состояние» или «связанное с IL-23, IL-12 и/или IFN α заболевание или нарушение», каждый предназначен для охвата всех указанных выше состояний, как повторенных во всех подробностях, а также любого другого состояния, на которое оказывает влияние IL-23, IL-12 и/или IFN α .

В настоящем изобретении, таким образом, предусмотрены способы лечения таких состояний, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения Формулы I или его соли. «Терапевтически эффективное количество» предназначено для охвата количества соединения по настоящему изобретению, которое эффективно при введении по отдельности или в комбинации для ингибирования функции IL-23, IL-12 и/или IFN α и/или лечения заболеваний.

Способы лечения связанных с IL-23, IL-12 и/или IFN α состояний могут включать введение соединений Формулы I отдельно или в комбинации друг с другом и/или с другими подходящими терапевтическими агентами, используемыми при лечении таких состояний. Соответственно, «терапевтически эффективное количество» также подразумевает включение количества комбинации заявленных соединений, которые эффективны для ингибирования функции IL-23, IL-12 и/или IFN α и/или лечения заболеваний, связанных с IL-23, IL-12 и/или IFN α .

Примеры таких других терапевтических агентов включают кортикостероиды, ролипрам,

кальфостин, подавляющие цитокины противовоспалительные лекарственные средства (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммуносупрессанты; такие ингибиторы ядерной транслокации, как деоксиспергуалин (DSG); такие нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; такие стероиды, как преднизолон или дексаметазон; такие противовирусные средства, как абакавир; такие антипролиферативные средства, как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, PROGRAF®); такие противомаларийные лекарственные средства, как гидроксихлорохин; такие цитотоксические лекарственные средства, как азатиоприн и циклофосфамид; такие ингибиторы TNF- α , как тенидап, анти-TNF антитела или растворимый рецептор TNF и рапамицин (сиролимус или RAPAMUNE®) или их производные.

Приведенные выше другие терапевтические агенты при использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут быть использованы, например, в количествах, указанных в *Physicians' Desk Reference* (PDR) или иным образом определенных специалистом средней квалификации в настоящей области техники. В способах согласно настоящему изобретению такое другое терапевтическое средство(а) может быть введено до, одновременно с или после введения соединений по настоящему изобретению. В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, способные лечить связанные с IL-23-, IL-12 или IFN α состояния путем ингибирования опосредованной T γ k2 трансдукции сигнала, включая опосредованные IL-23-, IL-12 и/или IFN α заболевания, как описано выше.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать другие описанные выше терапевтические средства и могут быть составлены, например, с использованием обычных твердых или жидких наполнителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок такого типа, который соответствует виду нужного введения (например, вспомогательные вещества, связующие вещества, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.д.) в соответствии с методиками, которые хорошо известны в настоящей области фармацевтических препаратов.

Соответственно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрены композиции, содержащие одно или более соединений Формулы I и фармацевтически приемлемый носитель.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к средам, как правило, принятым в настоящей области техники для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, находящихся в пределах компетенции

специалистов в настоящей области техники. К ним относятся, без ограничения, тип и природа составляющегося активного агента; субъект, которому необходимо вводить содержащую агент композицию; предполагаемый путь введения композиции и целевое терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также множество твердых и полутвердых лекарственных форм. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, такие дополнительные ингредиенты, включаемые в композицию по множеству причин, например, для стабилизации активного агента, связующие вещества и т.д., хорошо известны специалисту в настоящей области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их отборе, можно найти в различных доступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Edition (1985), который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения Формулы I могут быть введены любым способом, подходящим для подвергаемого лечению состояния, который может зависеть от потребности в лечении отдельных локализаций или количества вводимого лекарственного средства. Местное введение, как правило, представляет собой предпочтительное для связанных с кожей заболеваний, а систематическое лечение является предпочтительным для злокачественных или преканцерогенных состояний, хотя рассматриваются и другие способы доставки. Например, соединения могут быть доставлены перорально, например, в виде таблеток, капсул, гранул, порошков или жидких лекарственных форм, включая сиропы; местно, например, в виде растворов, суспензий, гелей или мазей; сублингвально; буккально; парентерально, например, посредством подкожных, внутривенных, внутримышечных или внутригрудных техник инъекции или инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); интраназально, например, путем ингаляционных спреев; местно, например, в виде крема или мази; ректально, например, в форме суппозиториев; или посредством заключения в липосомы. Могут быть введены составы дозированных единиц, содержащие нетоксичные, фармацевтически приемлемые носители или разбавители. Соединения могут быть введены в форме, пригодной для немедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения. Немедленное высвобождение или пролонгированное высвобождение может быть достигнуто с подходящими фармацевтическими композициями или, в частности, в случае с пролонгированным высвобождением, с устройствами, такими как подкожные имплантаты или осмотические насосы.

Иллюстративные композиции для местного введения включают носитель для местного

применения, такой как PLASTIBASE® (минеральное масло, желатинизированное с полиэтиленом).

Приведенные в качестве примеров композиции для перорального введения включают суспензии, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу для придания массы, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего агента, метилцеллюлозу в качестве усилителя вязкости и подслащивающие вещества или ароматизирующие агенты, которые известны в настоящей области техники; и таблетки с немедленным высвобождением, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, дикальцийфосфат, крахмал, стеарат магния и/или лактозу, и/или другие вспомогательные вещества, связующие вещества, наполнители, дезинтеграторы, разбавители и смазывающие агенты, которые известны в настоящей области техники. Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены перорально путем сублингвального и/или трансбуккального введения, например, с формованными, прессованными или сублимированными таблетками. Иллюстративные композиции могут включать быстрорастворимые разбавители, такие как маннит, лактоза, сахароза и/или циклодекстрины. Кроме того, в такие составы могут быть включены высокомолекулярные вспомогательные вещества, такие как целлюлозы (AVICEL®) или полиэтиленгликоли (PEG); вспомогательные вещества для придания адгезии со слизистой оболочкой, такие как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (SCMC) и/или сополимер малеинового ангидрида (например, GANTREZ®); и такие агенты для контроля высвобождения, как полиакриловый сополимер (например, CARBOPOL 934®). Смазывающие агенты, вещества, способствующие скольжению, ароматизаторы, красители и стабилизаторы могут также быть добавлены для простоты изготовления и использования.

Иллюстративные композиции для назального аэрозоля или ингаляционного введения включают растворы, которые могут содержать, например, бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, промоторы абсорбции для усиления абсорбции и/или биологической доступности, и/или другие солюбилизующие или диспергирующие агенты, которые известны в настоящей области техники.

Иллюстративные композиции для парентерального введения включают инъекционные растворы или суспензии, которые могут содержать, например, такие подходящие нетоксичные, парентерально приемлемые разбавители или растворители, как маннит, 1,3-бутандиол, воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия или другие подходящие диспергирующие или смачивающие и суспендирующие агенты, включающие синтетические моно- или диглицериды и жирные кислоты, включая олеиновую кислоту.

Иллюстративные композиции для ректального введения включают суппозитории, которые могут содержать, например, подходящие не раздражающие вспомогательные вещества, такие как масло какао, синтетические сложные эфиры глицерина или полиэтиленгликоли, которые представляют собой твердые при обычных температурах, но тают и/или растворяются в ректальной полости с высвобождением лекарственного средства.

Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть определено специалистом в настоящей области техники и предусматривает приведенные в качестве примера величины дозы для млекопитающего, составляющие от около 0.05 до 1000 мг/кг; от 1 до 1000 мг/кг; от 1 до 50 мг/кг; от 5 до 250 мг/кг; от 250 до 1000 мг/кг массы тела активного соединения в день, которые можно вводить в виде однократной дозы или в виде отдельных разделенных доз, например, от 1 до 4 раз в день. Следует понимать, что конкретная доза и частота приема для любого конкретного субъекта может изменяться и будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, вид, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта, режим и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и серьезность конкретного состояния. Предпочтительные субъекты для лечения включают животных, наиболее предпочтительно, виды млекопитающих, такие как люди, а также домашние животные, такие как собаки, кошки, лошади и тому подобное. Таким образом, когда в настоящем документе используется термин «пациент», этот термин предусматривает все субъекты, наиболее предпочтительно, виды млекопитающих, которые зависят от модуляции опосредованных IL-12 и/или IFN α функций.

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы многими способами, доступными специалистам в области органической химии. Общие схемы синтеза для получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных методик, которые специалист в данной области может использовать для получения соединений, раскрытых в данном документе. Различные способы получения соединений по настоящему изобретению будут очевидны для специалистов в данной области. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности, чтобы получить целевое соединение или соединения. Примеры соединений по настоящему изобретению, полученных способами, описанными в общих схемах, приведены в разделе способов получения и примеров, изложенном далее в данном документе.

ПРИМЕРЫ

Получение соединений Формулы (I) и промежуточных соединений, используемых при получении соединений Формулы (I), можно осуществить, используя методики, показанные в следующих Примерах, и соответствующие процедуры. Способы и условия, используемые в этих Примерах, и действительные соединения, полученные в этих Примерах, не предназначены для ограничения, а предназначены для демонстрации того, как могут быть получены соединения Формулы (I). Исходные материалы и реагенты, используемые в этих Примерах, когда они не получены с помощью методики, описанной в настоящем документе, обычно либо являются коммерчески доступными, либо описаны в химической литературе, либо могут быть получены с использованием методик, описанных в химической литературе.

В приведенных Примерах фраза «высушенный и концентрированный», в целом, относится к сушке раствора в органическом растворителе над или сульфатом натрия, или сульфатом магния с последующим фильтрованием и удалением растворителя из фильтрата (обычно под пониженным давлением и при температуре, соответствующей стабильности материала, который получают). Колоночную хроматографию проводили на предварительно упакованных картриджах с силикагелем с использованием хроматографической системы среднего давления Isco (Teledyne Corporation), элюируя указанным растворителем или смесью растворителей. Химические названия указаны с использованием ChemDraw Ultra, версия 9.0.5 (CambridgeSoft). Используются следующие сокращения:

Сокращения

Сокращение	Значение
Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
anhyd.	безводный
aq.	водный
Bn	бензил
Bu	бутил
Boc	трет-бутоксикарбонил
BOP	бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)-фосфоний гексафторфосфат
CV	объем колонки
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIPEA	диизопропилэтиламин

Сокращение	Значение
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
Et	этил
EtOH	этанол
H или H ₂	водород
h, hr или hrs	час(ы)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетраметилурония гексафторфосфат
hex	гексан
i	изо
IPA	изопропиловый спирт
ISCO	автоматизированная хроматография
HOAc	уксусная кислота
HCl	соляная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ	жидкостная хроматография
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
M	молярный
mM	миллимолярный
Me	метил
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
min.	минута(ы)
mins	минута(ы)
M+1	(M+H) ⁺
МС	масс-спектрометрия
n или N	нормальность
nm	нанометр
nM	наномолярный
NMP	N-метилпирролидин
Pd/C	палладиевый катализатор на углеродном носителе
PdCl ₂ (dppf) ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Pd ₂ dba ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
Ph	фенил
PPh ₃	трифенилфосфин
Pr	пропил
PSI	фунты на квадратный дюйм
rb	кроглодонная
rt	комнатная температура
Ret Time	время удерживания
sat.	насыщенный
SFC	хроматография со сверхкритической подвижной фазой

Сокращение	Значение
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

Предварительная подготовка

Приведенные ниже соединения предназначены для синтеза реагентов, которые не были получены из коммерческих источников и использовались для получения соединений Формулы I по изобретению. Все хиральные соединения в Таблицах и Схемах являются рацемическими, если не указано иное.

Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенной фазой («ВЭЖХ») выполняли на жидкостных хроматографах Shimadzu 8A с использованием колонок YMC S5 ODS (20 x 100, 20 x 250 или 30 x 250 миллиметров («мм»)). Градиентное элюирование проводили смесями метанол («MeOH»)/вода в присутствии 0.1% трифторуксусной кислоты («TFA»).

Метод аналитической ВЭЖХ, используемый для определения характеристик Примеров Аналитическую ВЭЖХ проводили на жидкостных хроматографах Shimadzu LC10AS с использованием следующих методов:

Метод А (используется во всех случаях, если не указано иное):

Линейный градиент от 0 до 100% растворителя В на протяжении 4 минут ("мин") с 1-минутным ("мин") удерживанием при 100% В

Визуализация, ультрафиолет ("УФ") при 220 нанометров ("нм")

Колонка: YMC S5 ODS Ballistic 4.6 x 50 мм

Скорость потока: 4 миллилитра ("мл")/мин

Растворитель А: 0.2% фосфорная кислота, 90% воды, 10% метанола

Растворитель В: 0.2% фосфорная кислота, 90% метанола, 10% воды

Метод В:

Колонка: PHENOMENEX® Luna C18(2), 4.6 x 50 мм x 5 мкм

Подвижная фаза: (А) 10:90 метанол:вода; (В) 90:10 метанол:вода

Буфер: 0.1% TFA

Диапазон градиента: 0-100% В

Время градиентного элюирования: 4 мин

Скорость потока: 4 мл/мин

Продолжительность анализа: 5 мин

Детектирование:

Детектор 1: УФ при 220 нм

Детектор 2: MS(ESI⁺)

Детектор 3: ELSD

Метод C:

Колонка: Waters SunFire C18, 4.6 x 50 мм x 5 мкм

Подвижная фаза: (A) 10:90 метанол:вода; (B) 90:10 метанол:вода

Буфер: 0.1% TFA

Диапазон градиента: 0-100% B

Время градиентного элюирования: 4 мин

Скорость потока: 4 мл/мин

Продолжительность анализа: 5 мин

Детектирование:

Детектор 1: УФ при 220 нм

Детектор 2: MS(ESI⁺)

Детектор 3: ELSD

Метод D:

Колонка: Acquity BEH C18, 2.1 x 50 мм x 1.7 мкм

Подвижная фаза: (A) вода; (B) ацетонитрил

Буфер: 0.05% TFA

Диапазон градиента: 2-98% B (1 мин); 98% B (0.5 мин); 98-2% B (0.6 мин)

Время анализа: 1.7 мин

Скорость потока: 0.8 мл/мин

Продолжительность анализа: 1.7 мин

Детектирование:

Детектор 1: УФ при 254 нм

Детектор 2: MS(ESI⁺)

Метод E:

Колонка: Waters XBridge C18, 2.1 x 50 мм x 1.7 мкм

Подвижная фаза: (A) 5:95 ацетонитрил:вода; (B) 95:5 метанол:вода

Буфер: 0.1% TFA

Градиент: 0-100% B

Время градиентного элюирования: 3 мин

Время анализа: 3.75 мин

Скорость потока: 1 мл/мин

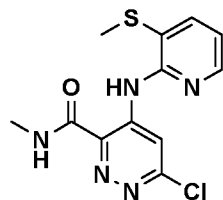
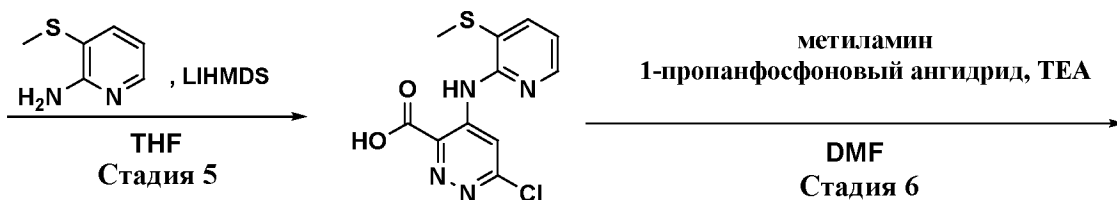
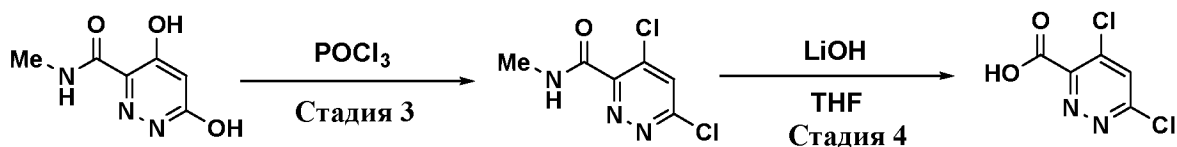
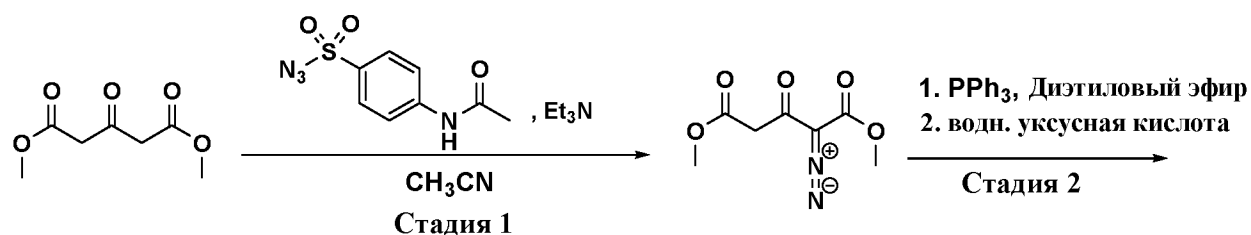
Продолжительность анализа: 3.75 мин

Детектирование:

Детектор 1: УФ при 254 нм

Детектор 2: MS(ESI⁺)

Промежуточное соединение 1



Стадия 1

Диметил 3-оксопентандиоат (3.77 г, 21.65 ммоль) растворяли в ацетонитриле (70 мл) и добавляли триэтиламин (3.02 мл, 21.65 ммоль). После охлаждения до 0°C к реакции медленно добавляли 4-ацетидабензолсульфонил азид (5.2 г, 21.65 ммоль) порциями на протяжении ~5 минут. После того, как добавление было почти завершено, образовался тяжелый желтый осадок. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ~1 ч

и затем фильтровали для удаления выпавшего в осадок твердого вещества. Осадок на фильтре минимально промывали дополнительным количеством ACN, пока желтый цвет не был полностью смыт с твердого вещества, с получением белого твердого вещества и мутно-желтого фильтрата. Фильтрат, содержащий продукт, концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества, которое суспендировали в смеси 1:1 гексаны/ Et_2O (~ 150 мл), и суспензию снова фильтровали. Твердое вещество минимально промывали дополнительным количеством смеси 1:1 гексаны/ Et_2O , и полученный в результате желтый мутный фильтрат концентрировали с получением 4.59 г желтого масла, содержащего небольшое количество твердого вещества в виде неочищенной смеси продуктов, содержащей диметил 2-диазо-3-оксопентандиоат. Этот материал сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 2

К смеси сырого продукта диметил 2-диазо-3-оксопентандиоата (20.92 г, 104 ммоль) в диэтиловом эфире (250 мл) при комнатной температуре добавляли Ph_3P (27.3 г, 104 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. Гетерогенную реакцию смесь концентрировали для удаления эфира, и полученные в результате твердые вещества переносили в AcOH (240 мл) и воду (24 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали под вакуумом с получением бледно-желтого полутвердого вещества, которое совыпаривали с 2 порциями толуола (2 x 50 мл) для удаления остаточной AcOH . Полученные в результате твердые вещества затем суспендировали в 75 мл насыщенного водного карбоната натрия и 75 мл воды, и смесь экстрагировали DCM (4 x 200 мл) для удаления примесей. Водные слои фильтровали с получением прозрачного желтого раствора, который охлаждали на ледяной бане и осторожно подкисляли путем добавления по каплям 6 н. водн. HCl . Как только желаемый уровень pH был достигнут (~ 1-2), образовался тяжелый кремовый осадок. Смесь перемешивали при 0°C в течение ~ 5 мин, затем твердое вещество собирали путем вакуумной фильтрации и промывали небольшим количеством ледяной воды. Твердое вещество оставляли частично высохнуть на воздухе в воронке, затем еще влажное твердое вещество переносили в круглодонную колбу и оставляли сушиться под вакуумом на протяжении выходных с получением метил 4,6-дигидроксипиридазин-3-карбоксилата (11.76 г, 69.1 ммоль, 66.5% выход).

Стадия 3

Кашицу метил 4,6-дигидроксипиридазин-3-карбоксилата (11.7 г, 68.8 ммоль) в POCl_3 (110 мл, 1180 ммоль) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч, за это время смесь стала почти гомогенным темно-коричневым раствором. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры, оставляли стоять на протяжении ночи и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате темно-коричневый остаток растворяли в DCM (~300 мл) и медленно выливали на ~ 500 мл колотого льда с вращением колбы. После того, как добавление было завершено, медленно добавляли воду (~ 200 мл), пока смесь не стала перемешиваемой, и смесь перемешивали, одновременно нагревая до комнатной температуры, на протяжении ~ 3 ч. Полученные в результате фазы разделяли, и водную часть экстрагировали дополнительным количеством DCM (3 x 100 мл). Объединенные экстракты промывали рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, сливали надосадочную жидкость и концентрировали под вакуумом с получением белого твердого вещества в виде очищенного продукта, метил 4,6-дихлорпиридазин-3-карбоксилата (9.16 г, 44.2 ммоль, 64.3% выход). Материал использовали без дополнительной очистки.

МС (M+1) m/z : 206.9 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.80 мин [A].

Стадия 4

К раствору метил 4,6-дихлорпиридазин-3-карбоксилата (5.5 г, 26.6 ммоль) в THF (60 мл) при 0°C добавляли 1 М раствор гидроксида лития (39.9 мл, 39.9 ммоль) с перемешиванием. Полученную в результате смесь непрерывно перемешивали при 0°C в течение 40 мин. THF удаляли, и водный слой подкисляли 1.5 н. HCl с получением белого твердого вещества. Смесь фильтровали, и твердое вещество на фильтре промывали водой и высушивали под вакуумом на протяжении ночи с получением 4,6-дихлорпиридазин-3-карбоновой кислоты (5 г, 25.9 ммоль, 98% выход).

МС (M+1) m/z : 193 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.19 мин [D].

Стадия 5

К раствору 4,6-дихлорпиридазин-3-карбоновой кислоты (0.734 г, 3.80 ммоль) и 3-(метилтио)пиридин-2-амина (0.68 г, 4.85 ммоль) в THF (20 мл) медленно добавляли LiHMDS (9.51 мл, 9.51 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и затем нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой (~ 5 мл) и подкисляли HCl (1 н., 15 мл). Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали под вакуумом на протяжении ночи с получением 6-хлор-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоновой кислоты (0.712 г, 2.40 ммоль, 63.1% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

МС (M+1) m/z : 297.0 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.86 мин [A].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.34 (dd, J=4.9, 1.7 Гц, 1H), 7.95 (dd, J=7.7, 1.7 Гц, 1H), 7.18 (dd, J=7.7, 4.8 Гц, 1H), 2.53 (s, 3H).

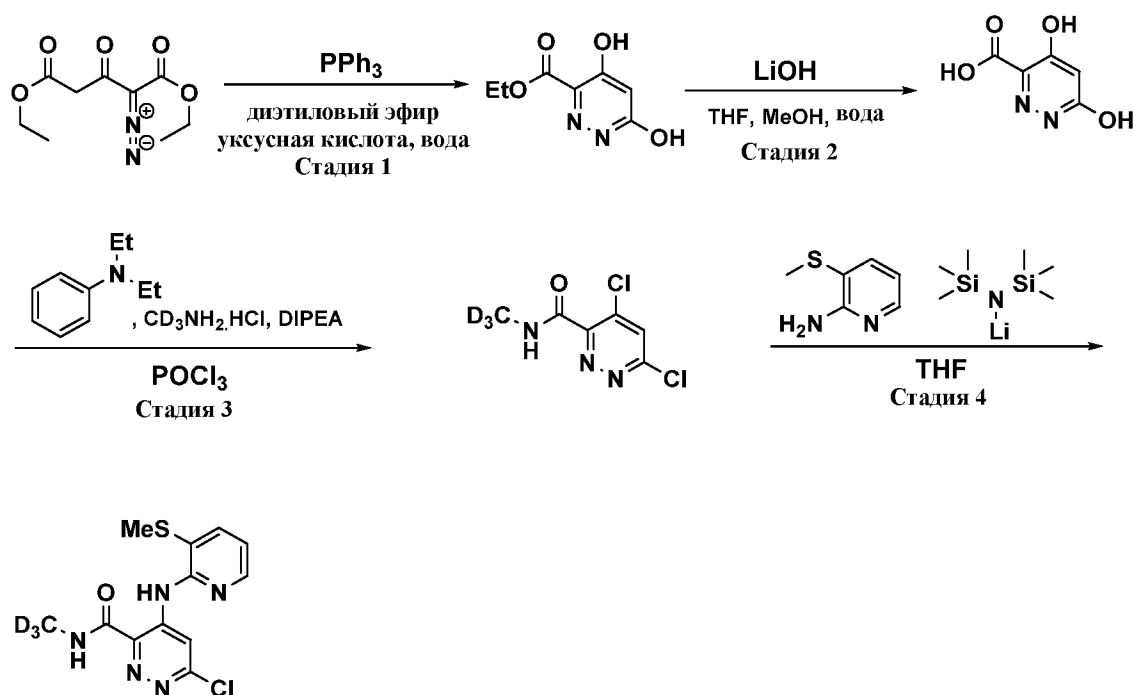
Стадия 6

1-Пропанфосфоновый ангидрид (0.409 мл, 0.700 ммоль) добавляли к раствору 6-хлор-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоновой кислоты (0.1385 г, 0.467 ммоль) и ТЕА (0.130 мл, 0.933 ммоль) в DMF (1.9 мл) при комнатной температуре. Через 2 мин образовалась суспензия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли метиламин (0.439 г, 4.67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, разбавляли водой, и суспензию фильтровали и промывали водой. Твердое вещество высушивали под вакуумом на протяжении ночи с получением продукта 6-хлор-N-метил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (0.112 г, 0.362 ммоль, 78% выход, Промежуточное соединение 1).

МС (M+1) m/z : 311.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.92 мин [E].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.35 - 12.30 (m, 1H), 9.49 (br d, J=4.4 Гц, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.30 (dd, J=4.8, 1.4 Гц, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.16 (dd, J=7.7, 4.9 Гц, 1H), 2.88 (d, J=4.9 Гц, 3H), 2.55 (s, 3H).

Промежуточное соединение 2



Стадия 1

Диэтил 2-диазо-3-оксопентандиоат (180 г, 789 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (1800 мл), добавляли трифенилфосфин (207 г, 789 ммоль), и перемешивание продолжали на протяжении ночи. Диэтиловый эфир удаляли под пониженным давлением, и густую оранжевую массу растворяли в уксусной кислоте (180 мл) и воде (1800 мл). Прозрачный

раствор нагревали до 110°C, поддерживая температуру в течение 3 часов. Исходный материал был израсходован. Уксусную кислоту удаляли под пониженным давлением. Полученную густую массу выдерживали в течение одного дня в холодной комнате примерно при 0°C для кристаллизации. Добавляли DCM, и кашицу перемешивали и фильтровали. Осадок на фильтре промывали DCM и собирали в виде целевого продукта, этил 4,6-дигидроксипиридазин-3-карбоксилата (80 г, 434 ммоль, 55.1% выход).

МС (M+1) m/z : 185.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.51 мин [A].

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.45 - 6.22 (m, 1H), 4.65 - 4.40 (m, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 3H).

Стадия 2

В 5000 мл круглодонной колбе этил 4,6-дигидроксипиридазин-3-карбоксилат (200 г, 1086 ммоль) растворяли в THF (2000 мл), метаноле (1000 мл) и воде (800 мл). Медленно добавляли LiOH (137 г, 3258 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 3-4 часов. Исходный материал был израсходован. Растворитель удаляли при 50°C под пониженным давлением с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество подкисляли водным раствором HCl (400 мл) (соотношение 1:1) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30-40 минут. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой. Затем его высушивали под вакуумом в течение 1-2 часов. Это твердое вещество переносили в 300 мл смеси метанол:DCM (2:8) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20-25 минут. Смесь фильтровали, и твердое вещество промывали метанолом и высушивали под вакуумом в течение 1 часа. Целевой продукт получали в виде желтого твердого вещества, 4,6-дигидроксипиридазин-3-карбоновой кислоты (153 г, 951 ммоль, 88% выход).

МС (M+1) m/z : 156.9 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.31 мин [A].

¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ 6.00 - 5.34 (m, 1H), 4.75 (s, 7H).

Стадия 3

Суспензию 4,6-дигидроксипиридазин-3-карбоновой кислоты, HCl (15 г, 78 ммоль), и *N,N*-диэтиланилина (12.39 мл, 78 ммоль) в POCl₃ (200 мл) перемешивали при 110°C под сушильной трубой в течение 1 ч. Через 1 час реакция была завершена. POCl₃ удаляли под вакуумом и совыпаривали 3х с DCE. Сырое промежуточное соединение, хлорангидрид, растворяли в 200 мл THF. Добавляли D3-метиламин, HCl соль (2.75 г, 38.9 ммоль) в виде твердого вещества. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли DIPEA 2х (13.61 мл, 78 ммоль). Баню со льдом удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 45 мин реакция была завершена. THF удаляли под вакуумом. Сырой продукт суспендировали в DCM, затем выпаривали на целите. Это твердое вещество элюировали с 0-100% EtOAc в гексанах через 330 г колонку с силикагелем. В ходе реакции

получали 4,6-дихлор-N-[D3]-метилпиридазин-3-карбоксамида (6.1 г, 29.2 ммоль, 74.9% выход).

МС (M+1) m/z : 209.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.64 мин [B].

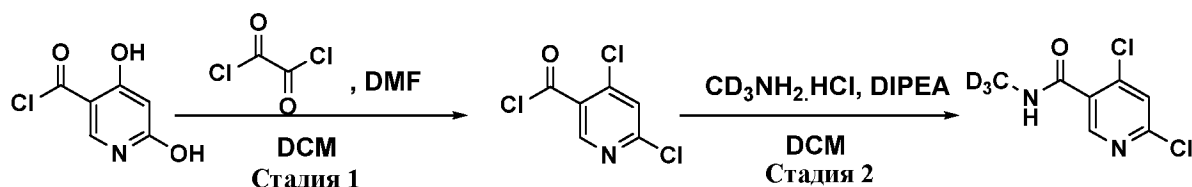
¹³C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 161.7, 158.43 - 156.22 (m, 1C), 149.8, 139.8, 130.7, 26.5

Стадия 4

К раствору 4,6-дихлор-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамида и 3-(метилтио)пиридин-2-амин (0.205 г, 1.464 ммоль) в THF (10 мл) при комнатной температуре добавляли бис(триметилсилил)амид лития в THF (3.59 мл, 3.59 ммоль) на протяжении 5 мин. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой (5 мл). Смесь доводили 1 н. раствором HCl до pH 9-10 и дополнительно разбавляли водой (80 мл). Выпавший в осадок продукт, 6-хлор-N-тридейтерометил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.297 г, 0.950 ммоль, 66.2% выход, Промежуточное соединение 2), собирали в виде светлого твердого вещества путем фильтрования с отсасыванием и высушивали при 50°C под вакуумом.

МС (M+1) m/z : 313.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.90 мин [A].

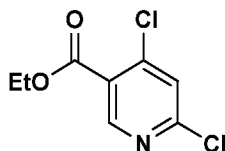
Промежуточное соединение 3



Стадия 1

К гетерогенному белому раствору 4,6-дихлорникотиновой кислоты (24.00 г, 125 ммоль) в дихлорметане (250 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли *N,N*-диметилформамид (1 мл, 12.91 ммоль). Затем добавляли оксалил дихлорид (14 мл, 162 ммоль) на протяжении 12 мин. Через 15 мин баню с ледяной водой удаляли, и реакционную смесь перемешивали до комнатной температуры. Через 1 ч *N,N*-диметилформамид (1 мл, 12.91 ммоль) добавляли к еще гетерогенному белому раствору. Через в общей сложности 2.5 ч реакция показала >95% преобразования в целевой продукт. Через еще 30 мин реакцию концентрировали под вакуумом. Добавляли DCM (100 мл), и раствор концентрировали под вакуумом. Добавляли еще порцию DCM (100 мл), и раствор концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта, который использовали на следующей стадии. Образец быстро гасили этанолом. Определяемая масса представляла собой

МС (M+1) m/z : 220.08 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.95 мин [B].



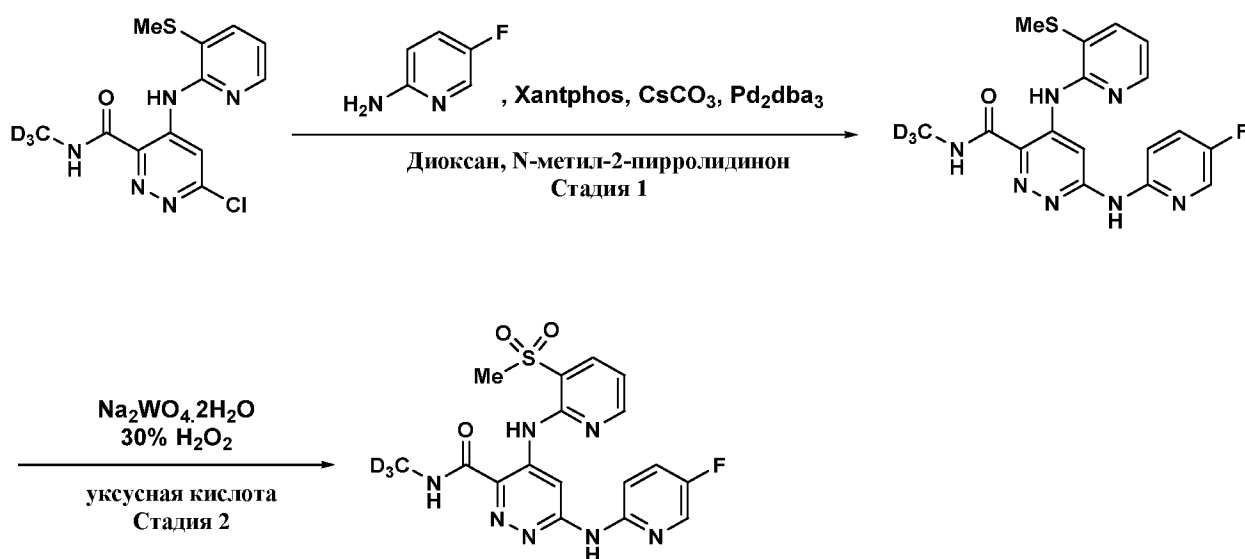
Стадия 2

К раствору 4,6-дихлорникотиноил хлорида (26.3 г, 125 ммоль) и метан-d₃-амин, HCl соль (11.46 г, 163 ммоль) в DCM (250 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли с помощью шприца DIPEA (65.5 мл, 375 ммоль). Через 20 мин баню с ледяной водой удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакция была завершена после перемешивания на протяжении ночи. Реакционную смесь промывали 0.5 н. водным раствором HCl (50 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (2 x 150 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Реакционную смесь, содержащую продукт, очищали с помощью хроматографии на силикагеле (1.5 кг силикагелевая колонка Gold), элюируя гексаном и этилацетатом. Продукт собирали при 60% этилацетата. Получали 22.83 г слегка желтого твердого вещества, которое растирали с EtOAc (40 мл) и промывали EtOAc (20 мл) с получением 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)никотинамида (21.93 г, 105 ммоль, 84% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (M+1) m/z : 208.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.58 мин [B].

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.71 - 8.63 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 6.35 - 6.08 (m, 1H).

Пример 1



Стадия 1

Раствор Промежуточного соединения 2 (0.1028 г, 0.329 ммоль, 6-хлор-N-тридегтерометил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид), 5-фторпиридин-2-амин (0.0845 г, 0.754 ммоль), Xantphos (0.0345 г, 0.060 ммоль), карбоната цезия (0.2481 г, 0.761 ммоль) и Pd₂dba₃ (0.0483 г, 0.053 ммоль) в диоксане (5 мл) и N-метил-2-пирролидиноне (1 мл) обрабатывали микроволнами при 150°C в течение 1 ч. Завершенную Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли DMSO (1 мл) и воду (20 мл) с последующим добавлением насыщенного NaHCO₃. Осадок собирали, фильтровали и промывали водой с получением сырого продукта в виде оранжевого твердого вещества. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием 4 г колонки ISCO, элюируя 0-5% MeOH/DCM (4 cv, 0%; 40 cv, 0-5%). Соответствующие фракции (2-3% элюирования) собирали и концентрировали под вакуумом с получением продукта, 6-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида, (0.035 г, 0.078 ммоль, 23.85% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

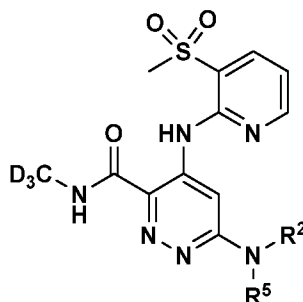
МС (M+1) *m/z*: 389.2 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.94 мин [B].

Стадия 2

К гомогенному желтому раствору реагента, 6-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.035 г, 0.090 ммоль), в уксусной кислоте (0.3 мл) добавляли вольфрамат натрия дигидрат (0.0311 г, 0.094 ммоль) с получением кашицы. Добавляли 30% пероксид водорода (0.2 мл, 1.958 ммоль), что привело к гомогенности смеси. Через 1.5 ч к реакции добавляли воду (2 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл). Органические слои объединяли и последовательно промывали насыщенным водным бисульфитом натрия (5 мл) и водой (5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли DMSO (0.5 мл) и MeOH (1.5 мл) и подвергали автопрепаративной ВЭЖХ. Соответствующие фракции собирали; добавляли NaHCO₃ (твердый), и фракции концентрировали под вакуумом не досуха. Реакционную смесь экстрагировали DCM (3x), органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением продукта, 6-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.00435 г, 10.35 мкмоль, 11.48% выход).

МС (M+1) *m/z*: 421.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.61 мин [B].

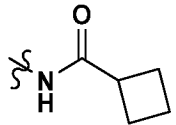
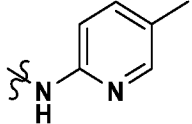
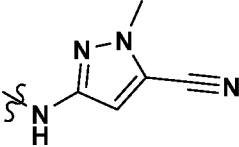
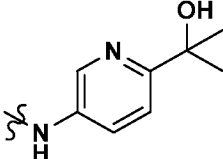
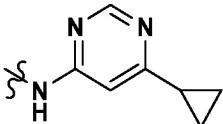
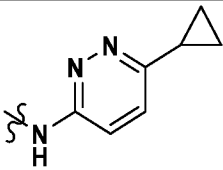
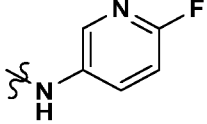
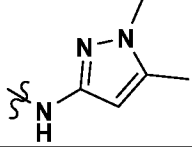
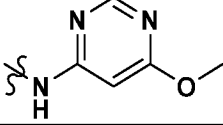
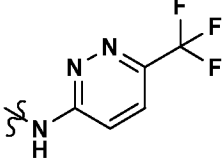
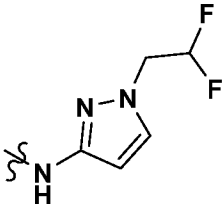
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.26 - 11.92 (m, 1H), 10.54 - 10.32 (m, 1H), 9.67 - 9.32 (m, 1H), 9.26 - 9.05 (m, 1H), 8.87 - 8.58 (m, 1H), 8.42 - 8.19 (m, 2H), 7.88 - 7.64 (m, 2H), 7.47 - 7.15 (m, 1H).

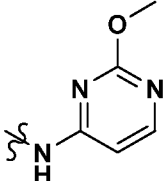
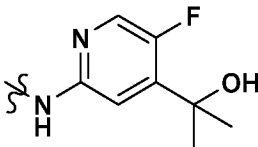
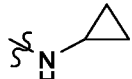
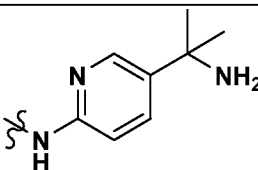
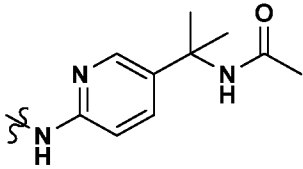
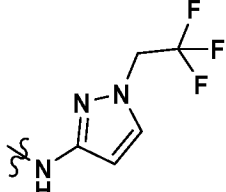
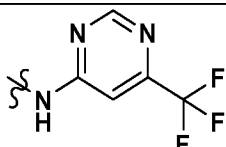
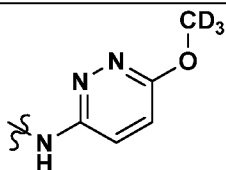
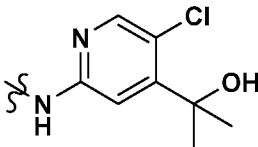
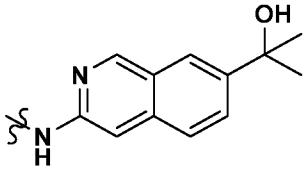


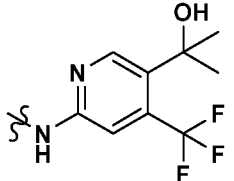
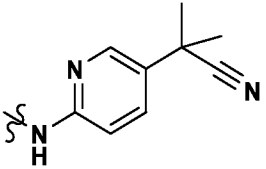
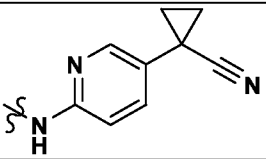
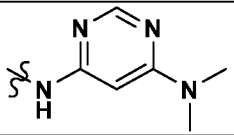
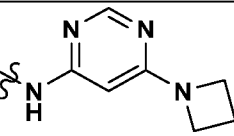
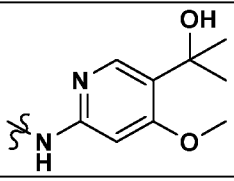
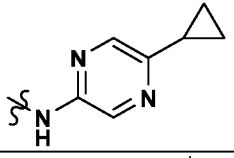
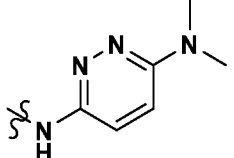
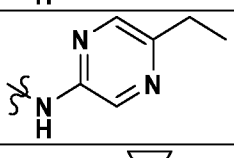
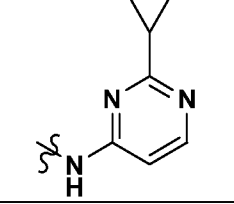
Следующие Примеры были получены способом, аналогичным способу получения по Примеру 1.

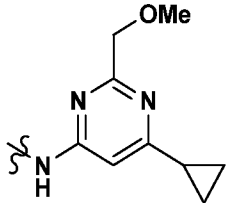
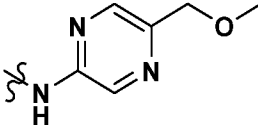
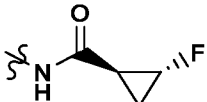
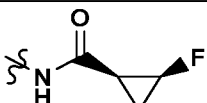
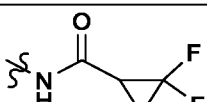
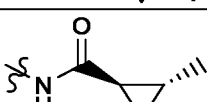
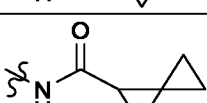
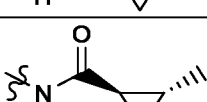
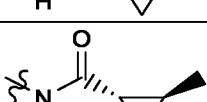
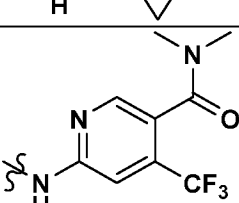
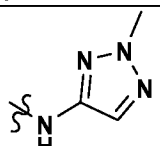
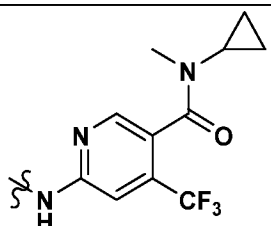
Таблица 1

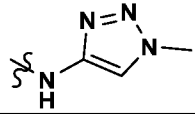
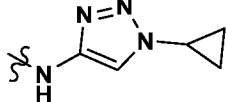
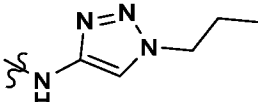
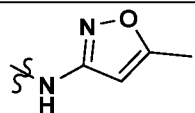
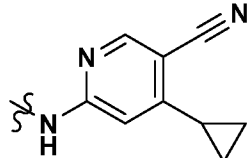
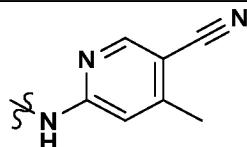
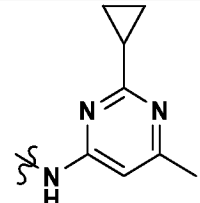
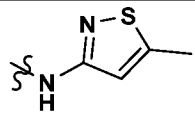
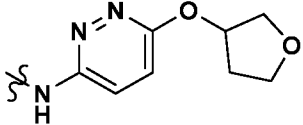
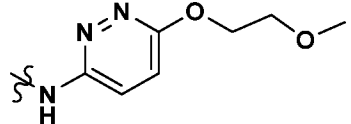
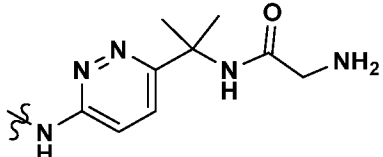
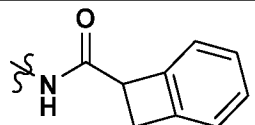
Пример No.	NR ² R ⁵	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
2		432.47	433.2	0.61 [B]
3		416.47	417.2	0.59 [B]
4		420.44	421.1	0.60 [B]
5		420.44	421.2	0.66 [B]
6		434.46	435.2	0.65 [B]
7		433.46	434.1	0.59 [A]
8		381.43	382.1	0.64 [A]

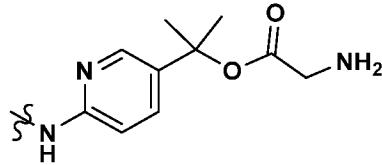
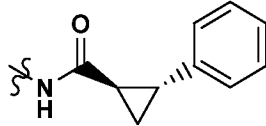
Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
9		407.46	408.1	0.73 [A]
10		416.47	417.2	0.60 [B]
12		430.46	431.1	0.68 [A]
13		460.53	461.3	0.58 [B]
14		443.5	444.1	0.60 [A]
15		443.5	444.1	0.59 [A]
16		420.44	421.0	0.64 [A]
17		419.48	420.2	0.60 [B]
18		433.46	434.1	0.61 [A]
19		471.43	472.1	0.72 [A]
20		455.46	456.0	0.66 [A]

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
21		433.46	434.1	0.58 [B]
22		478.52	479.1	0.66 [A]
23		365.43	366.2	1.3 [QC-ACN-AA-XB]
24		459.54	460.2	1 [QC-ACN-TFA-XB]
25		501.58	502.1	1.3 [QC-ACN-AA-XB]
26		473.45	474.0	0.65 [A]
27		471.43	472.1	0.78 [B]
28		436.48	437.0	0.57 [A]
29		494.97	495.1	0.69 [B]
30		510.59	510.9	0.65 [A]

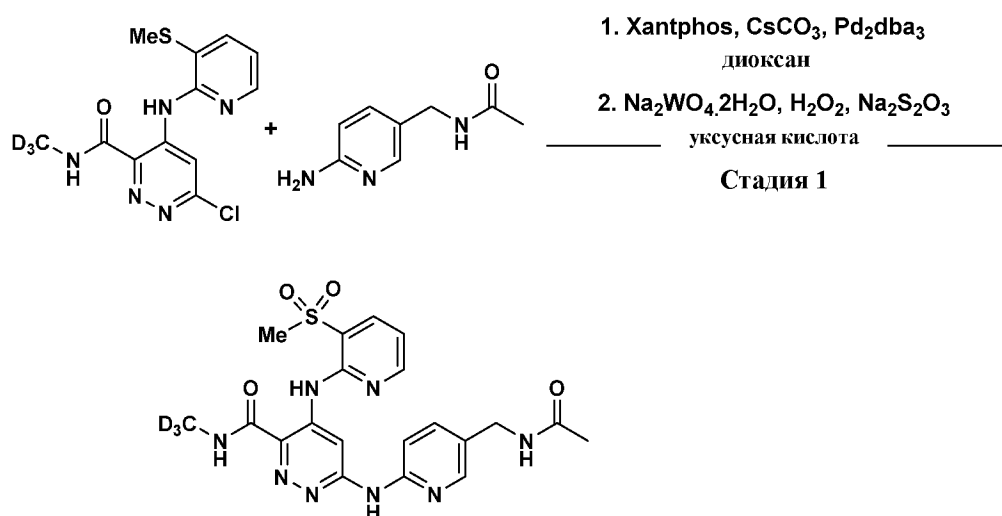
Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
31		528.53	528.8	0.69 [A]
32		653.16	653.1	1.9 [QC-ACN-AA-XB]
33		467.52	468.2	1.4 [QC-ACN-AA-XB]
34		446.5	446.9	0.58 [A]
35		458.52	458.9	0.58 [A]
36		490.55	490.9	0.60 [A]
37		443.5	444.0	0.65 [A]
38		446.5	446.9	0.54 [A]
39		431.49	431.9	0.63 [A]
40		443.5	444.0	0.56 [A]

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
41		487.55	488	1.1 [QC-ACN-TFA- XB]
42		447.49	447.9	0.58 [A]
43		411.43	411.9	0.67 [A]
44		411.43	412.0	0.63 [A]
45		429.42	430.0	0.70 [A]
46		407.46	408.08	0.69 [A]
47		419.47	420.0	0.71 [A]
48		407.46	408.08	0.69 [A]
49		407.46	408.08	0.69 [A]
50		541.52	541.8	0.65 [A]
51		406.44	406.8	0.61 [A]
52		567.56	567.7	0.74 [A]

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
53		406.44	406.8	0.58 [A]
56		432.48	433.3	0.68 [B]
57		434.49	434.8	0.64 [A]
58		406.44	406.8	0.67 [A]
59		467.52	468.2	0.75 [B]
60		441.48	441.8	0.64 [A]
61		457.53	457.8	0.58 [A]
62		422.5	422.8	0.60 [A]
63		489.53	489.9	0.58 [A]
64		477.51	478.2	0.59 [A]
65		516.6	516.9	0.8 [QC-ACN-TFA-XB]
66		455.51	456.2	0.78 [A]

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
67		517.58	518.3	0.8 [QC-ACN-TFA-XB]
68		437.53	438.08	0.91 [A]

Пример 69

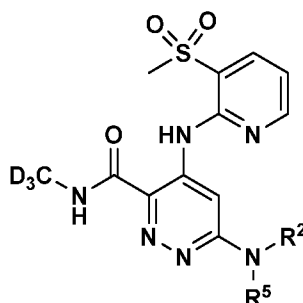


Стадия 1

Смесь 6-хлор-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (20 мг, 0.064 ммоль, Промежуточное соединение 2), N-((6-аминопиридин-3-ил)метил)ацетамида (15.84 мг, 0.096 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5.86 мг, 6.39 мкмоль), Xantphos (7.40 мг, 0.013 ммоль) и Cs₂CO₃ (41.7 мг, 0.128 ммоль) в диоксане (1.0 мл) продували азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь помещали в предварительно нагретый до 130°C термостат на 2 ч с получением промежуточного соединения сульфида (M+H=442). Растворитель концентрировали, и материал повторно растворяли в AcOH (2 мл). К раствору добавляли вольфрамат натрия дигидрат (6.33 мг, 0.019 ммоль) и пероксид водорода (98 мкл, 3.20 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли тиосульфат натрия (505 мг, 3.20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Растворитель удаляли с получением 6-((5-(ацетамидометил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (3 мг, 5.7 мкмоль, 8.92% выход, 90% чистота).

МС (M+1) m/z : 421.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.61 мин [B].

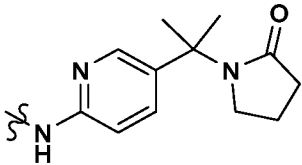
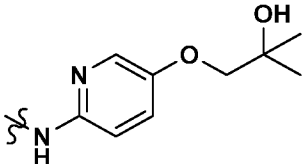
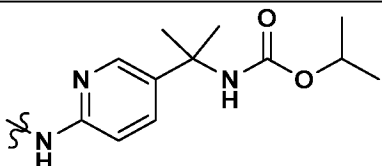
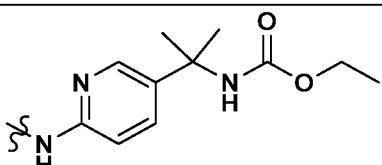
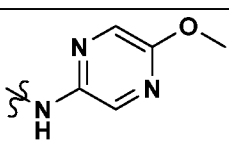
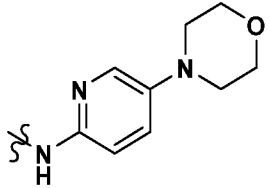
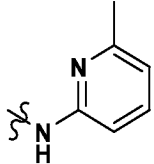
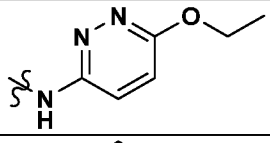
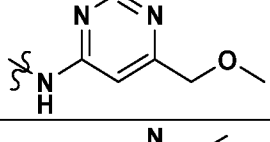
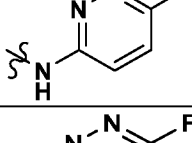
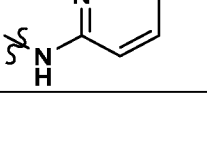
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.14 - 12.02 (m, 1H), 10.36 - 10.25 (m, 1H), 9.57 - 9.43 (m, 1H), 9.18 - 9.05 (m, 1H), 8.69 - 8.59 (m, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 4.21 (br s, 3H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 3H).

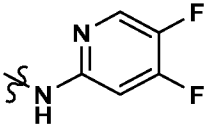
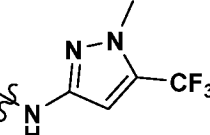
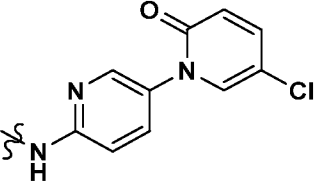
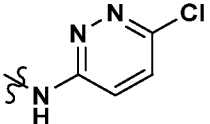
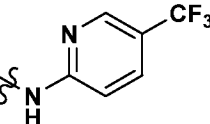
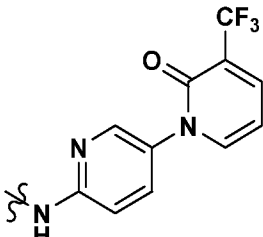
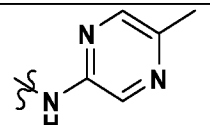
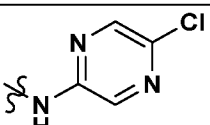
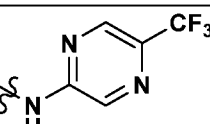
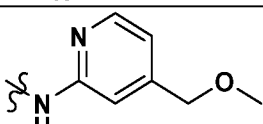
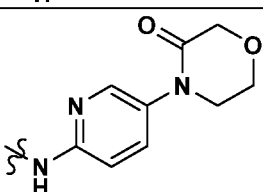


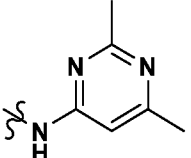
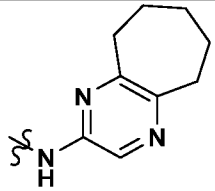
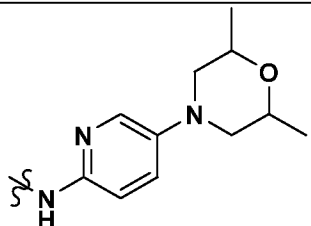
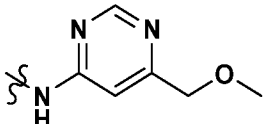
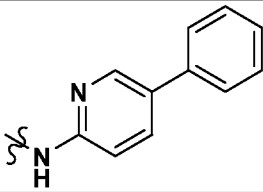
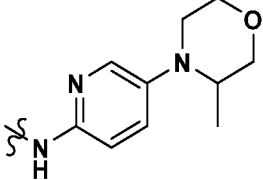
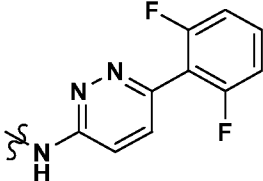
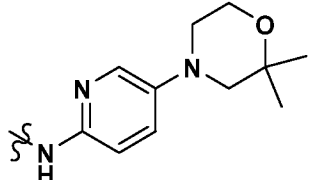
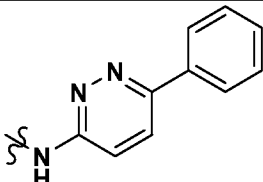
Следующие Примеры были получены способом, аналогичным способу получения продукта Примера 69.

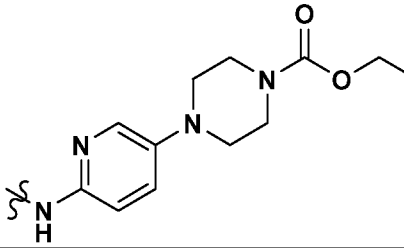
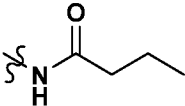
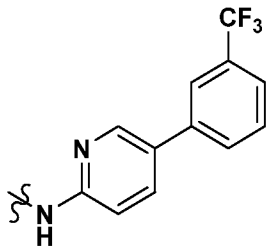
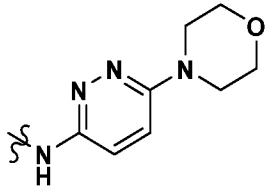
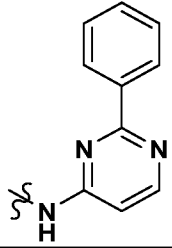
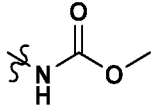
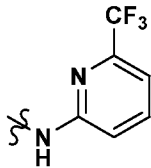
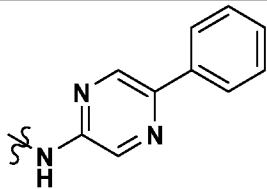
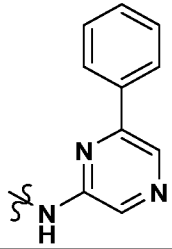
Таблица 2

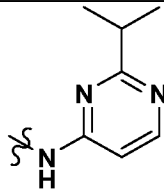
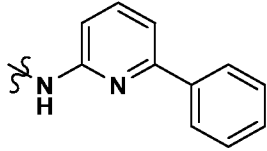
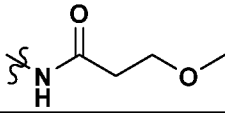
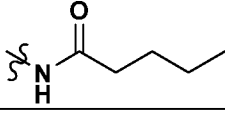
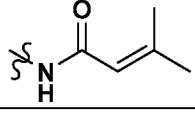
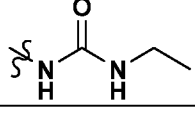
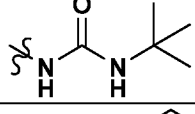
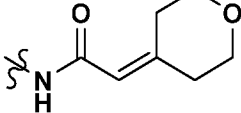
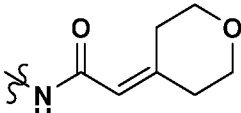
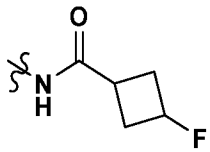
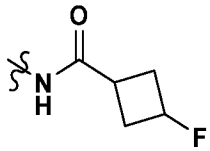
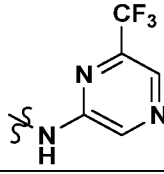
Пример No.	NR ² R ⁵	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
70		501.58	502.3	0.9 [QC-ACN-TFA-XB]
71		376.46	377.2	0.8 [QC-ACN-TFA-XB]
72		501.62	502.3	1.1 [QC-ACN-AA-XB]
73		487.6	487.9	1.4 [QC-ACN-AA-XB]
74		517.58	518.2	1 [QC-ACN-TFA-XB]
75		529.59	530.37	0.98 [QC-ACN-TFA-XB]

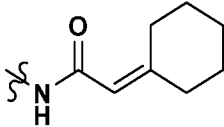
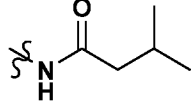
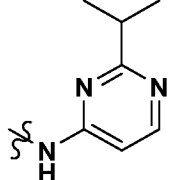
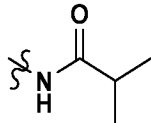
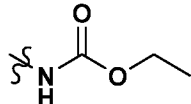
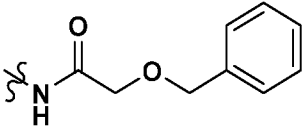
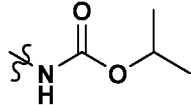
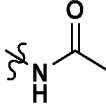
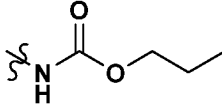
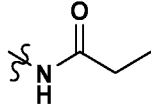
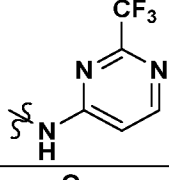
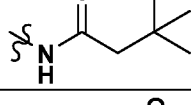
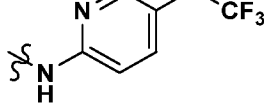
Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
76		527.62	528.2	1.3 [QC-ACN- AA-XB]
77		490.55	491	1.3 [QC-ACN- AA-XB]
78		545.63	546.1	1.5 [QC-ACN- TFA-XB]
79		531.61	532	1.5 [QC-ACN- AA-XB]
80		433.46	434.1	1.3 [QC-ACN- AA-XB]
81		487.55	488.17	1.12 [QC-ACN- TFA-XB]
82		416.47	417.3	1.5 [QC-ACN- AA-XB]
83		447.49	448.1	1.3 [QC-ACN- AA-XB]
84		447.49	448.2	1.1 [QC-ACN- AA-XB]
85		417.46	418.2	0.8 [QC-ACN- TFA-XB]
86		421.43	422.3	0.9 [QC-ACN- TFA-XB]

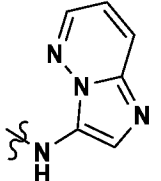
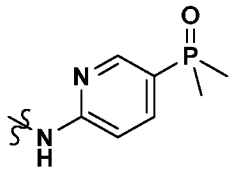
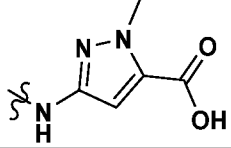
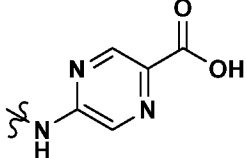
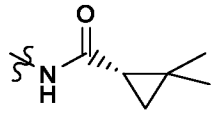
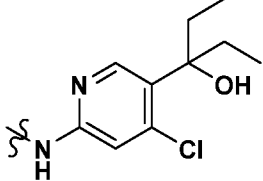
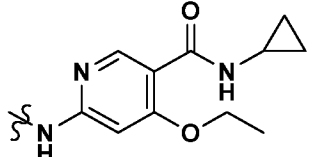
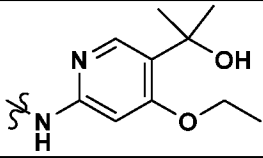
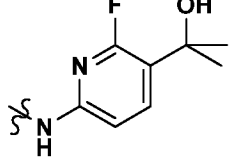
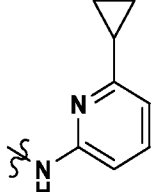
Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
87		438.43	439	1.4 [QC-ACN-AA-XB]
88		473.45	474.2	1.5 [QC-ACN-AA-XB]
89		529.97	530	1.4 [QC-ACN-AA-XB]
90		437.88	438	1.3 [QC-ACN-AA-XB]
91		470.45	471.18	1.73 [QC-ACN-AA-XB]
92		563.53	563.9	1.6 [QC-ACN-TFA-XB]
93		417.46	417.9	1 [QC-ACN-TFA-XB]
94		555.53	556.2	
95		471.43	472.2	1.6 [QC-ACN-AA-XB]
96		446.5	447.1	1.1 [QC-ACN-TFA-XB]
97		501.54	502.2	0.8 [QC-ACN-TFA-XB]

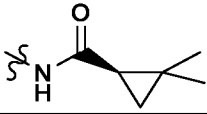
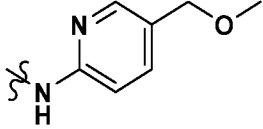
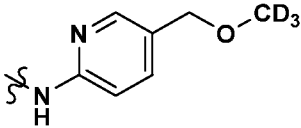
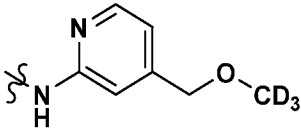
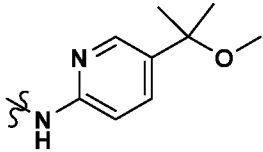
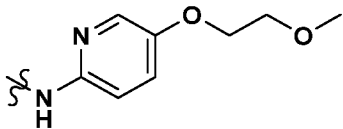
Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
98		431.49	432.1	0.7 [QC-ACN- TFA-XB]
99		471.55	472.1	1.6 [QC-ACN- AA-XB]
100		515.61	516.1	1.5 [QC-ACN- AA-XB]
101		461.52	462.2	1.2 [QC-ACN- AA-XB]
102		478.55	479.2	1.8 [QC-ACN- AA-XB]
103		501.58	502	1.4 [QC-ACN- AA-XB]
104		515.51	516.1	1.5 [QC-ACN- AA-XB]
105		515.61	516.2	1.1 [QC-ACN- TFA-XB]
106		479.53	480.3	1.6 [QC-ACN- AA-XB]

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
107		558.63	559	1.5 [QC-ACN- AA-XB]
108		395.45	396.2	1.3 [QC-ACN- AA-XB]
109		546.54	547.2	1.7 [QC-ACN- TFA-XB]
110		488.54	489.2	1.2 [QC-ACN- AA-XB]
111		479.53	479.9	1.4 [QC-ACN- TFA-XB]
112		383.4	384.1	1 [QC-ACN- AA-XB]
113		470.45	471.1	1.7 [QC-ACN- AA-XB]
114		479.53	480.2	1.7 [QC-ACN- AA-XB]
115		479.53	480.1	1.6 [QC-ACN- AA-XB]

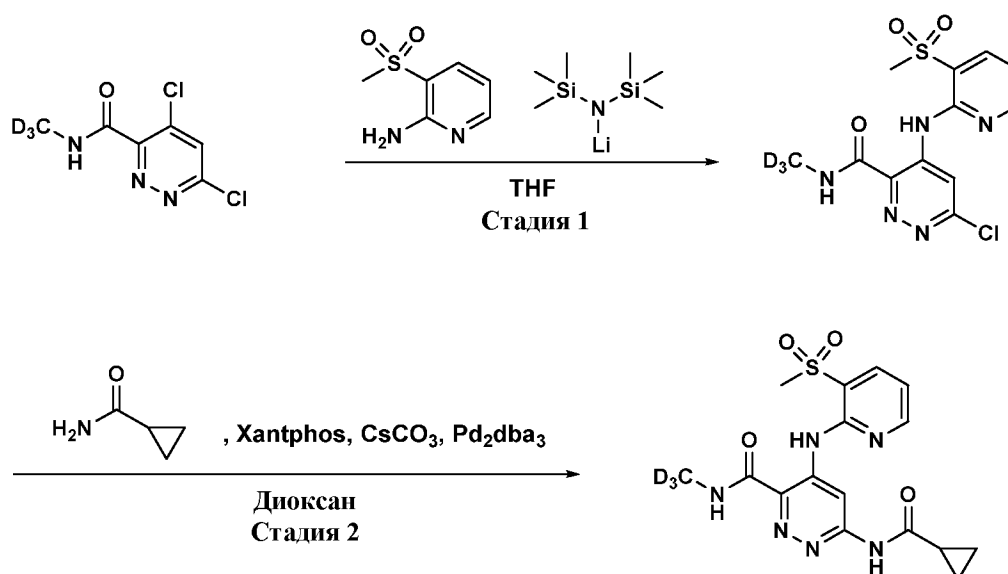
Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
116		459.54	459.9	1.5 [QC-ACN- AA-XB]
117		478.55	479	1.5 [QC-ACN- TFA-XB]
118		411.45	412.13	1.07 [QC-ACN- AA-XB]
119		409.48	410.2	1.5 [QC-ACN- AA-XB]
120		407.46	408.2	1.3 [QC-ACN- AA-XB]
121		396.44	397.2	0.8 [QC-ACN- TFA-XB]
122		424.49	425.1	1.4 [QC-ACN- AA-XB]
123		449.5	449.9	1 [QC-ACN- TFA-XB]
124		449.5	450	1.1 [QC-ACN- TFA-XB]
125		425.45	426.1	1.19 [QC-ACN- AA-XB]
126		425.45	426.1	1.31 [QC-ACN- AA-XB]
127		471.43	472.1	1.4 [QC-ACN- TFA-XB]

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
128		447.53	448.1	1.7 [QC-ACN- AA-XB]
129		409.48	410.2	1.3 [QC-ACN- TFA-XB]
130		445.52	446.3	1.4 [QC-ACN- AA-XB]
131		395.45	396.1	1.2 [QC-ACN- AA-XB]
132		397.42	398	1.2 [QC-ACN- TFA-XB]
133		473.52	474	1.5 [QC-ACN- TFA-XB]
134		411.45	412.2	1.2 [QC-ACN- TFA-XB]
135		370.42	371.2	1.1 [QC-ACN- TFA-XB]
136		411.45	412.3	1.4 [QC-ACN- TFA-XB]
137		383.44	384.2	1 [QC-ACN- TFA-XB]
138		471.43	472.3	1.4 [QC-ACN- AA-XB]
139		423.51	424.2	1.4 [QC-ACN- TFA-XB]
140		486.44	487.3	1.68 [QC-ACN- AA-XB]

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
141		442.47	443.2	1 [QC-ACN- TFA-XB]
142		478.48	479.1	1.1 [QC-ACN- AA-XB]
143		449.46	450.1	0.9 [QC-ACN- AA-XB]
144		447.44	448	1 [QC-ACN- TFA-XB]
145		421.49	421.9	1.4 [QC-ACN- AA-XB]
147		523.02	523.4	1.7 [QC-ACN- AA-XB]
148		529.59	530.4	1.1 [QC-ACN- TFA-XB]
149		504.58	505.4	1.3 [QC-ACN- AA-XB]
151		478.52	479.1	1 [QC-ACN- TFA-XB]
152		442.51	442.9	1.6 [QC-ACN- AA-XB]

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
153		421.49	422.1	1.4 [QC-ACN-AA-XB]
154		446.5	447.1	1.2 [QC-ACN-AA-XB]
155		449.52	450.2	1.2 [QC-ACN-AA-XB]
156		449.52	450.2	1.4 [QC-ACN-AA-XB]
157		474.55	475.3	1.1 [QC-ACN-TFA-XB]
158		476.53	477.2	1.04 [QC-ACN-TFA-XB]

Пример 159



Стадия 1

Литий бис(триметилсилил)амид (0.581 мл, 0.581 ммоль, 1 М в THF) быстро добавляли к раствору 3-(метилсульфонил)пиридин-2-амин (0.05 г, 0.290 ммоль) и 4,6-дихлор-N-

тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамида (0.073 г, 0.348 ммоль) в THF (5 мл) при комнатной температуре. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение тридцати минут. Реакционную смесь останавливали 1 н. HCl и MeOH и концентрировали под вакуумом. Продукт хроматографировали на силикагеле с использованием колонки ISCO и элюируя 0-10% MeOH/DCM. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением 6-хлор-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (40 мг, 0.116 ммоль, 40% выход).

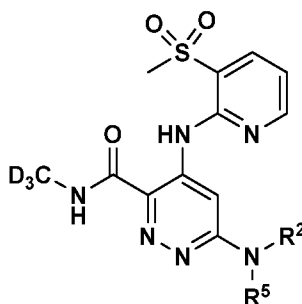
МС (M+1) m/z : 345.08 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.71 мин [A].

Стадия 2

Перемешиваемую смесь 6-хлор-N-тридейтерометил-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.025 г, 0.073 ммоль), циклопропанкарбоксамида (6.79 мг, 0.080 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0.664 мг, 0.725 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0.420 мг, 0.725 мкмоль) и карбоната цезия (0.071 г, 0.218 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) нагревали в герметично закрытом сосуде при 130°C в течение одного часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в 1 мл DMF и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Целевые фракции собирали и концентрировали с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-тридейтерометил-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (4 мг, 10.17 мкмоль, 10.4% выход).

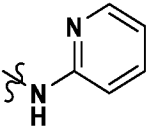
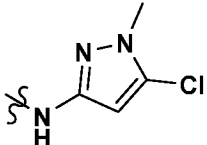
МС (M+1) m/z : 394.08 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.64 мин [A].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.61 - 9.36 (m, 1H), 9.31 - 9.08 (m, 1H), 8.80 - 8.53 (m, 1H), 8.37 - 8.07 (m, 1H), 7.52 - 7.20 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 0.94 - 0.73 (m, 4H).

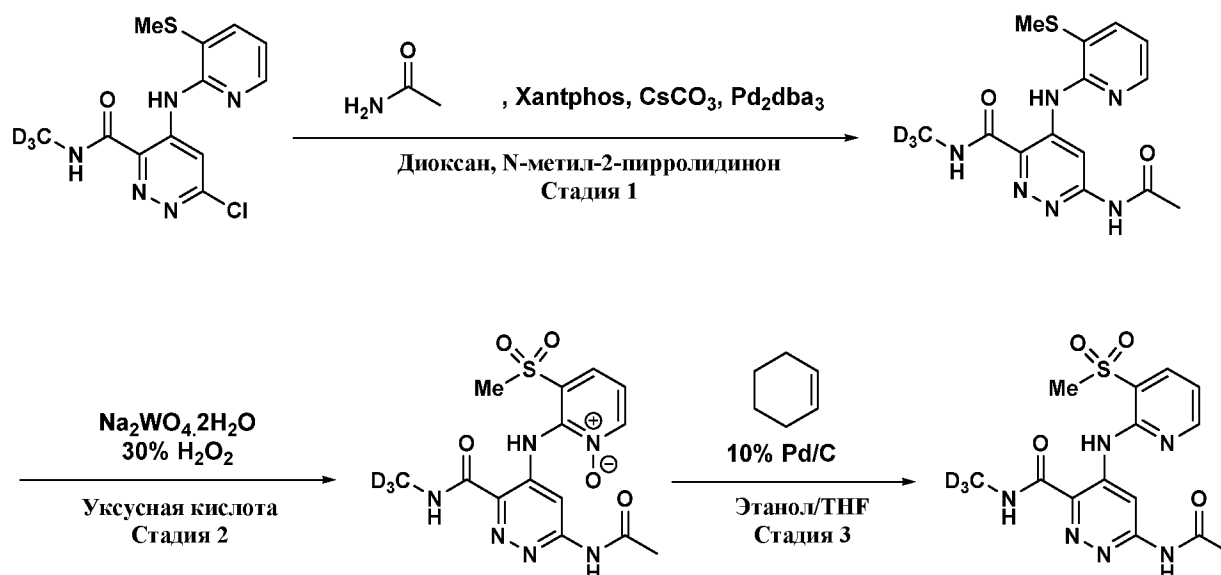


Следующие Примеры были получены способом, аналогичным способу получения продукта Примера 159.

Таблица 3

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
160		402.5	403.1	0.56 [A]
161		439.9	440.1	0.64 [A]

Пример 163



Стадия 1

Смесь 6-хлор-N-тридейтерометил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (100 мг, 0.320 ммоль, Промежуточное соединение 2), ацетамида (41.5 мг, 0.703 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (43.9 мг, 0.048 ммоль), Xantphos (27.7 мг, 0.048 ммоль) и карбоната цезия (229 мг, 0.703 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) нагревали в условиях микроволн при 150°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (8 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли DMSO (5 мл) с последующим добавлением воды (55 мл) и насыщенного раствора NaHCO₃ (3 мл). Нерастворимый материал собирали фильтрованием, и дополнительно очищали с помощью ISCO (24 г силикагель, загрузка твердого вещества, 0-5% MeOH/дихлорметан) с получением целевого продукта, 6-ацетамидо-N-тридейтерометил-4-

((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (21 мг, 0.063 ммоль, 19.58% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (M+1) m/z : 336.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.67 мин [B].

Стадия 2

К раствору 6-ацетамидо-N-тридейтерометил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (21 мг, 0.063 ммоль) в уксусной кислоте (1.5 мл) добавляли вольфрамат натрия дигидрат (21.69 мг, 0.066 ммоль) с последующим добавлением 30% пероксида водорода (0.192 мл, 1.878 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Исходный сульфид был израсходован, но основной продукт представлял собой сульфоксид. Добавляли дополнительный вольфрамат натрия дигидрат (21.69 мг, 0.066 ммоль) и 30% пероксид водорода (0.192 мл, 1.878 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Продукт был чрезмерно окислен, чтобы получить N-оксид. Смесь разбавляли водой (15 мл), подщелачивали твердым Na₂CO₃ и экстрагировали DCM (3 x 30 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным Na₂SO₄. Продукт, 2-((6-ацетамидо-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-3-(метилсульфонил)пиридин 1-оксид (12 мг, 0.031 ммоль, 50.0% выход), выделяли в виде белого твердого вещества с помощью препаративной ВЭЖХ.

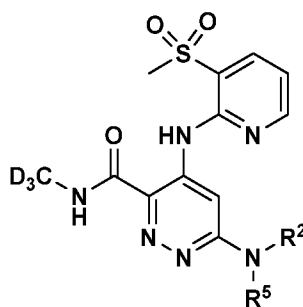
МС (M+1) m/z : 384.08 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.59 мин [A].

Стадия 3

К раствору 2-((6-ацетамидо-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-3-(метилсульфонил)пиридин 1-оксида (12 мг, 0.031 ммоль) в THF (3 мл) и этаноле (1 мл) добавляли 10% Pd/C (24.98 мг, 0.023 ммоль) с последующим добавлением циклогексена (0.101 мл, 1.002 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в закрытой виае в течение 16 ч. Твердую фазу удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью ISCO (12 г силикагель, загрузка твердого вещества, 0-5% MeOH/дихлорметан) с получением целевого продукта, 6-ацетамидо-N-тридейтерометил-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (2.7 мг, 7.13 мкмоль, 22.78% выход), в виде белого твердого вещества.

МС (M+1) m/z : 368.08 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.57 мин [A].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.15 - 12.06 (m, 1H), 11.19 - 11.02 (m, 1H), 9.59 - 9.44 (m, 1H), 9.26 - 9.12 (m, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (s, 3H), 2.19 - 2.15 (s, 3H).

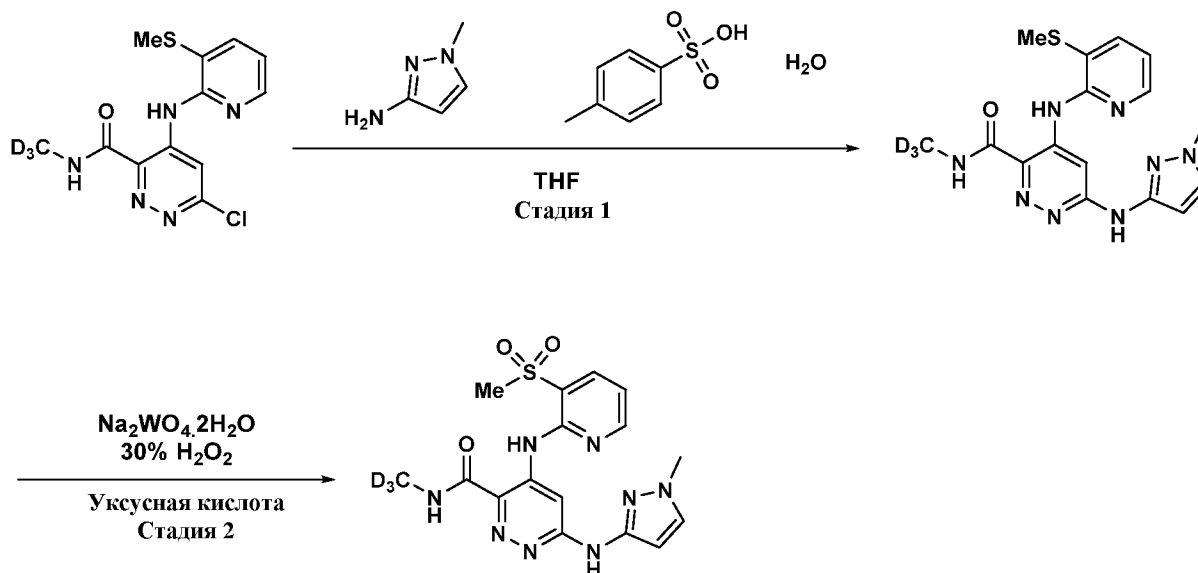


Следующие Примеры были получены способом, аналогичным способу получения продукта Примера 163.

Таблица 4

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
164		407.46	408.08	0.72 [A]
165		457.52	458.08	0.59 [B]

Пример 166



Стадия 1

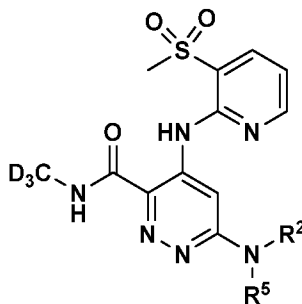
Смесь 6-хлор-N-тридейтерометил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксиамида (100 мг, 0.320 ммоль, Промежуточное соединение 2), 1-метил-1H-пиразол-3-амин (68.3 мг, 0.703 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты моногидрата (91 мг,

0.480 ммоль) в THF (7 мл) нагревали в закрытой вials при 100°C в течение 36 ч. Смесь досуха концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли DMSO (1.2 мл) и MeOH (4.8 мл), разделяли на 3 порции и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Целевые фракции объединяли, концентрировали под вакуумом, подщелачивали 1.5 н. раствором K_2HPO_4 до pH 10 и экстрагировали DCM (3 x 35 мл). Объединенные экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта, N-тридейтерометил-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (49 мг, 0.131 ммоль, 41.0% выход), в виде белого твердого вещества.

Стадия 2

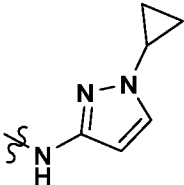
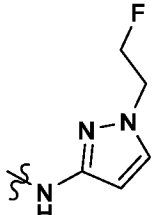
К раствору N-тридейтерометил-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (49 мг, 0.131 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) при комнатной температуре добавляли вольфрамат натрия дигидрат (54.1 мг, 0.164 ммоль) одной порцией с последующим добавлением 30% пероксида водорода (0.227 мл, 3.94 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (25 мл), подщелачивали твердым Na_2CO_3 и экстрагировали DCM (3 x 45 мл). Объединенные экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DMSO (1 мл) и MeOH (3 мл), разделяли на две порции и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Целевые фракции объединяли, концентрировали под вакуумом, подщелачивали до pH 10-11 с помощью 1 н. раствора K_2HPO_4 и экстрагировали DCM (3 x 40 мл). Объединенные экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта, N-тридейтерометил-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (28 мг, 0.068 ммоль, 52.1% выход), в виде белого твердого вещества.

МС ($M+1$) m/z : 406.1 (MH^+). ЖХ, время удерживания 0.56 мин [A].

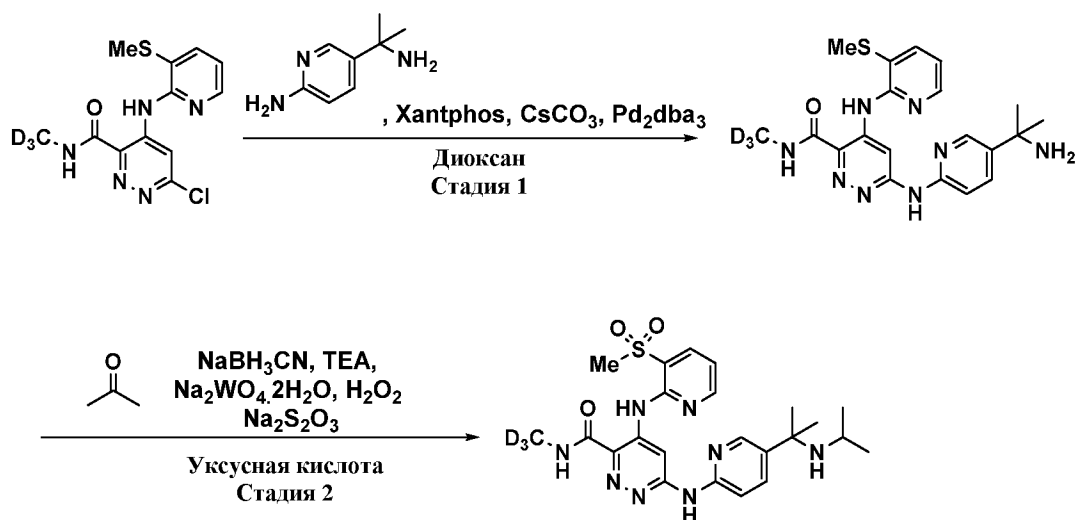


Следующие Примеры были получены способом, аналогичным способу получения продукта Примера 166.

Таблица 5

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
167		431.49	432.08	0.62 [A]
168		405.47	406.08	0.69 [A]

Пример 169



Стадия 1

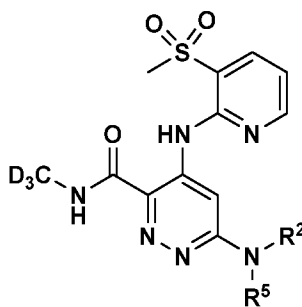
Смесь 6-хлор-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксиамида (50 мг, 0.160 ммоль, Промежуточное соединение 2), 5-(2-аминопропан-2-ил)пиридин-2-амина (31.4 мг, 0.208 ммоль), Xantphos (13.87 мг, 0.024 ммоль), Pd₂(dba)₃ (10.98 мг, 0.012 ммоль) и Cs₂CO₃ (78 мг, 0.240 ммоль) в диоксане (1.5 мл) продували азотом в течение 2 мин, затем перемешивали при 130°C в течение 3 ч. После охлаждения твердое вещество собирали путем фильтрования и использовали как есть в следующей реакции. МС (M+1) *m/z*: 428.35 (MН⁺). ЖХ, время удерживания 0.90 мин [C].

Стадия 2

6-((5-(2-Аминопропан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (13 мг, 0.030 ммоль) смешивали с 1 мл DCM, добавляли пропан-2-он (1.766 мг, 0.030 ммоль) с последующим добавлением цианоборогидрида натрия (3.82 мг, 0.061 ммоль) и TEA (8.48 мкл, 0.061 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным NaHCO_3 (10 мл) и рассолом (10 мл), высушивали и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток смешивали с AcOH (1 мл), вольфрамом натрия дигидратом (3.01 мг, 9.12 мкмоль) и затем пероксидом водорода (0.155 мл, 1.520 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли тиосульфат натрия (961 мг, 1.520 ммоль) и затем перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта, 6-((5-(2-(изопропиламино)пропан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (3.8 мг, 7.5 мкмоль, 24.66% выход).

МС ($M+1$) m/z : 502 (MH^+). ЖХ, время удерживания 1.3 мин [QC-ACN-AA-XB].

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.59 - 9.44 (m, 1H), 9.23 - 9.06 (m, 1H), 8.73 - 8.60 (m, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 6H), 0.93 - 0.76 (m, 6H).



Следующий Пример был получен способом, аналогичным способу получения продукта Примера 169.

Таблица 6

Пример No.	NR^2R^5	MW	m/z [$M+H$] ⁺	Rt (мин) [Метод]
170		515.60	516.4	0.84 [C]

Пример 171



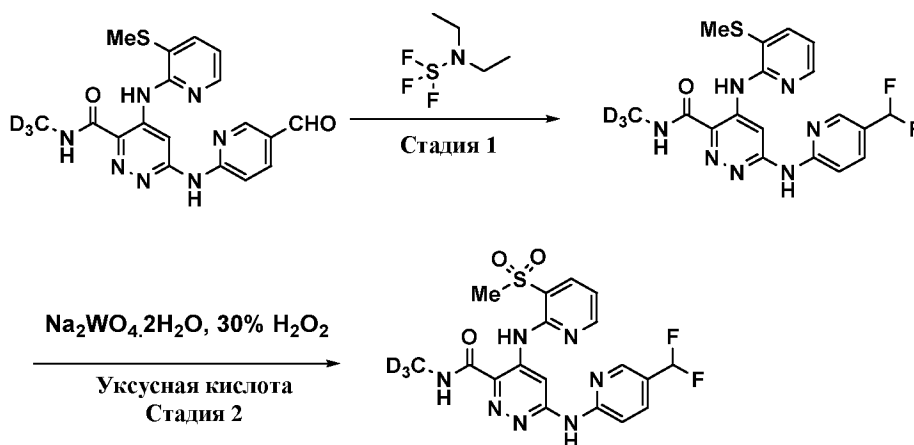
Стадия 1

Гетерогенный раствор 6-((5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.0627 г, 0.136 ммоль, Пример 13) и DMAP (0.0183 г, 0.150 ммоль) в 0.054 М смеси уксусного ангидрида/THF (6.30 мл, 0.340 ммоль) в герметично закрытой виае нагревали до 80°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли уксусный ангидрид (0.020 мл, 0.212 ммоль, 1.56 экв.), и возобновляли нагревание. Реакционную смесь перемешивали в течение еще одного дня, и исходный материал был израсходован. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли DMAP и EtOH. Возобновляли нагревание в течение еще одного дня, и реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. К фильтрату добавляли силикагель (~0.4 г) и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку ISCO 24 г и элюируя 0-5% MeOH/этилацетатом. Соответствующие фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением остатка, содержащего целевой продукт. Этот остаток растирали с MeOH и высушивали под вакуумом на протяжении ночи с получением 2-(6-((6-((метил-d3)карбамоил)-5-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)пропан-2-ил ацетата (0.01025 г, 0.019 ммоль, 14.23% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (M+1) *m/z*: 503.2 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.67 мин [B].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.18 - 12.04 (m, 1H), 10.40 - 10.29 (m, 1H), 9.58 - 9.45 (m, 1H), 9.23 - 9.08 (m, 1H), 8.75 - 8.64 (m, 1H), 8.38 - 8.19 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 3H), 1.82 - 1.65 (m, 6H).

Пример 172



Стадия 1

К суспензии 6-((5-формилпиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (130 мг, 0.326 ммоль) в DCM (11 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям (диэтиламино)серы трифторид (DAST) (0.28 мл, 2.119 ммоль). Смесь нагревали при 45°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию осторожно останавливали водой (20 мл). Полученную в результате смесь подщелачивали твердым Na₂CO₃ до pH 9-10 и экстрагировали DCM (3 x 40 мл). Объединенные экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄. Целевой продукт, 6-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (47 мг, 0.112 ммоль, 34.3% выход), выделяли в виде белого твердого вещества с помощью ISCO (40 г силикагель, загрузка твердого вещества, 0-5% метанол/дихлорметан).

МС (M+1) *m/z*: 421.08 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.74 мин [B].

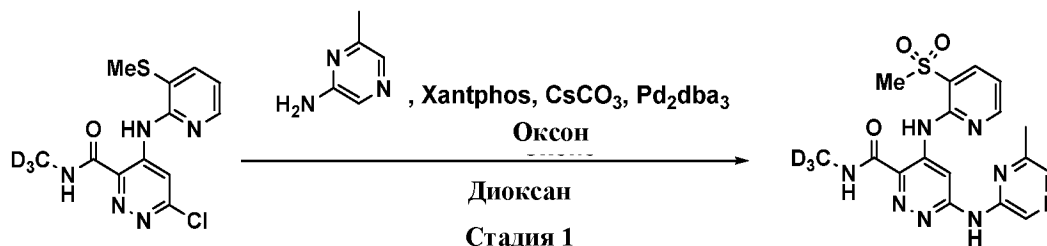
Стадия 2

К раствору 6-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (47 мг, 0.112 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) при комнатной температуре добавляли вольфрамат натрия дигидрат (46.1 мг, 0.140 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением 30% пероксида водорода (0.343 мл, 3.35 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл), подщелачивали твердым Na₂CO₃ и экстрагировали DCM (3 x 45 мл). Объединенные экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄. Целевой продукт, 6-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (20 мг, 0.044 ммоль, 39.1% выход), выделяли в виде белого твердого вещества с помощью ISCO (24 г силикагель, загрузка твердого вещества, 0-5% MeOH/DCM).

МС (M+1) *m/z*: 453.08 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.63 мин [A].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.19 - 12.09 (m, 1H), 10.72 - 10.61 (m, 1H), 9.66 - 9.54 (m, 1H), 9.26 - 9.16 (m, 1H), 8.79 - 8.64 (m, 1H), 8.56 - 8.45 (m, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 6.81 (m, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 3H).

Пример 173



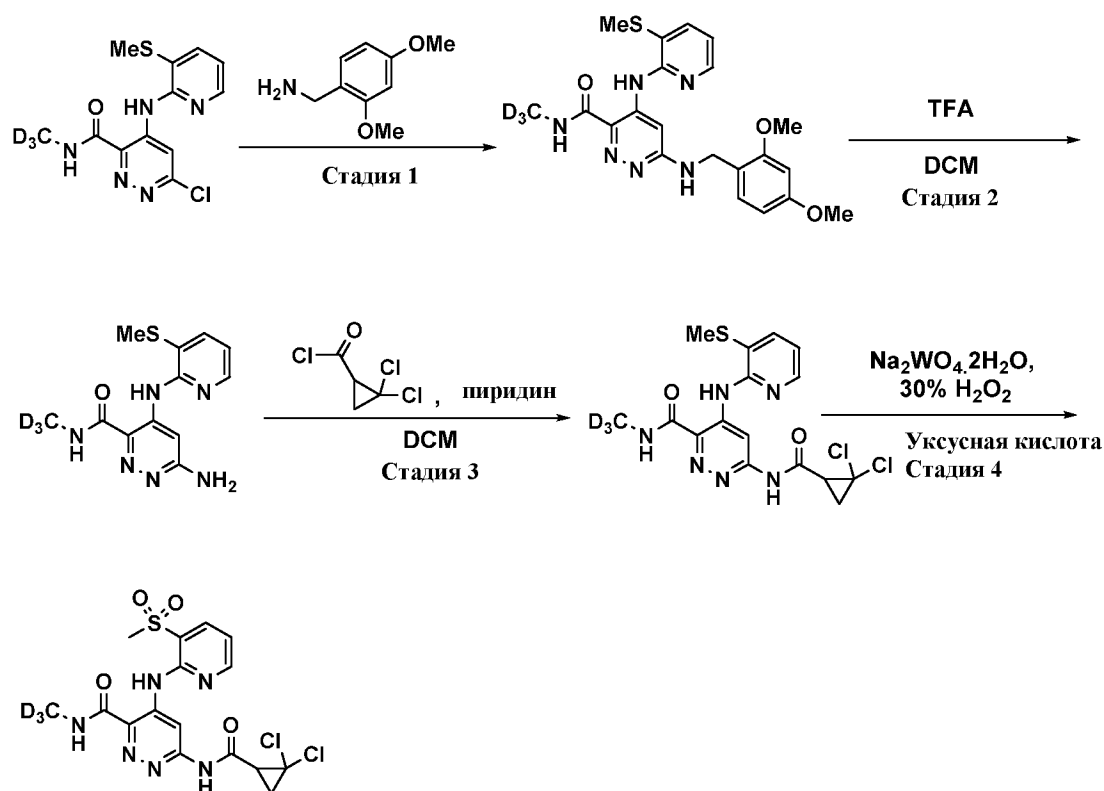
Стадия 1

Смесь 6-хлор-N-(метил- d_3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (30 мг, 0.096 ммоль, Промежуточное соединение 2), 6-метилпиразин-2-амин (31.4 мг, 0.288 ммоль), Xantphos (8.32 мг, 0.014 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.59 мг, 7.19 мкмоль) и Cs_2CO_3 (125 мг, 0.384 ммоль) в диоксане (1.5 мл) продували азотом в течение 2 мин, затем перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Смесь смешивали с MeOH/DCM (1:1, 5 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали, и остаток использовали на следующей стадии. Полученный выше остаток смешивали с MeOH (1 мл), ацетоном (1 мл) и водой (0.5 мл). Оксон (177 мг, 0.288 ммоль) добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, затем растворяли в DMSO и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. В результате реакции получали N-(метил- d_3)-6-((6-метилпиразин-2-ил)амино)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (3.4 мг, 7.74 мкмоль, 8% выход).

МС ($M+1$) m/z : 418.1 ($M\text{H}^+$). ЖХ, время удерживания 0.95 мин [QC-ACN-TFA-XB].

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.27 - 12.00 (m, 1H), 10.74 - 10.47 (m, 1H), 9.68 - 9.55 (m, 1H), 9.27 - 9.10 (m, 1H), 8.77 - 8.61 (m, 2H), 8.38 - 8.21 (m, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 3H).

Пример 174



Стадия 1

6-Хлор-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (0.5304 г, 1.696 ммоль, Промежуточное соединение 2) и (2,4-диметоксифенил)метанамин (2.1068 г, 12.60 ммоль) расплавляли при 145°C. Пары появились при 88°C. Через 1.5 часа добавляли EtOAc (150 мл) и 1 М водный K₂HPO₄ (40 мл). После разделения слоев органический слой последовательно промывали 1 М водным K₂HPO₄ (40 мл) и рассолом (40 мл), высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. К фильтрату добавляли силикагель и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку ISCO 120 г и элюируя 0-5% MeOH/DCM (0%, cv 2; 0-5%, cv 12). Соответствующие фракции (1.6-2.2%) собирали и концентрировали под вакуумом с получением 6-((2,4-диметоксибензил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.7215 г, 1.627 ммоль, 96% выход) в виде желтого твердого вещества.

МС (M+1) *m/z*: 444.2 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.79 мин [A].

Стадия 2

К гомогенному желтому раствору 6-((2,4-диметоксибензил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.7215 г, 1.627 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл, 260 ммоль) по каплям. Через 10 мин баню с ледяной водой удаляли, и реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли DCM (100 мл) и 1.5 М водным K_2HPO_4 (25 мл). После разделения слоев водный слой экстрагировали DCM (4 x 100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом (0.68 г). THF добавляли, гетерогенный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку ISCO 120 г и элюируя 0-75% MeOH/ CH_2Cl_2 . Соответствующие фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением 6-амино-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.2534 г, 0.864 ммоль, 53.1% выход) в виде желтого твердого вещества.

МС ($M+1$) m/z : 294.0 (MH^+). ЖХ, время удерживания 0.60 мин [A].

Стадия 3

К гетерогенному раствору 6-амино-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.042 г, 0.143 ммоль) в дихлорметане (2.0 мл) добавляли пиридин (0.05 мл, 0.618 ммоль). Затем добавляли раствор 2,2-дихлорциклопропанкарбонил хлорида в DCM (0.17 М, 1.0 мл, 0.17 ммоль), что привело к однородности. Через 1 ч к реакции добавляли дополнительный 2,2-дихлорциклопропанкарбонил хлорид в DCM (0.17 М, 1.0 мл, 0.17 ммоль). Перемешивание продолжали в течение нескольких часов, и затем добавляли дополнительный 2,2-дихлорциклопропанкарбонил хлорид в DCM (0.17 М, 1.0 мл, 0.17 ммоль) и перемешивание продолжали на протяжении ночи. Добавляли дополнительный 2,2-дихлорциклопропанкарбонил хлорид в DCM (0.47 М, 0.61 мл, 0.29 ммоль), и после этого степень превращения определялась как ~50%. Нагревание реакционного сосуда до 50°C не обеспечивало дальнейшего превращения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM (40 мл) и промывали водой (5 мл). Органический слой дополнительно последовательно промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл), высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. К фильтрату добавляли силикагель и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку ISCO 12 г и элюируя 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 . Соответствующие фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением нечистого целевого продукта (~50% чистота, 52.8 мг), который использовали как есть в последующей реакции.

Стадия 4

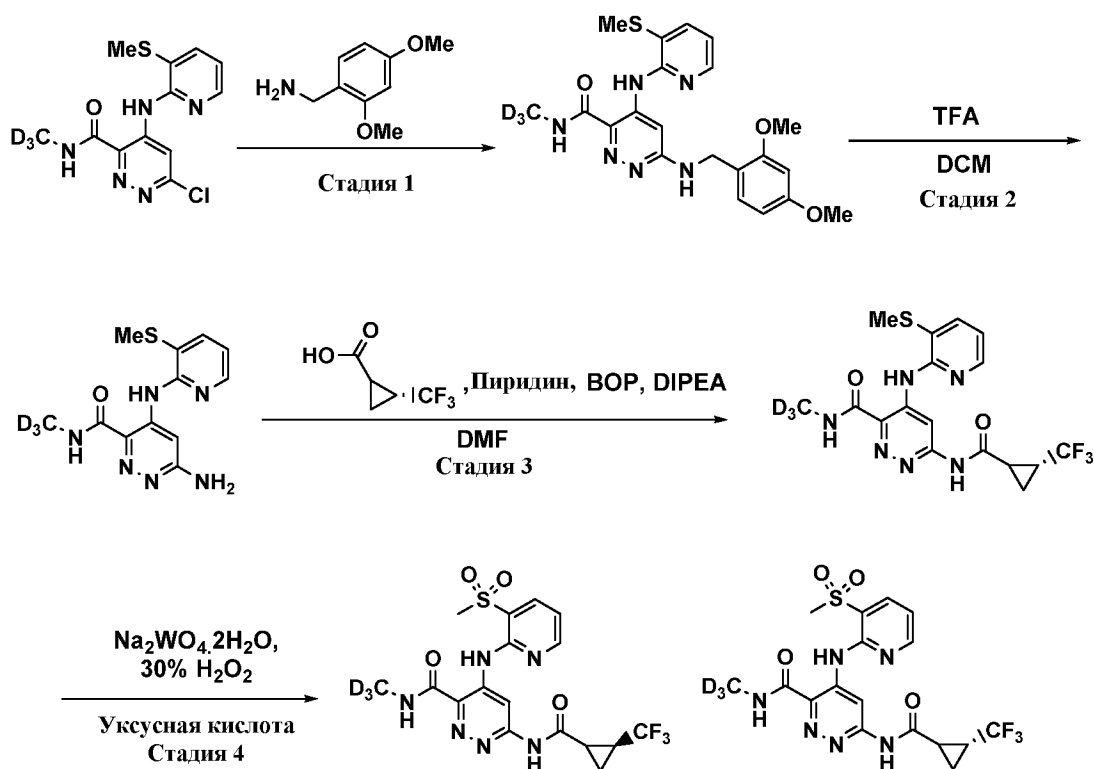
К гомогенному желтому раствору 6-(2,2-дихлорциклопропан-1-карбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.0528 г, 0.123 ммоль) в уксусной кислоте (1.5 мл) добавляли вольфрамат натрия дигидрат (0.0561 г, 0.170

ммоль) с последующим добавлением 30% пероксида водорода (0.4 мл, 3.92 ммоль). Через 1.5 ч добавляли воду (25 мл), и реакционный сосуд погружали в баню с ледяной водой. Добавляли Na_2CO_3 (твердый) до основного pH, определяемого по лакмусовой бумаге. Смесь экстрагировали DCM (4 x 50 мл). Органические слои объединяли и затем последовательно промывали 1 н. водн. HCl (30 мл), насыщенным водным NaHCO_3 (30 мл) и рассолом (30 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку ISCO 12 г и элюируя 0-5% MeOH/DCM (0%, cv 2; 0-10%, cv 20). Соответствующие фракции собирали, концентрировали под вакуумом и высушивали в сушильном шкафу при 50°C с получением 6-(2,2-дихлорциклопропан-1-карбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (0.00691 г, 0.015 ммоль, 12.2% выход).

МС (M+1) m/z : 462.1 (MH^+). ЖХ, время удерживания 0.79 мин [B].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.24 - 12.08 (m, 1H), 11.91 - 11.77 (m, 1H), 9.59 - 9.46 (m, 1H), 9.35 - 9.20 (m, 1H), 8.75 - 8.52 (m, 1H), 8.37 - 8.19 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 3H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 2.16 - 1.99 (m, 2H).

Примеры 175 и 176



Стадии 1 & 2

Следовали методикам, показанным выше для получения Примера 174.

Стадия 3

Смесь 6-амино-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (97 мг, 0.331 ммоль), (±)-транс-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (76 мг, 0.496 ммоль), BOP (205 мг, 0.463 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0.202 мл, 1.157 ммоль) в DMF (2 мл) нагревали при 60°C в течение 2 ч. Целевой продукт обнаруживался, но большая часть исходного материала оставалась. Смесь продолжали нагревать при 60°C на протяжении ночи, но никаких изменений замечено не было. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (3 x 15 мл) и рассолом (15 мл), и высушивали над безводным MgSO₄. Продукт, (±)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-6-((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамид (23.6 мг, 0.055 ммоль, 16.62% выход), выделяли в виде бежевого твердого вещества. МС (M+1) *m/z*: 430.2 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.90 мин [A]. Исходный материал, 6-амино-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (60 мг, 0.205 ммоль, 61.9% выход), частично извлекали в виде бежевого твердого вещества.

Стадия 4

К раствору (±)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-6-((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамида (23.6 мг, 0.055 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) при комнатной температуре добавляли вольфрамат натрия дигидрат (22.66 мг, 0.069 ммоль) одной порцией с последующим добавлением по каплям 30% пероксида водорода (0.168 мл, 1.649 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), подщелачивали твердым Na₂CO₃ и экстрагировали DCM (4 x 30 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным Na₂SO₄. Указанное в заголовке соединение, N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)-6-((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамид (10 мг, 0.022 ммоль, 39.4% выход), выделяли в виде белого твердого вещества с помощью ISCO (24 г силикагель, загрузка твердого вещества, 0-5% MeOH/дихлорметан).

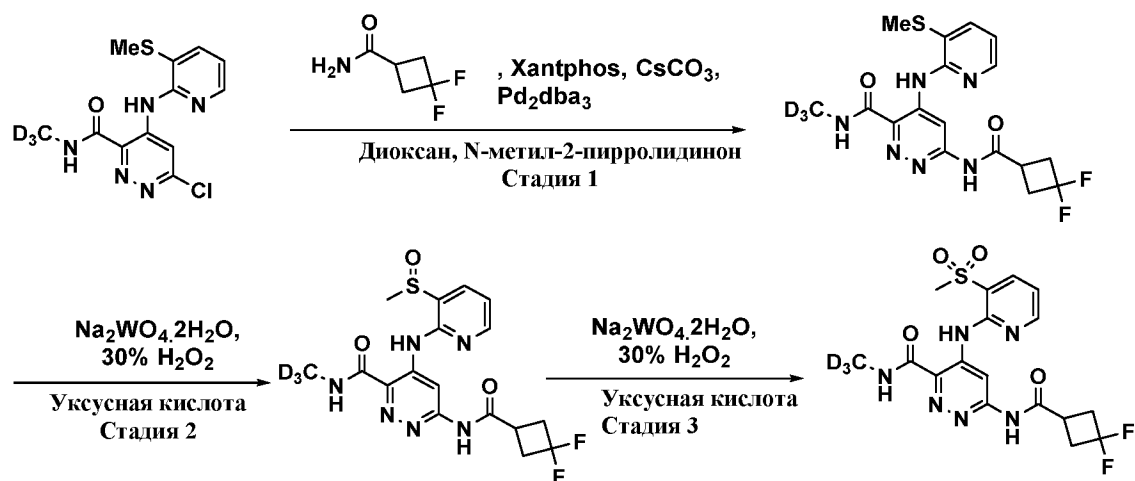
МС (M+1) *m/z*: 462.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.79 мин [A].

Образец рацемата (10 мг), полученный как описано выше, подвергали хиральному разделению с получением N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)-6-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамида (4.52 мг, 9.31 мкмоль, 86% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.19 - 12.09 (m, 1H), 11.73 - 11.63 (m, 1H), 9.53 - 9.47 (m, 1H), 9.32 - 9.20 (m, 1H), 8.65 - 8.54 (m, 1H), 8.38 - 8.24 (m, 1H),

7.41 - 7.29 (m, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), и N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)-6-((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамид (4.36 мг, 8.98 мкмоль, 83% выход) в виде белых твердых веществ. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.20 - 12.08 (m, 1H), 11.73 - 11.58 (m, 1H), 9.57 - 9.44 (m, 1H), 9.33 - 9.18 (m, 1H), 8.69 - 8.50 (m, 1H), 8.37 - 8.21 (m, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 1.40 - 1.29 (m, 2H).

Абсолютная стереохимия двух энантиомеров распределена случайным образом.

Пример 177



Стадия 1

Смесь 6-хлор-N-тридегтерометил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (150 мг, 0.480 ммоль), 3,3-дифторциклобутанкарбоксамид (87 мг, 0.647 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (65.9 мг, 0.072 ммоль), Xantphos (41.6 мг, 0.072 ммоль) и карбоната цезия (281 мг, 0.863 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревали в условиях микроволн при 145°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат дополнительно разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом досуха. К остатку добавляли воду (50 мл) с последующим добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (5 мл). Нерастворимый материал собирали путем фильтрования с отсасыванием и дополнительно очищали с помощью ISCO (40 г силикагель, загрузка твердого вещества, 0-4% MeOH/DCM) с получением целевого продукта, 6-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (57 мг, 0.139 ммоль, 28.9% выход), в виде бежевого твердого вещества. МС ($\text{M}+1$) m/z : 412.2 (MH^+). ЖХ, время удерживания 0.89 мин [A].

Стадия 2

К суспензии 6-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (57 мг, 0.139 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) при комнатной температуре добавляли вольфрамат натрия дигидрат (57.1 мг, 0.173 ммоль) одной порцией с последующим добавлением 30% пероксида водорода (0.425 мл, 4.16 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Весь исходный материал был преобразован в сульфоксид, но не в целевой сульфон. Добавляли дополнительные вольфрамат натрия дигидрат (57.1 мг, 0.173 ммоль) и 30% пероксид водорода (0.213 мл, 2.08 ммоль). Гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще одного часа. Смесь разбавляли водой (40 мл), подщелачивали твердым Na_2CO_3 и экстрагировали DCM (4 x 50 мл). Объединенные экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт, 6-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфинил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (15 мг, 0.035 ммоль, 25.3% выход), выделяли в виде белого твердого вещества с помощью ISCO (24 г силикагель, загрузка твердого вещества, 0-5% MeOH/DCM).

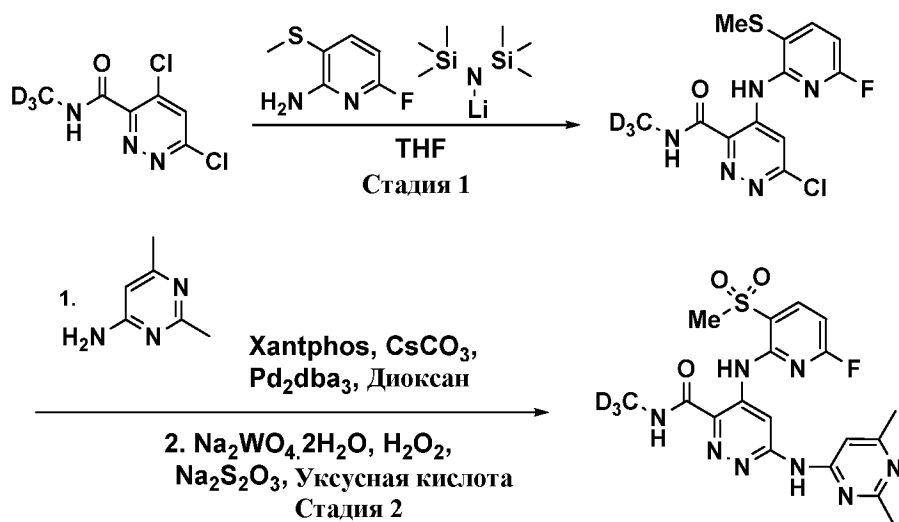
МС (M+1) m/z : 428.2 (MH^+). ЖХ, время удерживания 0.7 мин [A].

Стадия 3

К суспензии 6-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфинил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (15 мг, 0.035 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) при комнатной температуре одной порцией добавляли вольфрамат натрия дигидрат (14.47 мг, 0.044 ммоль) с последующим добавлением 30% пероксида водорода (0.108 мл, 1.053 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), подщелачивали твердым Na_2CO_3 и экстрагировали DCM (3 x 40 мл). Объединенный экстракт высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом досуха. Остаток растворяли в DMSO (1.2 мл) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта, 6-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (5.8 мг, 0.013 ммоль, 36.2% выход).

МС (M+1) m/z : 444.0 (MH^+). ЖХ, время удерживания 1.39 мин [QC-ACN-TFA-XB].

Пример 178



Стадия 1

К раствору 4,6-дихлор-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамида (114 мг, 0.544 ммоль) и 6-фтор-3-(метилтио)пиридин-2-амин (86 мг, 0.544 ммоль) в THF (5 мл) при комнатной температуре добавляли литий бис(триметилсилил)амид в THF (1.359 мл, 1.359 ммоль) на протяжении 5 мин. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой (5 мл), смесь доводили с помощью 1 н. раствора HCl до pH 9-10 и дополнительно разбавляли водой (10 мл). Выпавший в осадок продукт, 6-хлор-4-((6-фтор-3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (145 мг, 0.438 ммоль, 81% выход), собирали в виде светлого твердого вещества путем фильтрования с отсасыванием и высушивали под вакуумом.

МС (M+1) m/z : 331.25 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 1.19 мин [C].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.65 - 12.53 (m, 1H), 9.62 - 9.42 (m, 1H), 9.04 - 8.85 (m, 1H), 8.22 - 8.06 (m, 1H), 7.00 - 6.83 (m, 1H).

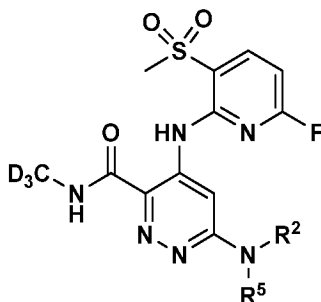
Стадия 2

Смесь 6-хлор-4-((6-фтор-3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (30 мг, 0.091 ммоль), 2,6-диметилпиримидин-4-амин (16.75 мг, 0.136 ммоль), Xantphos (7.87 мг, 0.014 ммоль), Pd₂(dba)₃ (6.23 мг, 6.80 мкмоль) и Cs₂CO₃ (59.1 мг, 0.181 ммоль) в диоксане (1.5 мл) продували азотом в течение 2 мин, затем перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Смесь смешивали с MeOH/DCM (1:1, 5 мл), фильтровали, и фильтрат концентрировали. Полученный в результате остаток использовали на следующей стадии. Остаток смешивали с AcOH (1 мл) и добавляли вольфрамат натрия дигидрат (8.97 мг, 0.027 ммоль). Добавляли пероксид водорода (278 мкл, 2.72 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К этой смеси добавляли

тиосульфат натрия (430 мг, 2.72 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-((2,6-диметилпиримидин-4-ил)амино)-4-(((6-фтор-3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (6.8 мг, 0.014 ммоль, 15.85% выход).

МС (M+1) m/z : 449.9 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 1.11 мин [QC-ACN-TFA-XB].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.83 - 10.68 (m, 1H), 9.48 - 9.34 (m, 1H), 9.32 - 9.15 (m, 1H), 8.52 - 8.35 (m, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 1H), 7.02 (br s, 1H), 3.39 (br s, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 6H).

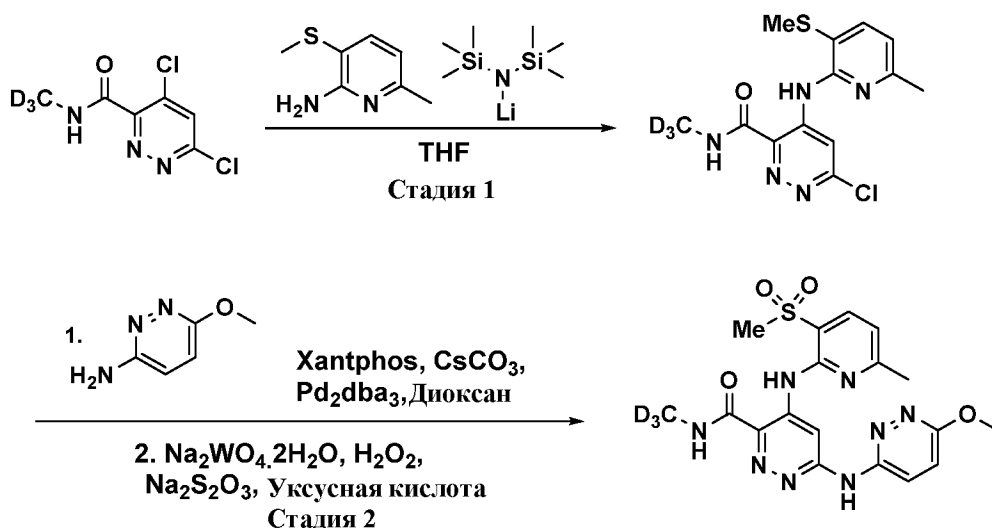


Следующие Примеры были получены способом, аналогичным способу получения продукта Примера 178.

Таблица 7

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
179		399.41	399.9	1.26 [QC-ACN-TFA-XB]
180		411.42	412.2	1.16 [QC-ACN-TFA-XB]
181		451.45	452.0	1.24 [QC-ACN-AA-XB]
182		533.5	533.9	1.62 [QC-ACN-AA-XB]

Пример 183



Стадия 1

К раствору 4,6-дихлор-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамида (144 мг, 0.687 ммоль) и 6-метил-3-(метилтио)пиридин-2-амин (106 мг, 0.687 ммоль) в THF (5 мл) при комнатной температуре добавляли лития бис(триметилсилил)амид в THF (1.718 мл, 1.718 ммоль) на протяжении 5 мин. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой (5 мл), смесь доводили с помощью 1 н. раствора HCl до pH 9-10 и дополнительно разбавляли водой (10 мл). Выпавший в осадок продукт, 6-хлор-N-(метил-d3)-4-((6-метил-3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксаимид (160 мг, 0.490 ммоль, 71.2% выход), собирали в виде светлого твердого вещества путем фильтрования с отсасыванием и высушивали под вакуумом.

МС (M+1) m/z : 327.3 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 1.27 мин [C].

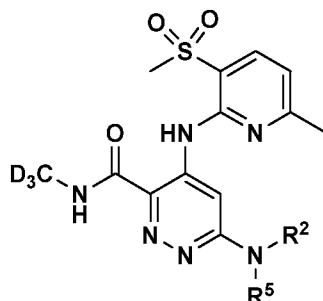
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.41 - 12.25 (m, 1H), 9.49 - 9.36 (m, 1H), 9.29 - 9.14 (m, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 1H), 7.10 - 6.96 (m, 1H), 2.49 - 2.48 (m, 6H).

Стадия 2

Смесь 6-хлор-N-(метил-d3)-4-((6-метил-3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (30 мг, 0.092 ммоль), 6-метоксипиридазин-3-амин (17.23 мг, 0.138 ммоль), Xantphos (7.97 мг, 0.014 ммоль), Pd₂(dba)₃ (6.30 мг, 6.88 мкмоль) и Cs₂CO₃ (59.8 мг, 0.184 ммоль) в диоксане (1.5 мл) продували азотом в течение 2 мин, затем перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Смесь смешивали с MeOH/DCM (1:1, 5 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали, и остаток использовали на следующей стадии. Полученный в результате остаток смешивали с AcOH (1 мл) и вольфраматом натрия дигидратом (9.08 мг, 0.028 ммоль). Добавляли пероксид водорода (281 мкл, 2.75 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К этой смеси добавляли тиосульфат натрия (435 мг,

2.75 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта, 6-((6-метоксипиридазин-3-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-(((6-метил-3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (4.2 мг, 9.10 мкмоль, 9.92% выход).

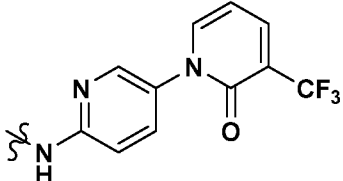
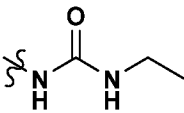
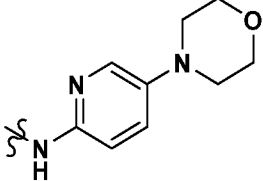
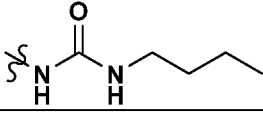
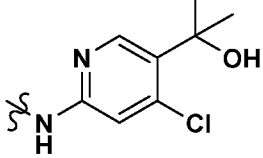
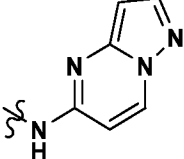
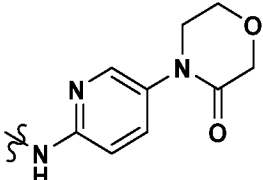
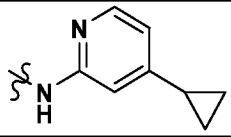
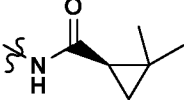
МС (M+1) m/z : 447.8 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 1.01 мин [QC-ACN-TFA-XB].



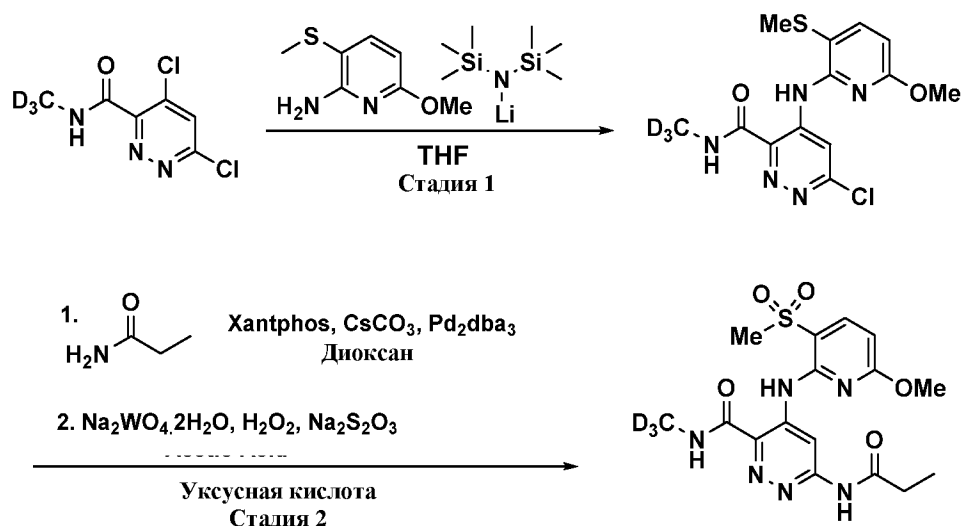
Следующие Примеры были получены способом, аналогичным способу получения продукта Примера 183.

Таблица 8

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
184		529.54	530.3	1.41 [QC-ACN-TFA-XB]
185		445.5	446.1	0.89 [QC-ACN-TFA-XB]
186		395.45	396.3	1.24 [QC-ACN-AA-XB]
187		407.46	408.1	1.35 [QC-ACN-AA-XB]
188		474.55	475.2	1.20 [QC-ACN-AA-XB]
189		544.0	544.3	1.40 [QC-ACN-AA-XB]

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
190		577.55	578.3	1.57 [QC-ACN- AA-XB]
191		410.46	411.1	1.30 [QC-ACN- AA-XB]
192		501.58	502.2	1.23 [QC-ACN- TFA-XB]
193		438.52	440.5	1.48 [QC-ACN- AA-XB]
194		509.0	509.3	1.49 [QC-ACN- AA-XB]
195		456.5	457.1	1.26 [QC-ACN- AA-XB]
196		515.56	516.4	1.09 [QC-ACN- AA-XB]
197		456.53	458.5	1.62 [QC-ACN- AA-XB]
198		435.51	436.2	1.63 [QC-ACN- AA-XB]

Пример 199



Стадия 1

К раствору 4,6-дихлор-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (491 мг, 2.350 ммоль) и 6-метокси-3-(метилтио)пиридин-2-амин (400 мг, 2.35 ммоль) в THF (5 мл) при комнатной температуре добавляли лития бис(триметилсилил)амид в THF (5.87 мл, 5.87 ммоль) на протяжении 5 мин. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию останавливали 1 н. HCl (1.5 мл) и добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 x 20 мл), и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением 6-хлор-4-((6-метокси-3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (600 мг, 1.75 ммоль, 74.5% выход). Материал использовали на следующей стадии как есть.

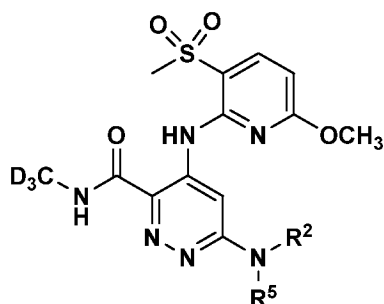
МС (M+1) *m/z*: 343.3 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 1.19 мин [C].

Стадия 2

Смесь 6-хлор-4-((6-метокси-3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (35 мг, 0.102 ммоль), пропионамида (11.19 мг, 0.153 ммоль), Xantphos (8.86 мг, 0.015 ммоль), Pd₂(dba)₃ (7.01 мг, 7.66 мкмоль) и Cs₂CO₃ (66.5 мг, 0.204 ммоль) в диоксане (0.7 мл) продували азотом в течение 2 мин, затем перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Смесь смешивали с MeOH/DCM (1:1, 5 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали, и остаток использовали на следующей стадии. Остаток смешивали с AcOH (1 мл), и добавляли вольфрамат натрия дигидрат (10.10 мг, 0.031 ммоль). Добавляли пероксид водорода (313 мкл, 3.06 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли тиосульфат натрия (484 мг, 3.06 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-((6-метокси-3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)-6-пропионамидопиридазин-3-карбоксамида (13.0 мг, 0.031 ммоль, 30.95% выход).

МС (M+1) *m/z*: 412.4 (M+H⁺). ЖХ, время удерживания 1.26 мин [QC-ACN-TFA-XB].

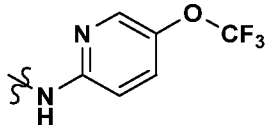
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.13 - 11.98 (m, 1H), 11.23 - 11.02 (m, 1H), 9.44 - 9.29 (m, 1H), 9.24 - 9.12 (m, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 1H), 6.79 - 6.57 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 3H), 3.48 - 3.39 (m, 3H), 2.49 - 2.44 (q, 2H), 1.08 (s, 3H).



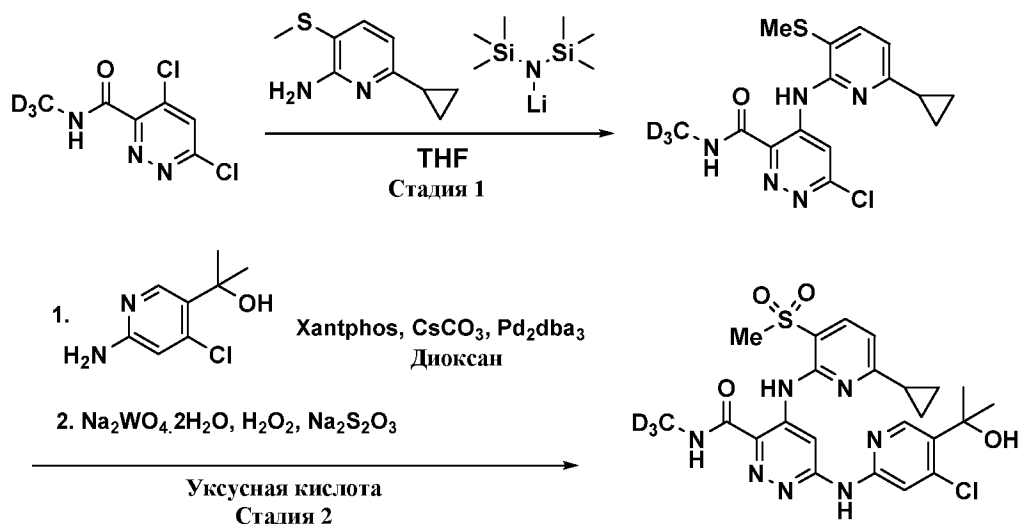
Следующие Примеры были получены способом, аналогичным способу получения продукта Примера 199.

Таблица 9

Пример No.	NR^2R^5	MW	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	Rt (мин) [Метод]
200		423.5	424.4	1.4 [QC-ACN-AA-XB]
201		490.6	491.4	1.3 [QC-ACN-AA-XB]
202		525	525.1	1.6 [QC-ACN-AA-XB]
203		517.6	518.2	1.3 [QC-ACN-AA-XB]
204		435.5	436	1.3 [QC-ACN-AA-XB]
205		472.5	473.1	1.4 [QC-ACN-AA-XB]

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
206		516.5	517.4	1.9 [QC-ACN-AA-XB]

Пример 207



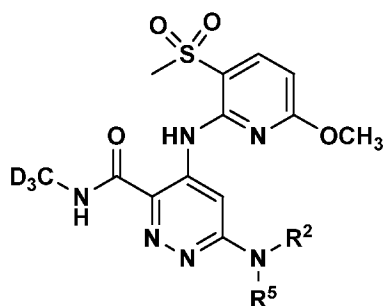
Стадия 1

К раствору 4,6-дихлор-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамида (209 мг, 0.999 ммоль) и 6-циклопропил-3-(метилтио)пиридин-2-амин (180 мг, 0.999 ммоль) в THF (10 мл) при комнатной температуре добавляли лития бис(триметилсилил)амид в THF (2.496 мл, 2.496 ммоль) на протяжении 5 мин. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой (5 мл), и смесь доводили с помощью 1 н. раствора HCl до pH 9-10 и дополнительно разбавляли водой (10 мл). Выпавший в осадок продукт собирали путем фильтрования с отсасыванием и высушивали под вакуумом с получением 6-хлор-4-((6-циклопропил-3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (260 мг, 0.737 ммоль, 73.8% выход) в виде светлого твердого вещества.

МС (M+1) *m/z*: 353.4 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 1.40 мин [C]. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 12.35 - 12.22 (m, 1H), 9.44 - 9.31 (m, 1H), 9.16 - 9.00 (m, 1H), 7.90 - 7.73 (m, 1H), 7.17 - 6.98 (m, 1H), 2.47 - 2.44 (m, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 2H).

Стадия 2

Смесь 6-хлор-4-((6-циклопропил-3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (100 мг, 0.283 ммоль), 2-(6-амино-4-хлорпиридин-3-ил)пропан-2-ола (63.5 мг, 0.340 ммоль), Xantphos (24.60 мг, 0.043 ммоль), Pd₂(dba)₃ (19.46 мг, 0.021 ммоль) и Cs₂CO₃ (185 мг, 0.567 ммоль) в диоксане (0.7 мл) продували азотом в течение 2 мин, затем перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Полученную в результате смесь смешивали с MeOH/DCM (1:1, 5 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали, и остаток использовали на следующей стадии. Полученный в результате остаток смешивали с AcOH (1 мл), вольфраматом натрия дигидратом (28.0 мг, 0.085 ммоль) и пероксидом водорода (289 мкл, 2.83 ммоль). Через 1 ч добавляли тиосульфат натрия (672 мг, 4.25 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-((6-циклопропил-3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)-6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (8.3 мг, 0.015 ммоль, 5.42% выход).
МС (M+1) *m/z*: 535.4 (M+H⁺). ЖХ, время удерживания 1.65 мин [QC-ACN-AA-XB].

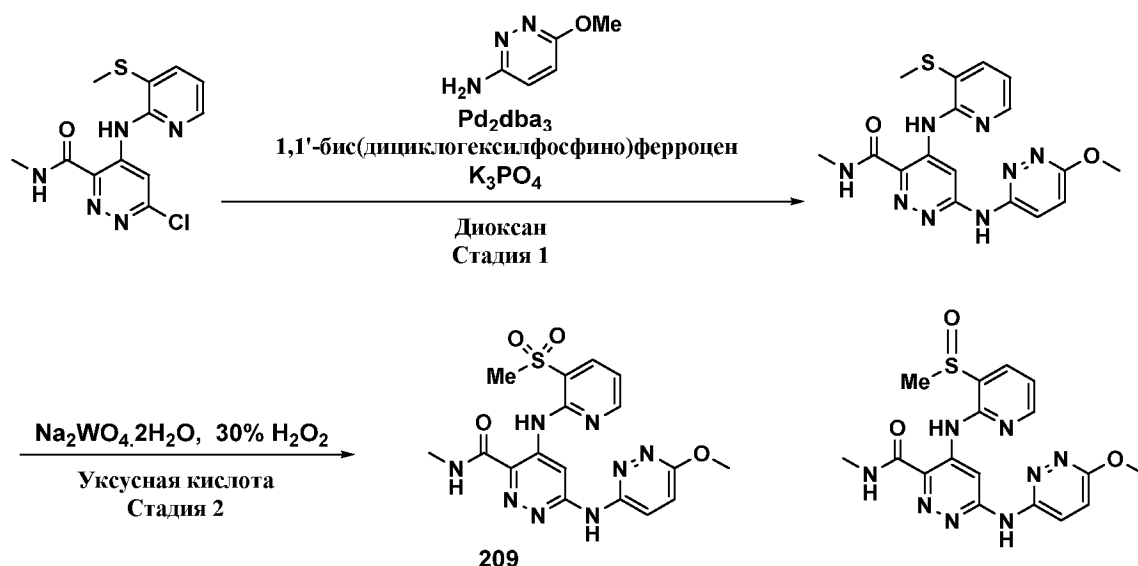


Следующий Пример был получен способом, аналогичным способу получения продукта Примера 207.

Таблица 10

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
208		500.59	501.5	1.39 [QC-ACN-AA-XB]

Пример 209



Стадия 1

Суспензию трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (7.40 мг, 8.09 мкмоль), 1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцена (9.36 мг, 0.016 ммоль), 6-хлор-N-метил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.1002 г, 0.323 ммоль), 6-метоксипиридазин-3-амин (0.081 г, 0.647 ммоль) и фосфата калия трехосновного (0.404 мл, 0.809 ммоль) в 1,4-диоксане (2.5 мл) в 1 мензурке подвергали циклу вакуум/N₂ три раза. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов, затем разбавляли водой и фильтровали. Твердое вещество промывали водой и высушивали под вакуумом на протяжении ночи с получением сырого 6-((6-метоксипиридазин-3-ил)амино)-N-метил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.119 г, 0.299 ммоль, 92% выход). 14 мг сырого вещества очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта, 6-((6-метоксипиридазин-3-ил)амино)-N-метил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (8.5 мг, 0.021 ммоль, 6.40% выход).

МС (M+1) *m/z*: 399.3 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 1.487 мин [QC-ACN-AA-XB].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.01 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.20 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 8.21 (d, J=3.7 Гц, 1H), 8.02 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.83 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.23 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.09 (dd, J=7.6, 4.9 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.86 (d, J=4.6 Гц, 3H), 2.53 (s, 3H).

Стадия 2

К раствору 6-((6-метоксипиридазин-3-ил)амино)-N-метил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.1 г, 0.251 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) при комнатной температуре добавляли вольфрамат натрия дигидрат (0.159 г, 0.482 ммоль) одной порцией с последующим добавлением 30% пероксида водорода (0.769 мл, 7.53 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К

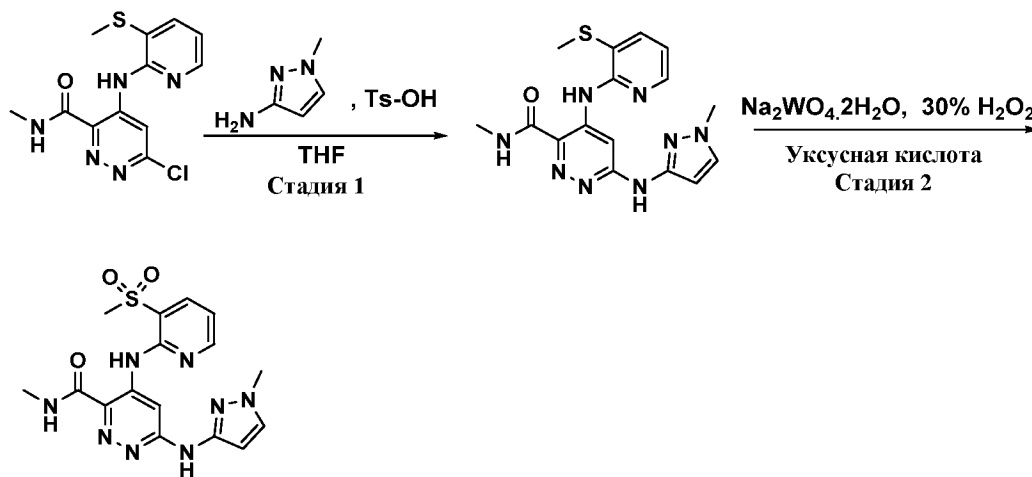
реакционной смеси добавляли 0.8 мл 30% H_2O_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и подщелачивали порошкообразным Na_2CO_3 . Водный слой экстрагировали три раза DCM, и объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученное в результате твердое вещество растворяли в 14 мл AcOH , с последующим добавлением вольфрамата натрия дигидрата (0.124 г) и 0.8 мл 30% пероксида водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-((6-метоксипиридазин-3-ил)амино)-N-метил-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (8.6 мг, 0.020 ммоль, 7.96% выход).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12.09 - 11.97 (m, 1H), 9.24 - 9.16 (m, 1H), 9.13 - 9.02 (m, 1H), 8.65 - 8.53 (m, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 3H), 3.41 - 3.30 (m, 3H), 2.89 - 2.81 (m, 3H).

В результате этой реакции также образовывался побочный продукт 6-((6-метоксипиридазин-3-ил)амино)-N-метил-4-((3-(метилсульфинил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (6.6 мг, 0.016 ммоль, 6.35% выход).

МС ($\text{M}+1$) m/z : 415.2 (MH^+). ЖХ, время удерживания 0.89 мин [QC-ACN-TFA-XB].

Пример 210



Стадия 1

Суспензию тозиевой кислоты (0.091 г, 0.479 ммоль), 6-хлор-N-метил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.099 г, 0.320 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-3-амин (0.184 г, 1.895 ммоль) в THF (2 мл) нагревали при 100°C в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали 1 н. NaOH и

водой. Слой этилацетата отделяли, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта N-метил-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.1268 г, 0.342 ммоль, 107% выход). Порцию (23 мг) сырого продукта очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-метил-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (12.4 мг, 0.031 ммоль, 9.85% выход).

МС ($M+1$) m/z : 371.2 (MH^+). ЖХ, время удерживания 1.377 мин [QC-ACN-AA-XB].

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12.05 - 11.86 (m, 1H), 9.89 - 9.72 (m, 1H), 9.21 - 9.00 (m, 2H), 8.32 - 8.12 (m, 1H), 7.93 - 7.69 (m, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 1H), 7.17 - 6.97 (m, 1H), 6.33 - 6.17 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 3H), 2.89 - 2.79 (m, 3H).

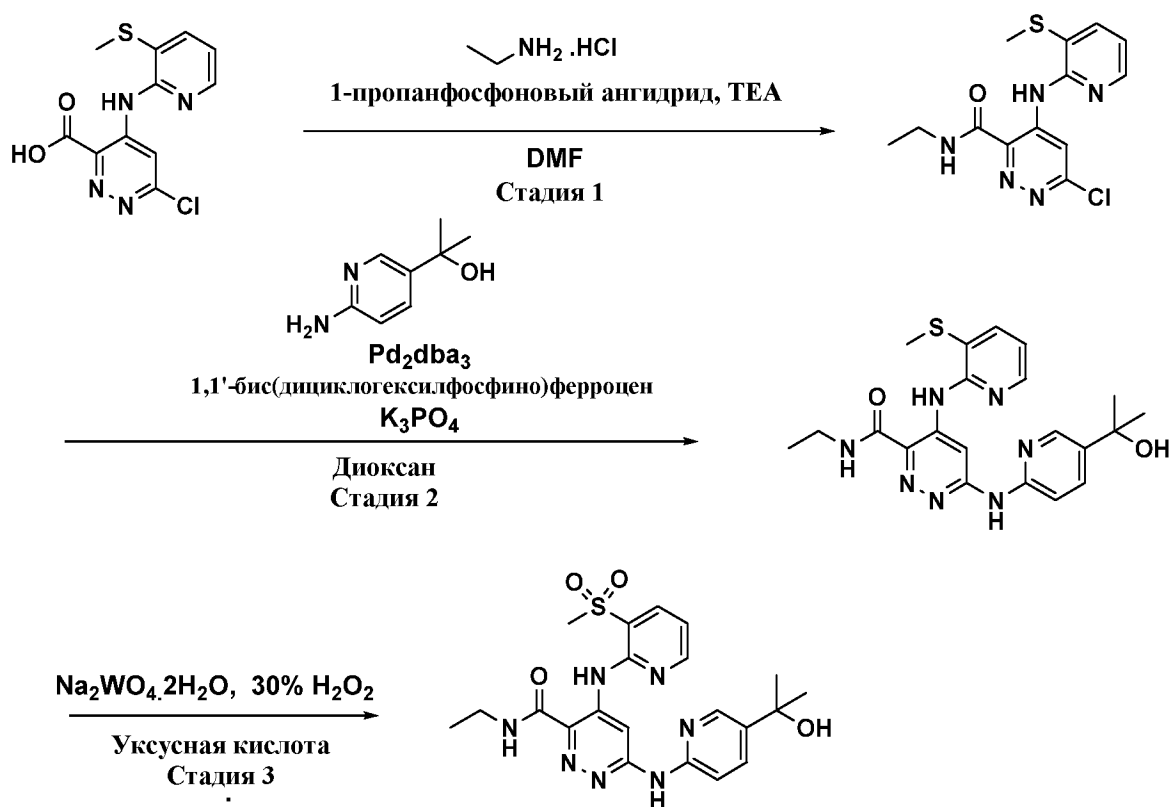
Стадия 2

К раствору N-метил-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.1158 г, 0.313 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) при комнатной температуре добавляли вольфрамат натрия дигидрат (0.129 г, 0.391 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением 30% пероксида водорода (0.958 мл, 9.38 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и подщелачивали порошкообразным Na_2CO_3 . Водный слой экстрагировали три раза DCM. Органический слой промывали тиосульфатом натрия (5%), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-метил-6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (56 мг, 0.138 ммоль, 44.1% выход).

МС ($M+1$) m/z : 402.9 (MH^+). ЖХ, время удерживания 0.817 мин [QC-ACN-TFA-XB].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.12 (br d, $J=4.6$ Гц, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.65 (dd, $J=4.8$, 1.8 Гц, 1H), 8.28 (dd, $J=7.8$, 1.8 Гц, 1H), 7.59 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.30 (dd, $J=7.8$, 4.8 Гц, 1H), 6.28 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.85 (d, $J=4.8$ Гц, 3H).

Пример 211



Стадия 1

1-Пропанфосфиновый ангидрид (0.698 мл, 1.196 ммоль) добавляли к раствору 6-хлор-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоновой кислоты (0.2365 г, 0.797 ммоль) в DMF (2.5 мл) и TEA (0.222 мл, 1.594 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли этанамин гидрохлорид (0.3383 г, 4.15 ммоль) и TEA (0.2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, разбавляли водой, и суспензию фильтровали и промывали водой. Твердое вещество высушивали под вакуумом на протяжении ночи. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO, 12 г колонка) и элюировали этилацетатом в гексане от 0 до 50% с получением целевого продукта, 6-хлор-N-этил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (102 мг, 0.315 ммоль, 39.6% выход).

МС ($M+1$) m/z : 324.0 (MH^+). ЖХ, время удерживания 0.97 мин [A].

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12.59 - 12.44 (m, 1H), 9.33 - 9.27 (m, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 8.45 - 8.31 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 2H), 3.06 - 2.79 (m, 3H), 1.39 - 1.27 (m, 3H).

Стадия 2

Суспензию трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (2.262 мг, 2.471 мкмоль), 1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцена (2.86 мг, 4.94 мкмоль), 6-хлор-N-этил-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.0320 г, 0.099 ммоль), 2-(6-

аминопиридин-3-ил)пропан-2-ола (0.0182 г, 0.120 ммоль) и фосфата калия, трехосновного (0.124 мл, 0.247 ммоль) в 1,4-диоксане (0.5 мл) в 1 мензурке подвергали циклу вакуум/ N_2 три раза. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой три раза. Слой этилацетата отделяли, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Получали сырой продукт, N-этил-6-((5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (41.3 мг, 0.094 ммоль, 95% выход). Сырой продукт использовали как есть на следующей стадии.

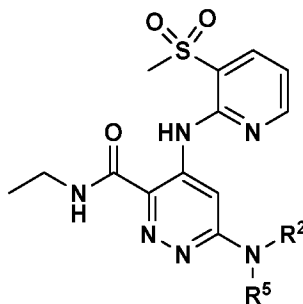
MS (M-1) m/z : 438.4 (MH^+). ЖХ, время удерживания 0.89 мин [E].

Стадия 3

К раствору N-этил-6-((5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (0.0412 г, 0.094 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) при комнатной температуре добавляли вольфрамат натрия дигидрат (0.039 г, 0.117 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением 30% пероксида водорода (0.287 мл, 2.81 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли 0.3 мл 30% H_2O_2 , и реакцию смесь перемешивали в течение еще одного 1 часа. Эту процедуру повторяли еще три раза. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и подщелачивали порошкообразным Na_2CO_3 . Водный слой экстрагировали три раза DCM. Слой DCM один раз промывали тиосульфатом натрия (5%), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта, N-этил-6-((5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (12.3 мг, 0.026 ммоль, 27.8% выход).

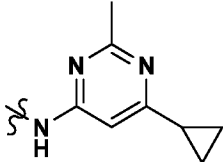
MS (M+1) m/z : 472.1 (MH^+). ЖХ, время удерживания 1.299 мин [QC-ACN-AA-XB].

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.16 - 11.97 (m, 1H), 10.33 - 10.17 (m, 1H), 9.53 - 9.37 (m, 1H), 9.30 - 9.08 (m, 1H), 8.72 - 8.60 (m, 1H), 8.43 - 8.33 (m, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 5H), 1.51 - 1.43 (m, 6H), 1.21 - 1.13 (m, 3H).

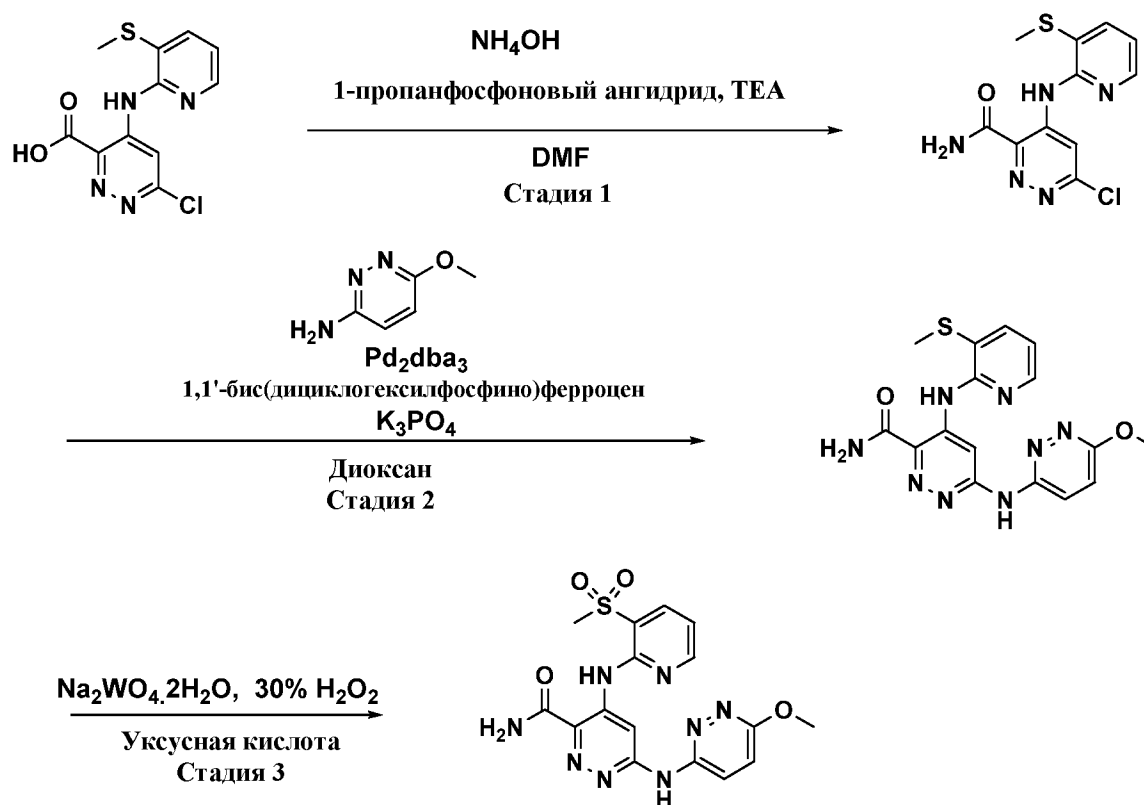


Следующий Пример был получен способом, аналогичным способу получения продукта Примера 211.

Таблица 11

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
212		468.53	469.1	1.71 [QC-ACN-AA-XB]

Пример 213



Стадия 1

1-Пропанфосфоновый ангидрид (0.416 мл, 0.712 ммоль) добавляли к раствору 6-хлор-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоновой кислоты (0.1408 г, 0.475 ммоль) в DMF (2 мл) и TEA (0.132 мл, 0.949 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали. Твердое вещество собирали в виде липкого коричневого твердого вещества. Остаток материала (фильтрат) объединяли, концентрировали и обрабатывали NH₄OH на протяжении ночи. Липкое коричневое твердое вещество суспендировали в 1 мл DMSO и добавляли NH₄OH (2 мл). Суспензию энергично

перемешивали. Через 1 час смесь показала полное преобразование в первичный амид. Все полученные выше вещества объединяли, разбавляли этилацетатом и промывали водой три раза. Слой этилацетата отделяли, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт, 6-хлор-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (97.4 мг, 0.329 ммоль, 69.4% выход), использовали как есть на следующей стадии.

МС ($M+1$) m/z : 296.1 (MH^+). ЖХ, время удерживания 0.86 мин [E].

Стадия 2

Суспензию трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (7.54 мг, 8.23 мкмоль), 1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцена (9.53 мг, 0.016 ммоль), 6-хлор-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (0.0974 г, 0.329 ммоль), 6-метоксипиридазин-3-амин (0.082 г, 0.659 ммоль) и фосфата калия трехосновного (0.412 мл, 0.823 ммоль) в 1,4-диоксане (2.5 мл) в 1 мензурке подвергали циклу вакуум/ N_2 три раза. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов. Во время нагрева реакционная смесь стала прозрачным раствором. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой три раза. Слой этилацетата отделяли, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта.

МС ($M+1$) m/z : 385.2 (MH^+). ЖХ, время удерживания 0.76 мин [E].

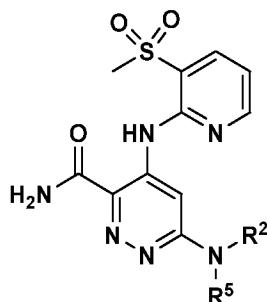
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12.09 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.33 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 8.30 (dd, $J=4.9$, 1.7 Гц, 1H), 8.09 (br d, $J=2.9$ Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=7.6$, 1.7 Гц, 1H), 7.06 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 6.98 (dd, $J=7.6$, 4.9 Гц, 1H), 5.55 (br d, $J=3.2$ Гц, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

Стадия 3

К раствору 6-((6-метоксипиридазин-3-ил)амино)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (0.0329 г, 0.086 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) при комнатной температуре добавляли вольфрамат натрия дигидрат (0.035 г, 0.107 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением 30% пероксида водорода (0.262 мл, 2.57 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, и наблюдалось образование суспензии. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подщелачивали порошкообразным Na_2CO_3 . Водный слой экстрагировали DCM три раза. Слой DCM объединяли, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта, 6-((6-метоксипиридазин-3-ил)амино)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (2.6 мг, 6.24 мкмоль, 7.30% выход).

МС ($M+1$) m/z : 417.3 (MH^+). ЖХ, время удерживания 0.907 мин [QC-ACN-TFA-XB].

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.23 - 12.14 (m, 1H), 10.54 - 10.39 (m, 1H), 9.33 - 9.17 (m, 1H), 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.59 - 8.53 (m, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 3H).

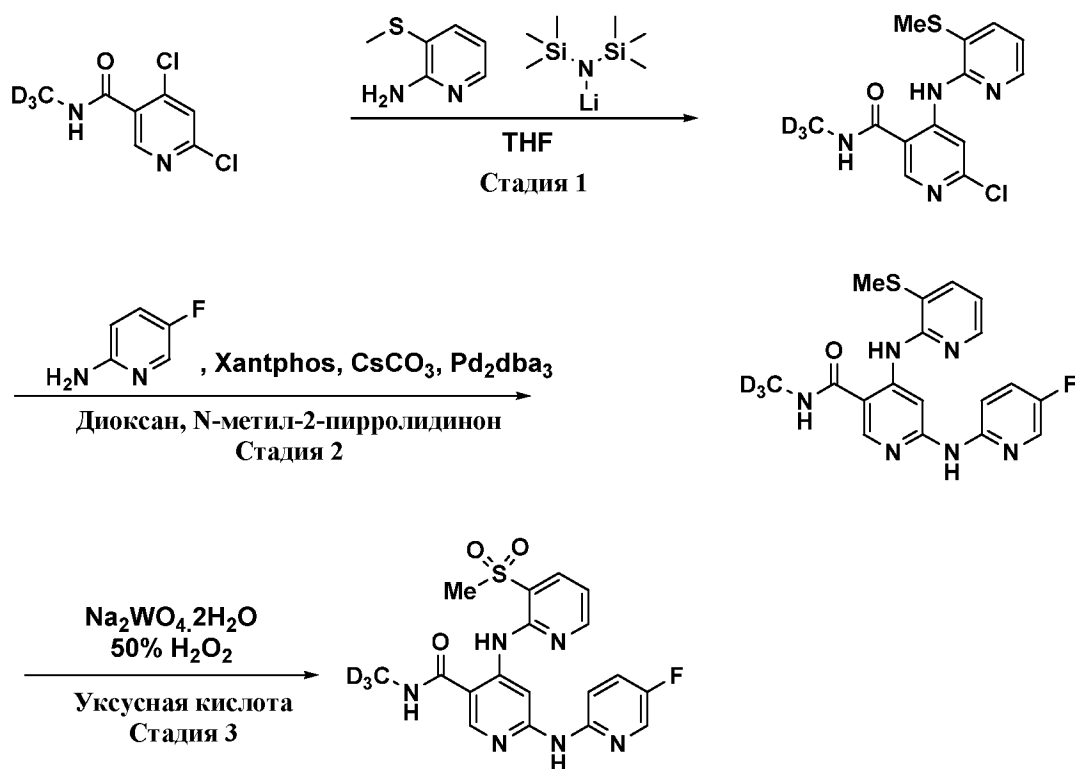


Следующий Пример был получен способом, аналогичным способу получения продукта Примера 213.

Таблица 12

Пример No.	NR^2R^5	MW	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	Rt (мин) [Метод]
214		388.4	389.2	0.766 [QC-ACN-TFA-XB]

Пример 215



Стадия 1

К раствору 4,6-дихлор-N-(метил-d3)никотинамида (30 мг, 0.144 ммоль) и 3-(метилтио)пиридин-2-амин (22.24 мг, 0.159 ммоль) в THF (5 мл) при комнатной температуре добавляли лития бис(триметилсилил)амид в THF (0.360 мл, 0.360 ммоль) на протяжении 5 мин. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию останавливали 1 н. HCl (1.5 мл) и добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 x 20 мл), затем объединяли, высушивали (Na₂SO₄), концентрировали под вакуумом и использовали как есть на следующей стадии.

МС (M+1) *m/z*: 312.2 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 1.06 мин [C].

Стадия 2

Раствор 6-хлор-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)никотинамида (0.13 г, 0.412 ммоль), 5-фторпиридин-2-амин (0.104 г, 0.928 ммоль), Xantphos (0.046 г, 0.080 ммоль), карбоната цезия (0.352 г, 1.081 ммоль) и Pd₂dba₃ (0.072 г, 0.079 ммоль) в диоксане (10 мл) и N-метил-2-пирролидиноне (2.00 мл) в герметично закрытой вialsе обрабатывали микроволнами до 150°C в течение 1 ч. После того, как реакция была завершена, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли DMSO (3 мл) и воду (45 мл) с последующим добавлением насыщенного NaHCO₃ (4 мл). Осадок собирали, фильтровали и промывали водой с получением сырого продукта в виде оранжевого твердого вещества. Сырой продукт (легко растворимый в THF) очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку ISCO 40 г (загрузка твердого вещества) и элюируя 0-10% MeOH/DCM (0%, 1 cv; 0-5%, 20 cv; 5-10%, 8 cv). Соответствующие фракции (5.0-7.5% элюирование) собирали и концентрировали под вакуумом с получением 6-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)никотинамида (0.0367 г, 0.095 ммоль, 22.97% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

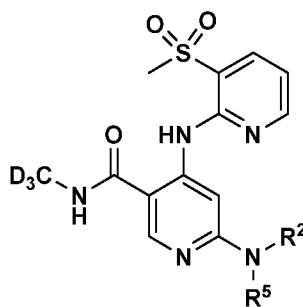
МС (M+1) *m/z*: 388.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.70 мин [F].

Стадия 3

К 6-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)никотинамиду (0.0367 г, 0.095 ммоль) добавляли уксусную кислоту (3 мл) с получением гетерогенного раствора. Раствор слегка нагревали, и он становился гомогенным. После охлаждения до комнатной температуры добавляли вольфрамат натрия дигидрат (0.0411 г, 0.125 ммоль) с последующим добавлением 50% пероксида водорода (0.2 мл, 3.47 ммоль). Через 1 минуту раствор стал гетерогенным. Через 0.5 ч исходный материал был израсходован. Реакционную смесь перемешивали в течение еще одного 1 ч для достижения полного окисления. К реакционной смеси добавляли воду (25 мл) с последующим добавлением карбоната натрия до тех пор, пока pH раствора не становился

основным по лакмусовой бумаге. Смесь экстрагировали DCM (4 x 50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. К фильтрату добавляли силикагель и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (загрузка твердого вещества) с использованием колонки ISCO 24 г и элюируя 0-5% MeOH/DCM (0%, 1 cv; 0-5%, 15 cv; 5%, 5 cv). Соответствующие фракции (4.5-5.0%) собирали и концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта. Добавляли MeOH, и обработанное вещество промывали MeOH и высушивали в сушильном шкафу при 55°C с получением 6-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d₃)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)никотинамида (0.012 г, 0.029 ммоль, 30.3 % выход). МС (M+1) *m/z*: 420.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.59 мин [B].

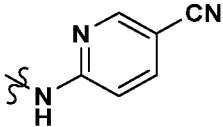
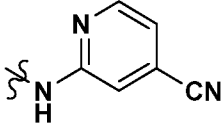
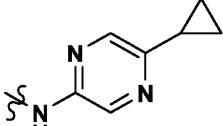
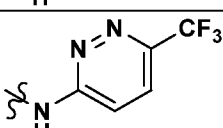
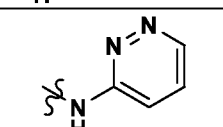
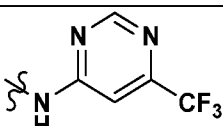
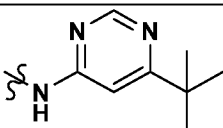
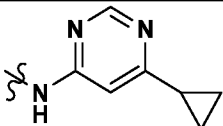
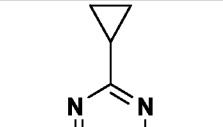
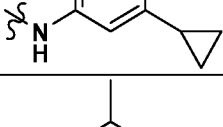
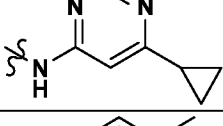
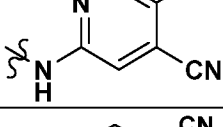
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.56 - 11.47 (m, 1H), 10.02 - 9.85 (m, 1H), 8.89 - 8.78 (m, 1H), 8.70 - 8.59 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 2H), 8.26 - 8.20 (m, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 3H).



Следующие Примеры были получены способом, аналогичным способу получения продукта Примера 215.

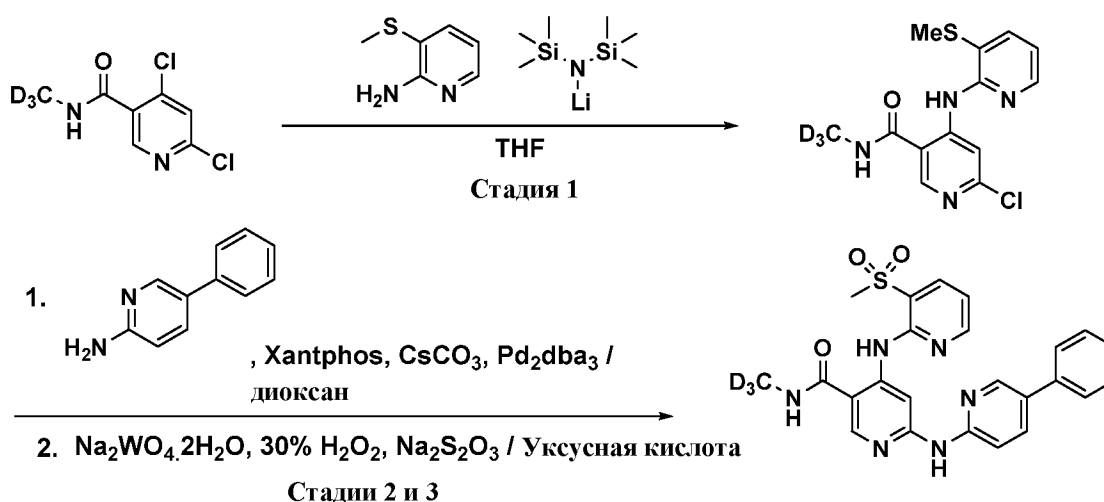
Таблица 13

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
216		401.45	402.1	0.56 [B]
217		435.90	436.0	0.62 [A]
218		433.47	434.1	0.62 [A]
219		469.46	470.2	0.67 [F]

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
220		426.47	427.0	0.59 [B]
221		426.47	427.0	0.65 [F]
222		442.51	443.0	0.63 [A]
223		470.44	471.2	1.47 [QC-ACN-AA-XB]
224		402.44	403.1	0.86 [QC-ACN-AA-XB]
225		470.44	471.2	0.65 [B]
226		430.46	431.1	0.68 [A]
227		458.55	459.0	0.64 [A]
228		482.57	482.8	0.64 [A]
229		456.5	457.08	0.59 [A]
230		440.5	440.8	0.61 [A]
231		494.5	495.2	0.75 [B]

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
232		494.5	495.2	0.77 [F]
233		440.5	440.8	0.60 [A]

Пример 234



Стадия 1

Следовали методике получения 3, Пример 1, Стадия 1.

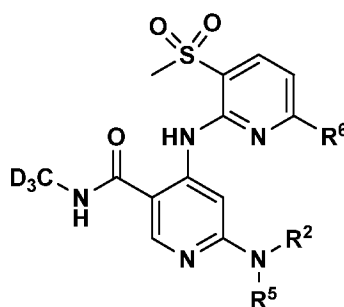
Стадия 2

Смесь 6-хлор-N-(метил-d₃)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)никотинамида (25 мг, 0.080 ммоль), 5-фенилпиридин-2-амин (17.74 мг, 0.104 ммоль), Pd₂(dba)₃ (7.34 мг, 8.02 мкмоль), Xantphos (9.28 мг, 0.016 ммоль), Cs₂CO₃ (34.0 мг, 0.104 ммоль) в диоксане (1.0 мл) продували азотом в течение 5 мин, и реакцию помещали в предварительно нагретый до 130°C термостат в течение 2 ч с получением N-(метил-d₃)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-6-((5-фенилпиридин-2-ил)амино)никотинамида (M+H=446). Раствор разбавляли AcOH (2 мл) и фильтровали. К раствору добавляли вольфрамат натрия дигидрат (7.93 мг, 0.024 ммоль), 30% пероксид водорода (164 мкл, 1.604 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли тиосульфат натрия (254 мг, 1.604 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Твердое вещество отфильтровывали, и растворитель удаляли под вакуумом с

получением нечистого целевого продукта. Реакционную смесь разбавляли DMSO, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)-6-((5-фенилпиридин-2-ил)амино)никотинамида (3.5 мг, 7.33 мкмоль, 9.14% выход).

МС (M+1) m/z : 478.2 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 1.72 мин [QC-ACN-AA-XB].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.09 - 9.93 (m, 1H), 9.04 - 8.92 (m, 1H), 8.73 - 8.63 (m, 1H), 8.61 - 8.50 (m, 3H), 8.28 - 8.18 (m, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H).



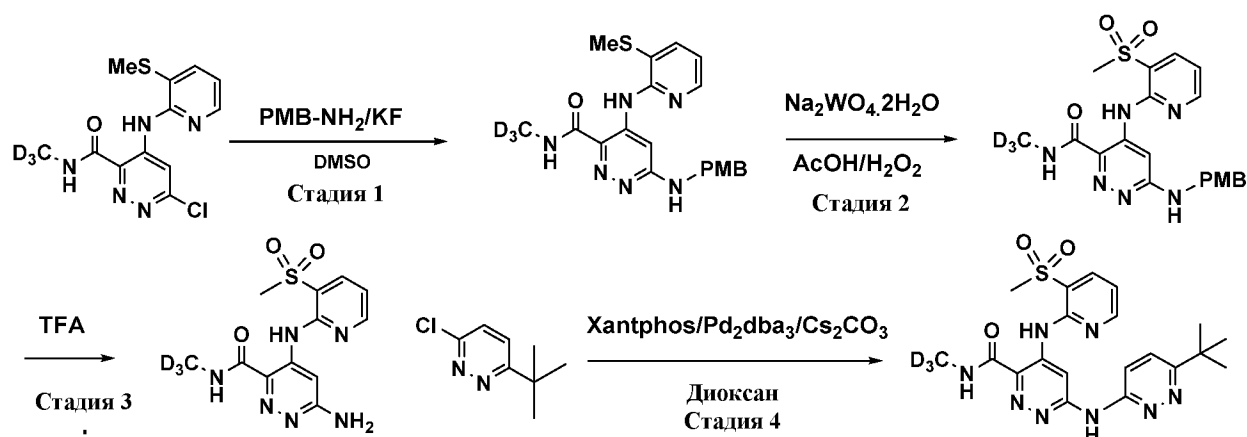
Следующие Примеры были получены способом, аналогичным способу получения продукта Примера 234.

Таблица 14

Пример No.	NR ² R ⁵	R ³	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
235		H	380.4	381	1 [QC-ACN-AA-XB]
236		H	392.5	393.1	1.5 [QC-ACN-AA-XB]
237		H	382.4	382.7	0.7 [QC-ACN-TFA-XB]
238		H	477.6	477.9	1.7 [QC-ACN-AA-XB]
239		H	406.5	407.1	1.2 [QC-ACN-AA-XB]

Пример No.	NR ² R ⁵	R ³	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
240		H	485.5	486.1	1.2 [QC-ACN-TFA-XB]
241			394.5	395	1.2 [QC-ACN-AA-XB]
242			406.5	407.1	1.2 [QC-ACN-AA-XB]
243			434.5	435.3	1.5 [QC-ACN-AA-XB]
244			409.5	410.1	1.1 [QC-ACN-AA-XB]

Пример 245



Стадия 1

4-Метоксибензиламин (4.95 мл, 37.9 ммоль), 6-хлор-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (2.370 г, 7.58 ммоль) и фторид калия (1.321 г, 22.74 ммоль) объединяли в DMSO (20 мл) и нагревали до 120°C в течение 6 часов. Реакцию затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали основным водным буфером (1.5 М K₃PO₄), водой, насыщенным водным хлоридом аммония и рассолом. Водный слой снова однократно экстрагировали EtOAc, и органические слои объединяли. Органический слой последовательно высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт, 6-((4-метоксибензил)амино-

N-(метил- d_3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид, очищали с помощью автоматической флэш-хроматографии, элюируя метанолом в DCM от 0 до 10%. (2.78 г, 89% выход). МС (M+1) m/z : 414.3 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.75 мин [D].

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12.11 - 12.04 (m, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 6.95 - 6.86 (m, 3H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.53 - 2.48 (m, 3H).

Стадия 2

Вольфрамат натрия дигидрат (0.831 г, 2.52 ммоль) добавляли к суспензии пероксида водорода (30% раствор в воде, 5.14 мл, 50.4 ммоль) и 6-((4-метоксибензил)амино)-*N*-(метил- d_3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (1.041 г, 2.52 ммоль) в AcOH (20 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь разбавляли водой, подщелачивали порошкообразным Na₂CO₃ и экстрагировали этилацетатом три раза. Слой этилацетата объединяли, дважды промывали 1.5 М раствором K₂HPO₄ и однократно Na₂S₂O₃ (5% раствор). Органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт, 6-((4-метоксибензил)амино)-*N*-(метил- d_3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид, очищали с помощью автоматической флэш-хроматографии, элюируя метанолом в DCM от 0 до 10% (0.66 г, 59%). МС (M+1) m/z : 446.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.66 мин [D].

Стадия 3

Смесь TFA (4 мл, 51.9 ммоль), 6-((4-метоксибензил)амино)-*N*-(метил- d_3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (0.4881 г, 1.096 ммоль) нагревали при 60°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли под вакуумом. К сырому веществу добавляли этилацетат, и органический слой промывали 1.5 М K₂HPO₄ и водой. Слой этилацетата высушивали (Na₂SO₄) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали DCM, чтобы минимизировать потерю продукта. Растворитель удаляли под вакуумом, и продукт очищали с помощью автоматической хроматографии, элюируя этилацетатом в гексане от 0 до 100%, удерживание 100%, и затем метанолом в DCM от 0 до 10% с получением продукта, 6-амино-*N*-(метил- d_3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид, в виде светло-желтого твердого вещества (0.14 г, 40% выход). МС (M+1) m/z : 326.3 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.50 мин [D].

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12.74 - 12.63 (m, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 1H), 8.64 - 8.58 (m, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 3H).

Стадия 4

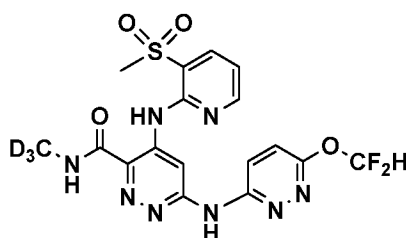
Смесь 3-(трет-бутил)-6-хлорпиридазина (10.49 мг, 0.061 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.407 мг, 1.537 мкмоль), 6-амино-*N*-(метил- d_3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (10 мг, 0.031 ммоль), Xantphos (1.778 мг, 3.07 мкмоль) и карбоната цезия (10.01 мг, 0.031 ммоль) в диоксане (0.3 мл) дегазировали путем цикла вакуум/ N_2 три раза и затем нагревали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением продукта, 6-((6-(трет-бутил)пиридазинил-3-ил)амино)-*N*-(метил- d_3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (3.8 мг, 26% выход).

МС ($M+1$) m/z : 460.3 ($M\text{H}^+$). ЖХ, время удерживания 1.17 мин [E].

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.03 (s, 1H), 10.43 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 8.61 (br d, $J=4.5$ Гц, 1H), 8.29 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.74 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.34 (dd, $J=7.7, 4.8$ Гц, 1H), 1.38 (s, 9H) (3H закрыт пиком DMSO).

Пример 246

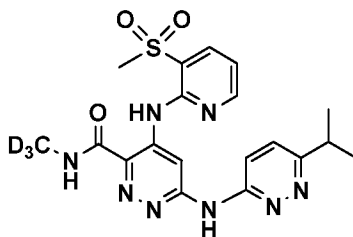
6-((6-(дифторметокси)пиридазин-3-ил)амино)-*N*-(метил- d_3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид



Выполнялось получение Примера 245 с использованием 3-хлор-6-(дифторметокси)пиридазина в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения (4.5 мг, 36% выход). МС ($M+1$) m/z : 470.0 ($M\text{H}^+$). ЖХ, время удерживания 1.21 мин [E].

Пример 247

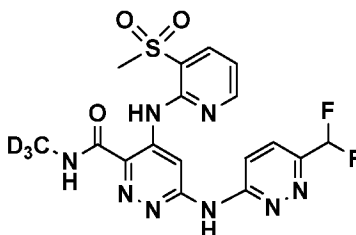
6-((6-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид



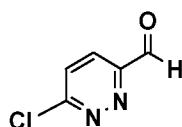
Выполнялось получение Примера 245 с использованием 3-хлор-6-изопропилпиридазина в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения (16.7 мг, 54% выход). МС (M+1) m/z : 446.3 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 1.05 мин [E].

Пример 248

6-((6-(дифторметил)пиридазин-3-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид



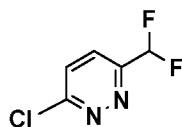
Стадия 1: 6-хлорпиридазин-3-карбальдегид



DIBAL-H (5.89 мл, 5.89 ммоль) добавляли к раствору метил 6-хлорпиридазин-3-карбоксилата (0.5083 г, 2.95 ммоль) в THF (29.5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакцию останавливали при 0°C добавлением воды (5 мл) и 1 н. HCl (5.89 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, и добавляли NaHCO₃ (насыщенный водный раствор). Сырой продукт три раза экстрагировали DCM. Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с использованием автоматической флэш-хроматографии этилацетатом в гексане от 0 до 80% с получением указанного в заголовке соединения (0.22 г, 52%). ВЭЖХ, время удерживания: 0.82 мин [B].

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10.34 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H).

Стадия 2: 3-хлор-6-(дифторметил)пиридазин



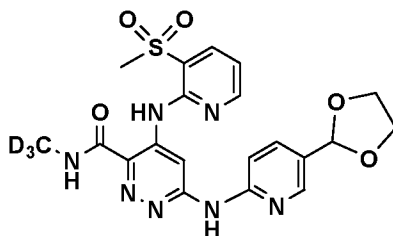
DAST (0.147 мл, 1.115 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридазин-3-карбальдегида (0.106 г, 0.744 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, одновременно нагревая ее до комнатной температуры. Реакцию повторно охлаждали до 0°C и останавливали водой. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали NaHCO₃ (насыщенный водный раствор). Слой DCM отделяли, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который использовали как есть (0.12 г, 36%). МС (M+1) *m/z*: 165.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.62 мин [D]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.10 - 6.78 (t, *J*=54.34 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -114.89 (s, 2F).

Стадия 3

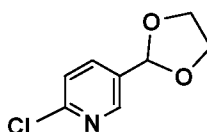
Выполнялось получение Примера 245 с использованием 3-хлор-(6-дифторметил)пиридазина в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения 6-(((6-(дифторметил)пиридазин-3-ил)амино)-N-(метил-*d*3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (5.7 мг, 12% выход). МС (M+1) *m/z*: 454.2 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.66 мин [D]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.50 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.62 (dd, *J*=4.8, 1.8 Гц, 1H), 8.51 (d, *J*=9.3 Гц, 1H), 8.38 (dd, *J*=7.8, 1.9 Гц, 2H), 8.24 (br s, 1H), 7.82 (d, *J*=9.3 Гц, 1H), 7.21 (dd, *J*=7.8, 4.8 Гц, 1H), 6.88 (t, *J*=56.0 Гц, 1H), 3.33 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -113.93 (s, 2F).

Пример 249

6-((5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-*d*3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид



Стадия 1: 2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин



Смесь *p*-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (0.0766 г, 0.403 ммоль), этан-1,2-диола (0.2445 г, 3.94 ммоль) и 6-хлорникотинальдегида (0.3174 г, 2.242 ммоль) в толуоле (3 мл)

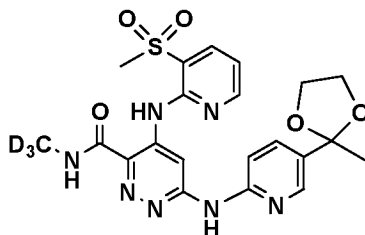
нагревали при 120°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 н. NaOH и затем водой. Слой этилацетата отделяли, высушивали (Na₂SO₄) и фильтровали. Продукт очищали с помощью автоматической флэш-хроматографии, элюируя этилацетатом в гексане от 0 до 30% (0.26 г, 62%). МС (M+1) *m/z*: 185.9 (MН⁺). ЖХ, время удерживания 0.70 мин [D]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.50 (d, *J*=2.3 Гц, 1H), 7.77 (dd, *J*=8.2, 2.4 Гц, 1H), 7.37 (d, *J*=8.3 Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 4H).

Стадия 2

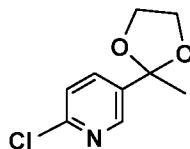
Выполнялось получение Примера 245 с использованием 2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-пиридина в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения 6-((5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (4.7 мг, 31% выход). МС (M+1) *m/z*: 475.2 (MН⁺). ЖХ, время удерживания 1.15 мин [E].

Пример 250

N-(метил-d3)-6-((5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид



Стадия 1: 2-хлор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин



Выполнялось получение Примера 249, Стадия 1, с использованием 1-(6-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин (0.125 г, 45%). МС (M+1) *m/z*: 200.0 (MН⁺). ЖХ, время удерживания 0.79 мин [D]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.53 - 8.50 (m, 1H), 7.75 (dd, *J*=8.2, 2.5 Гц, 1H), 7.31 (dd, *J*=8.2, 0.7 Гц, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.80 - 3.78 (m, 2H), 1.66 (s, 3H).

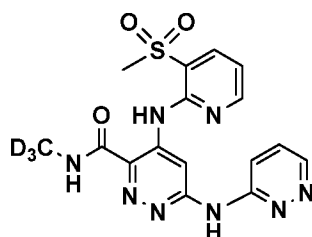
Стадия 2

Выполнялось получение Примера 245 с использованием 2-хлор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-пиридина в качестве исходного материала с получением указанного в заголовке соединения N-(метил-d3)-6-((5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-((3-

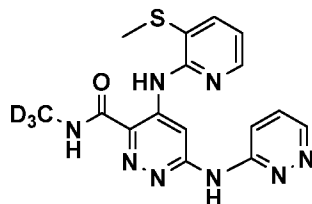
(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (4.4 мг, 27% выход). МС (M+1) m/z : 489.2 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 1.29 мин [E]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.10 - 12.01 (m, 1H), 10.39 - 10.27 (m, 1H), 9.52 - 9.44 (m, 1H), 9.16 - 9.07 (m, 1H), 8.72 - 8.62 (m, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 3H) (3H закрыт пиком DMSO).

Пример 251

N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)-6-(пиридазин-3-иламино)пиридазин-3-карбоксамид



Стадия 1: N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-6-(пиридазин-3-иламино)пиридазин-3-карбоксамид



Смесь 1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцена (6.27 мг, 10.84 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (4.14 мг, 4.52 мкмоль), 6-хлор-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (56.5 мг, 0.181 ммоль), пиридазин-3-амина (25.8 мг, 0.271 ммоль) и фосфата калия трехосновного (2 М в воде, 0.226 мл, 0.452 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали с использованием цикла заполнения вакуум/N₂ три раза и затем нагревали до 110°C в течение 1.5 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и три раза промывали водой. Слой этилацетата отделяли, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Применяли флэш-хроматографию, элюируя метанолом в DCM от 0 до 10%, с получением целевого продукта (39.3 мг, 59% выход). МС (M+1) m/z : 372.1 (MH⁺). ЖХ, время удерживания 0.69 мин [D].

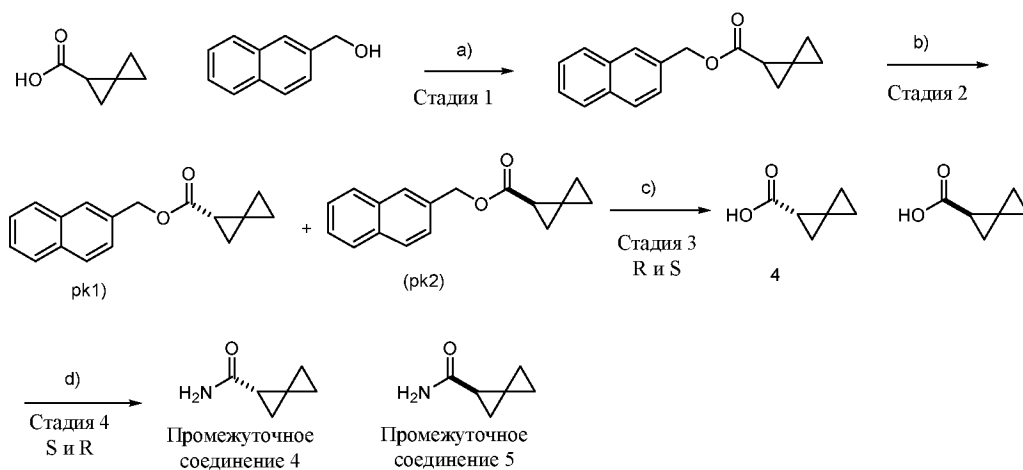
Стадия 2

Вольфрамат натрия дигидрат (0.035 г, 0.106 ммоль) добавляли к суспензии пероксида водорода (30% раствор в воде, 0.325 мл, 3.18 ммоль) и N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-6-(пиридазин-3-иламино)пиридазин-3-карбоксамид

(0.0394 г, 0.106 ммоль) в AcOH (1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 часов, реакционную смесь разбавляли водой, подщелачивали порошкообразным Na_2CO_3 и экстрагировали три раза DCM. Слой DCM объединяли, промывали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5% раствор), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 24% выход). МС ($M+1$) m/z : 404.2 (MH^+). ЖХ, время удерживания 0.80 мин [D]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.02 (s, 1H), 10.55 - 10.44 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.84 (d, $J=4.2$ Гц, 1H), 8.62 (br d, $J=4.6$ Гц, 1H), 8.29 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.62 (dd, $J=9.0, 4.6$ Гц, 1H), 7.33 (dd, $J=7.7, 4.8$ Гц, 1H) (3H закрыт пиком DMSO).

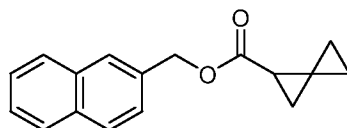
Хиральный амидный синтез Промежуточных соединений 4 и 5:

(S)-спиро[2.2]пентан-1-карбоксамид и (R)-спиро[2.2]пентан-1-карбоксамид



a). Ди-трет-бутил (E)-диацен-1,2-дикарбоксилат/ PPh_3 /THF; b). Хиральное разделение SFC; c). LiOH /THF/ H_2O /MeOH; d). Оксалилхлорид (на протяжении ночи); NH_3 /MeOH

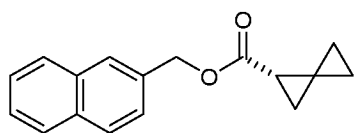
Стадия 1: Нафталин-2-илметил спиро[2.2]пентан-1-карбоксилат



Ди-трет-бутил (E)-диацен-1,2-дикарбоксилат (0.407 г, 1.766 ммоль) добавляли к раствору спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (0.1650 г, 1.472 ммоль, Chembridge-BB), нафталин-2-илметанола (0.279 г, 1.766 ммоль) и трифенилфосфина (0.463 г, 1.766 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C . После завершения добавления реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли DCM и

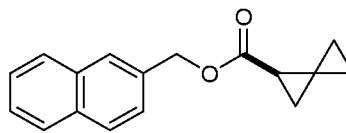
добавляли силикагель. Летучие органические растворители выпаривали под вакуумом, и полученный в результате силикагель загружали на предколонку. Продукт очищали с помощью автоматической флэш-хроматографии, элюируя этилацетатом в гексане от 0 до 5% (274 мг, 74% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.90 - 7.83 (m, 4H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 5.37 - 5.24 (m, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.61 - 1.58 (m, 1H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 2H), 0.95 - 0.90 (m, 2H). ВЭЖХ, время удерживания (Метод А): t_R = 3.69 мин.

Стадия 2: (pk1) и (pk2)



Нафталин-2-илметил (S)-спиро[2.2]пентан-1-карбоксилат

(pk1)



Нафталин-2-илметил (R)-спиро[2.2]пентан-1-карбоксилат

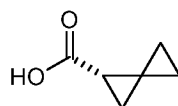
(pk2)

0.403 г соединения со Стадии 1 разделяли с помощью хиральной SFC, описанной выше. При элюировании выделяли два изомера, обозначенные как “pk1” и “pk2”. Получены указанное в заголовке соединение pk1 0.1917 г (47% выход) и указанное в заголовке соединение pk2 0.1728 г (43% выход). Стереохимическое обозначение основано на сравнении с литературными данными соответствующей карбоновой кислоты (см. ниже).

Нафталин-2-илметил (S)-спиро[2.2]пентан-1-карбоксилат, pk1: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.90 - 7.82 (m, 4H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 5.31 (q, J =12.5 Гц, 2H), 2.07 (dd, J =7.5, 4.2 Гц, 1H), 1.59 (t, J =4.0 Гц, 1H), 1.43 (dd, J =7.6, 3.8 Гц, 1H), 1.07 - 0.88 (m, 4H). SFC, время удерживания: t_R = 2.21 мин. Угол вращения (OR): 72.90 (20°C).

Нафталин-2-илметил (R)-спиро[2.2]пентан-1-карбоксилат, pk2: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.89 - 7.83 (m, 4H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 5.31 (q, J =12.4 Гц, 2H), 2.07 (dd, J =7.5, 4.2 Гц, 1H), 1.58 (t, J =4.0 Гц, 1H), 1.43 (dd, J =7.6, 3.8 Гц, 1H), 1.07 - 0.87 (m, 4H). SFC, время удерживания: t_R = 3.17 мин. OR: -76.09 (20°C).

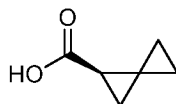
Стадия 3S: (S)-спиро[2.2]пентан-1-карбоновая кислота



Смесь гидроксида лития (0.066 г, 2.78 ммоль) и нафталин-2-илметил (S)-спиро[2.2]пентан-1-карбоксилата (0.1751 г, 0.694 ммоль) в THF (2 мл), воде (0.5 мл) и MeOH (0.5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Летучие органические вещества удаляли под вакуумом, и к остатку добавляли воду. Водный раствор четыре раза промывали DCM (отброшен), и затем подкисляли 1 н. HCl (3.5 мл). Сырой продукт три раза

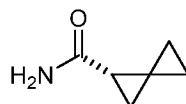
экстрагировали DCM из водного слоя. Объединенные слои DCM высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке целевого соединения (62.7 мг, 81% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 1.99 (dd, $J=7.5$, 4.2 Гц, 1H), 1.58 (t, $J=4.0$ Гц, 1H), 1.48 (dd, $J=7.6$, 3.8 Гц, 1H), 1.05 - 0.91 (m, 4H). OR: 188.25 (20°C).

Стадия 3R: (R)-спиро[2.2]пентан-1-карбоновая кислота



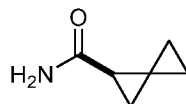
Указанный в заголовке продукт получали аналогичным способом, как на Стадии 3S, из pk2 с получением указанного в заголовке соединения (R)-спиро[2.2]пентан-1-карбоновая кислота (60.0 мг, 83% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 1.99 (dd, $J=7.6$, 4.1 Гц, 1H), 1.58 (t, $J=4.0$ Гц, 1H), 1.47 (dd, $J=7.6$, 3.8 Гц, 1H), 1.04 - 0.90 (m, 4H). OR: -187.72 (20°C). Справочно или $[\alpha]_D^{25} = -113.3^\circ$ до -172.7° в зависимости от оптической чистоты (К. В. Wiberg, C. Osterle, *J. Org. Chem*, **64**, 7763-7767 (1999)).

Стадия 4S: (S)-спиро[2.2]пентан-1-карбоксамид



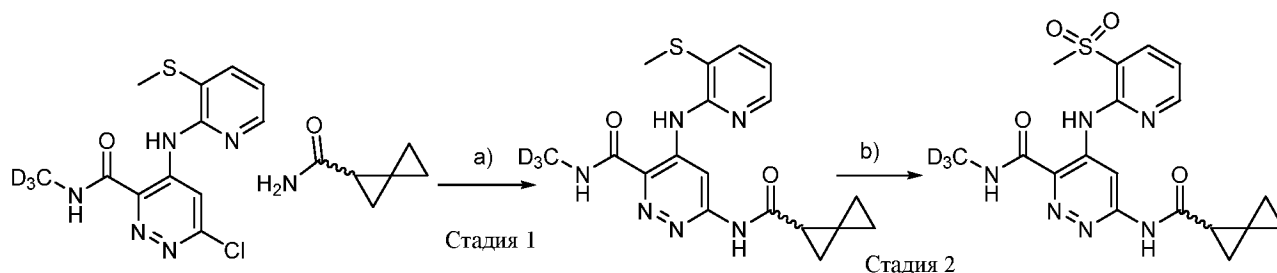
Оксалилхлорид (0.054 мл, 0.612 ммоль) добавляли к раствору (S)-спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (0.0572 г, 0.510 ммоль) в DCM (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, затем летучие органические вещества удаляли под вакуумом. К сырому хлорангидриду добавляли DCM (1.5 мл), и затем к промежуточному соединению добавляли раствор аммиака (7 М в MeOH, 2.5 мл, 17.50 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи, оставляя нагреваться до комнатной температуры. Растворитель удаляли под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (39.8 мг, 70% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5.51 - 5.16 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.50 - 1.44 (m, 1H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 0.96 (s, 4H).

Стадия 4R: (R)-спиро[2.2]пентан-1-карбоксамид



Указанный в заголовке продукт получали аналогичным способом, как на Стадии 4S, из (R)-спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты в качестве исходного материала, с получением указанного в заголовке соединения (53.5 мг, 98% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5.51 - 5.22 (m, 2H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.48 - 1.43 (m, 1H), 1.43 - 1.37 (m, 1H), 0.96 (s, 4H).

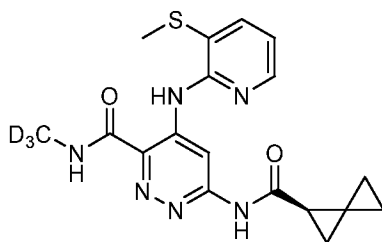
Общая Схема для Примеров 252 и 253:



а.) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Xantphos}/\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{диоксан}$; б). Вольфрамат натрия дигидрат/ $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$

Пример 252

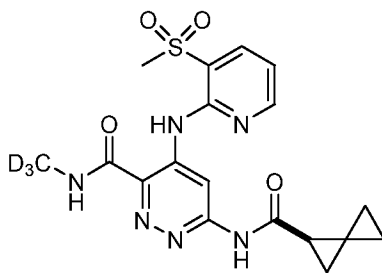
Стадия 1



Смесь карбоната цезия (149 мг, 0.457 ммоль), Xantphos (14.43 мг, 0.025 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.42 мг, 0.012 ммоль), 6-хлор-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (65 мг, 0.208 ммоль) и (R)-спиро[2.2]пентан-1-карбоксамида (50.8 мг, 0.457 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали три раза с использованием цикла заполнения вакуум/ N_2 . Реакцию нагревали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и DCM. Слой DCM отделяли, еще два раза промывали водой и затем высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Путем очистки с помощью автоматической флэш-хроматографии, элюируя метанолом в DCM от 0 до 10%, получали указанное в заголовке соединение (R)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-6-(спиро[2.2]пентан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамид (54 мг, 67% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12.15 (br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.36 (br d, $J=3.5$ Гц, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.72 (br d, $J=7.4$ Гц, 1H), 6.97 (br dd, $J=7.0, 5.1$ Гц, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.58 - 1.10 (m, 6H), 1.08 - 0.93 (m, 5H).

ЖХ-МС (ЭРИ) m/e 388.1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{D}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_1$, 388.1; ЖХ-МС, время удерживания (метод D): $t_R = 0.80$ мин.

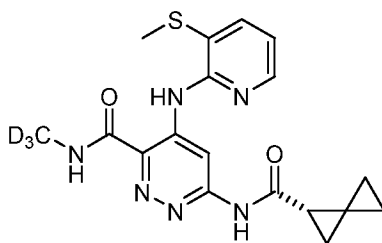
Стадия 2



К суспензии пероксида водорода (30% раствор в воде, 0.258 мл, 2.52 ммоль) и (R)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-6-(спиро[2.2]пентан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамид (0.0489 г, 0.126 ммоль) в AcOH (1 мл) добавляли вольфрамат натрия дигидрат (0.042 г, 0.126 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, реакционную смесь разбавляли водой, подщелачивали порошкообразным Na₂CO₃ и экстрагировали три раза DCM. Слои DCM объединяли, промывали Na₂S₂O₃ (5% раствор), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (R)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)-6-(спиро[2.2]пентан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамид (16.2 мг, 31%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.07 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.63 (dd, *J*=4.6, 1.5 Гц, 1H), 8.29 (dd, *J*=7.8, 1.4 Гц, 1H), 7.34 (dd, *J*=7.8, 4.7 Гц, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 1.46 - 1.41 (m, 1H), 1.42 - 1.36 (m, 1H), 0.95 - 0.82 (m, 3H), 0.80 - 0.73 (m, 1H). (3H метилсульфон скрыт под пиком DMSO). ЖХ-МС (ЭРИ) *m/e* 420.0 [(M+H)⁺, рассчитано для C₁₈H₁₈D₃N₆O₄S, 420.1]; ЖХ-МС, время удерживания (метод E): *t_R* = 1.38 мин; OR: - 205.39 (20°C).

Пример 253

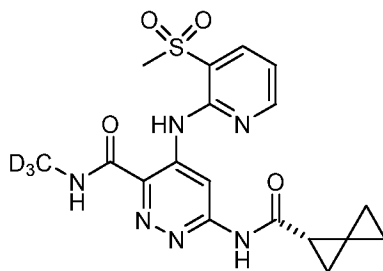
Стадия 1



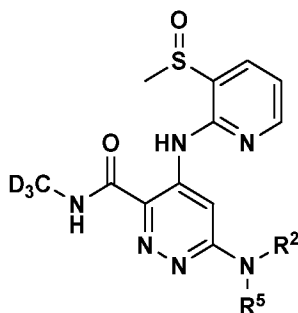
Следуя получению Примера 252 (Стадия 1) с использованием (S)-спиро[2.2]пентан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамид получали указанное в заголовке соединения (S)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилтио)пиридин-2-ил)амино)-6-(спиро[2.2]пентан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-

карбоксамид (55 мг, 72% выход). ЖХ-МС (ЭРИ) m/e 388.1 $[(M+H)^+]$, рассчитано для $C_{18}H_{18}D_3N_6O_2S_1$, 388.1]; ЖХ-МС, время удерживания (метод D): $t_R = 0.80$ мин.

Стадия 2



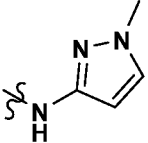
Следуя получению Примера 252, получали указанное в заголовке соединение (S)-N-(метил-d3)-4-((3-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)-6-(спиро[2.2]пентан-1-карбоксамидо)пиридазин-3-карбоксамид (13.3 мг, 23% выход) в виде бесцветного твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.09 7 (s, 1H), 8.67 - 8.55 (m, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 1H), 1.00 - 0.83 (m, 3H), 0.83 - 0.73 (m, 1H). (3H метилсульфон скрыт под пиком DMSO). ЖХ-МС (ЭРИ) m/e 420.1 $[(M+H)^+]$, рассчитано для $C_{18}H_{18}D_3N_6O_4S$, 420.1]; ЖХ-МС, время удерживания (метод E): $t_R = 1.39$ мин. OR: 160.12 (20°C).



Следующие Примеры были получены способом, аналогичным способу получения продукта Примера 177, Стадия 2.

Таблица 15

Пример No.	NR^2R^5	MW	m/z $[(M+H)^+]$	Rt (мин) [Метод]
254		415.49	416	
255		417.47	417.9	1.87 Метод А (254 нм)

Пример No.	NR ² R ⁵	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Метод]
256		389.46	390.2	1.84 Метод А (254 нм)

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Следующий анализ используется, чтобы показать активность соединений по изобретению.

IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT в цельной крови человека

После часовой инкубации с соединением цельную кровь человека (взятую либо с EDTA, либо с ACD-A в качестве антикоагулянта) стимулировали 1000 ед./мл рекомбинантного человеческого IFN α A/D (R&D Systems 11200-2) в течение 15 минут. Стимуляцию останавливали добавлением буфера Fix/Lyse (BD 558049). Клетки окрашивали антителом CD3 FITC (BD 555916), промывали и пермеабилizировали на льду с использованием буфера Perm III (BD 558050). Затем клетки окрашивали антителом Alexa-Fluor 647 pSTAT5 (pY694) (BD 612599) в течение 30 минут, затем анализировали на FACS Canto II. Уровень экспрессии pSTAT5 количественно определяли по средней интенсивности флуоресценции после гейтирования по CD3-позитивной популяции.

Данные по ингибированию IFN α -индуцированного фосфорилирования STAT
в цельной крови человека

Пример No.	IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT (IC ₅₀ , мкМ)
1	0.012
2	0.026
4	0.032
5	0.013
7	0.042
8	0.049
9	0.077
10	0.021
12	0.038
13	0.002
14	0.011

Пример No.	IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT (IC ₅₀ , мкМ)
15	0.013
16	1.434
17	0.018
19	0.044
20	0.047
21	0.037
22	0.031
23	2.14
24	0.009
25	0.015
26	0.049
27	0.088
28	0.028
29	0.092
30	0.057
31	0.031
32	0.036
33	0.018
34	0.115
35	0.090
36	0.022
37	0.026
38	0.018
39	0.015
40	0.018
41	0.024
42	0.015
43	0.026
44	0.014
45	0.034
46	0.053

Пример No.	IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT (IC ₅₀ , мкМ)
47	0.048
48	0.040
49	0.058
50	0.03
51	0.029
52	0.092
53	0.132
56	0.018
57	0.059
58	0.024
59	0.219
61	0.018
62	1.682
63	0.013
64	0.079
65	0.193
66	1.237
67	3.581
68	1.345
69	0.012
70	1.096
71	0.032
72	0.023
73	0.076
74	0.004
75	0.018
76	0.02
77	0.398
78	0.04
79	0.024
80	0.057

Пример No.	IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT (IC ₅₀ , мкМ)
81	0.003
82	0.037
83	0.076
84	0.042
85	0.011
86	0.04
87	0.417
88	0.047
89	0.032
90	0.013
91	0.043
92	0.013
93	0.028
94	0.162
95	0.133
96	0.004
97	0.013
98	0.049
99	0.044
100	0.015
101	0.095
102	0.138
103	0.016
104	0.046
105	0.009
106	0.124
107	0.013
108	0.167
110	0.02
111	0.248
112	0.142

Пример No.	IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT (IC ₅₀ , мкм)
113	0.088
115	0.190
116	0.782
117	0.334
118	0.131
119	0.073
120	0.062
121	0.039
122	0.156
123	0.183
124	0.037
125	0.272
126	0.343
127	0.302
128	0.061
129	0.08
130	0.310
131	0.434
132	0.209
133	1.569
134	0.296
135	0.227
136	0.349
137	0.141
138	0.447
139	0.893
140	0.034
145	0.255
147	0.231
148	0.408
149	0.141

Пример No.	IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT (IC ₅₀ , мкМ)
151	0.002
152	0.04
153	0.36
154	0.006
155	0.007
156	0.007
157	0.021
158	0.01
159	0.012
160	0.011
161	0.047
163	0.095
164	0.088
165	0.023
166	0.04
167	0.06
168	0.016
169	0.008
170	0.011
171	0.009
172	0.018
173	0.017
174	1.808
175	0.278
176	0.132
177	0.648
178	0.474
179	1.062
180	0.073
181	0.55
182	2.227

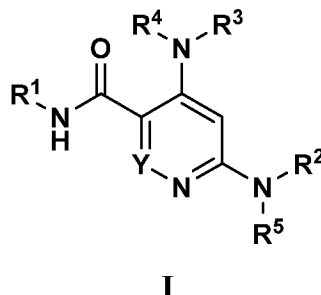
Пример No.	IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT (IC ₅₀ , мкМ)
183	0.105
184	0.263
185	1.727
186	0.132
187	0.032
188	0.006
189	0.106
190	0.061
191	0.066
192	0.013
193	0.165
194	0.035
195	0.211
196	0.012
197	0.058
198	0.262
199	1.034
200	0.198
201	0.024
202	0.05
203	0.046
204	0.579
207	0.229
208	0.067
209	0.056
211	0.09
212	1.082
213	0.114
214	0.046
215	0.021
216	0.028

Пример No.	IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT (IC ₅₀ , мкМ)
217	0.052
218	0.034
219	0.024
220	0.015
221	0.013
222	0.059
223	0.094
224	0.044
225	0.164
226	0.217
227	0.009
228	0.181
229	0.047
230	0.022
231	0.36
232	0.131
233	0.061
234	0.636
235	0.144
236	0.013
237	1.082
238	2.454
239	0.288
240	0.115
241	0.203
242	0.05
243	0.832
244	0.42
245	0.01
246	0.034
247	0.006

Пример No.	IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT (IC ₅₀ , мкМ)
251	0.007
252	0.053
253	0.047
254	0.186
255	0.466
256	0.744

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I:



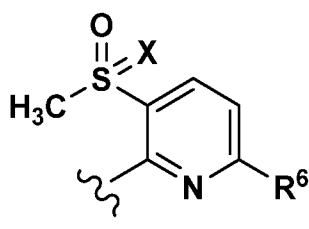
где

Y представляет собой N или CR⁶;

R¹ представляет собой H, CD₃ или C₁₋₃ алкил;

R² представляет собой -C(O)R^{2a} или C₁₋₆ алкил, -(CH₂)_r-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a}, или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенных 0-4 R^{2a};

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, (CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^a, C₁₋₆ галоалкил, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-3 R^a, -(CH₂)_r-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a, или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-2 R^a;



R³ представляет собой ;

X отсутствует или представляет собой O или NH;

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой водород, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-1 R^f, (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^d, или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкилокси, C₁₋₄ галоалкил, C₁₋₄ галоалкокси, C₃₋₆ циклоалкил, CN, NO₂ или OH;

R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 R^f, CF₃, C₃₋₁₀ циклоалкил, замещенный 0-1 R^f, (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^d,

или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^d;

R^a и R^{al} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, C₁₋₆ галоалкил, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-3 R^a, C₂₋₆ алкинил, замещенный 0-3 R^a, -(CH₂)_r-3-14-членный карбоцикл или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f,

R^b представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^d, C₁₋₆ галоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или -(CH₂)_i-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f, или (CH₂)_i-фенил, замещенный 0-3 R^d;

R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, (CH₂)₁₋₃-C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-3 R^f, или (CH₂)₁₋₃-фенил, замещенный 0-3 R^f,

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C₁₋₆ алкил или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f,

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или (CH₂)₁-фенил, замещенный 0-3 R^f,

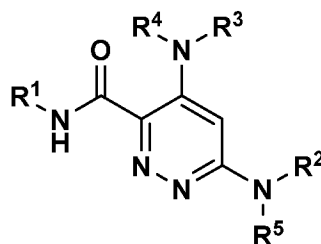
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH₂, OH, C₃₋₆ циклоалкил, CF₃, O(C₁₋₆ алкил) или -(CH₂)_n-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

p имеет значения 0, 1 или 2;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1 Формулы II



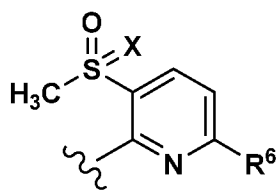
II

где

R^1 представляет собой H, CD_3 или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой $-C(O)R^{2a}$ или C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_{r-3-14}$ -членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенных 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_{r-3-14}$ -членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_{r-5-7}$ -членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-2 R^a ;



R^3 представляет собой ;

X отсутствует или представляет собой O или NH;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_{r-5-7}$ -членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} галоалкокси, C_{3-6} циклоалкил, CN, NO_2 или OH;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_{r-5-7}$ -членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{a1} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_{r-3-14}$ -членный карбоцикл или $-(CH_2)_{r-5-7}$ -членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f ;

R^b представляет собой водород, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^d , C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d , или $-(CH_2)_{r-5-7}$ -членный гетероцикл, содержащий 1-4

гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f, или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^d;

R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, (CH₂)_r-C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-3 R^f, или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C₁₋₆ алкил или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

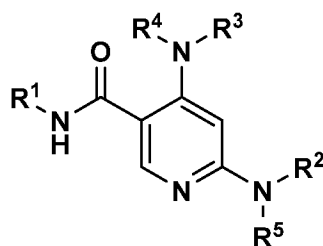
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH₂, OH, C₃₋₆ циклоалкил, CF₃, O(C₁₋₆ алкил) или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

p имеет значения 0, 1 или 2;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 Формулы III



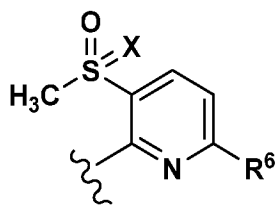
III

где

R¹ представляет собой H, CD₃ или C₁₋₃ алкил;

R² представляет собой -C(O)R^{2a} или C₁₋₆ алкил, -(CH₂)_r-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a}, или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенных 0-4 R^{2a};

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, (CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^a, C₁₋₆ галоалкил, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-3 R^a, -(CH₂)_r-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a, или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-2 R^a;



R^3 представляет собой ;

X отсутствует или представляет собой O или NH;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_t$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} галоалкокси, C_{3-6} циклоалкил, CN, NO₂ или OH;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF₃, C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_t$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_t$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{a1} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, $-(CH_2)_tOR^b$, $-(CH_2)_tSR^b$, $-(CH_2)_tC(O)R^b$, $-(CH_2)_tC(O)OR^b$, $-(CH_2)_tOC(O)R^b$, $-(CH_2)_tNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_tC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_tNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_tNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $NR^bS(O)_pR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_t$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_t$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f ;

R^b представляет собой водород, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^d , C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d , или $-(CH_2)_t$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f , или $(CH_2)_t$ -фенил, замещенный 0-3 R^d ;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , $(CH_2)_t$ - C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^f , или $(CH_2)_t$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, $-OR^c$, $-(CH_2)_tC(O)R^c$, $-NR^cR^c$, $-NR^cC(O)OR^c$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_t$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_t$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

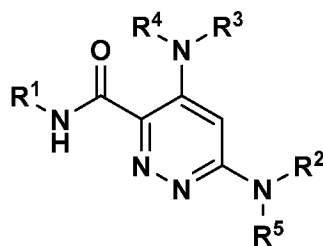
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , $O(C_{1-6}$ алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

r имеет значения 0, 1 или 2;

g имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 2 Формулы



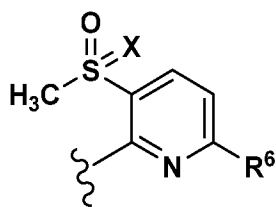
II

где

R^1 представляет собой H, CD_3 или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой $-C(O)R^{2a}$ или C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенных 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-2 R^a ;



R^3 представляет собой ;

X представляет собой O;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкилокси, C₁₋₄ галоалкил, C₁₋₄ галоалкокси, C₃₋₆ циклоалкил, CN, NO₂ или OH;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_i$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_i$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{al} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_rS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_rS(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f ;

R^b представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^d, C₁₋₆ галоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или -(CH₂)₁₋₅-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f, или (CH₂)₁-фенил, замещенный 0-3 R^d,

R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, (CH₂)_r-C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-3 R^f, или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_tC(O)R^e$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^e$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_t$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или (CH₂)₁-фенил, замещенный 0-3 R^f;

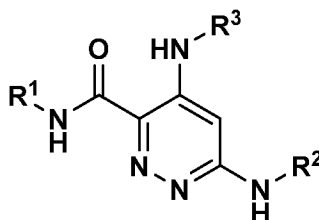
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH₂, OH, C₃₋₆ циклоалкил, CF₃, O(C₁₋₆ алкил) или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

r имеет значения 0, 1 или 2;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 4 Формулы

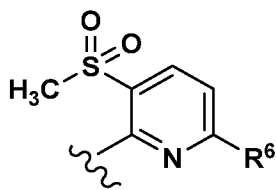


где

R^1 представляет собой H, CD_3 или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой $-C(O)R^{2a}$ или C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, каждая группа замещена 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-2 R^a ;



R^3 представляет собой ;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} галоалкокси, C_{3-6} циклоалкил, CN, NO_2 или OH;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{a1} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f ;

R^b представляет собой водород, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^d , C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d ;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , $(CH_2)_r$ - C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^f , или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^e$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^e$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

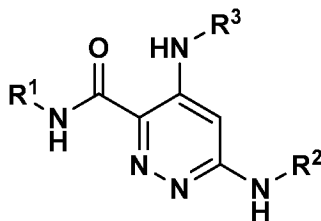
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , $O(C_{1-6}$ алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

r имеет значения 0, 1 или 2;

g имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 5 Формулы



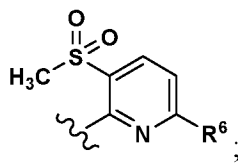
где

R^1 представляет собой H, CD_3 или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой $-C(O)R^{2a}$ или C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, каждая группа замещена 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a ,

или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-2 R^a;



R³ представляет собой

R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкилокси или C₃₋₆ циклоалкил;

R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 R^f, CF₃, C₃₋₁₀ циклоалкил, замещенный 0-1 R^f, (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^d, или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^d;

R^a и R^{al} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, C₁₋₆ галоалкил, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-3 R^a, C₂₋₆ алкинил, замещенный 0-3 R^a, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f;

R^b представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^d, C₁₋₆ галоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f, или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^d;

R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, (CH₂)_r-C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-3 R^f, или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C₁₋₆ алкил или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

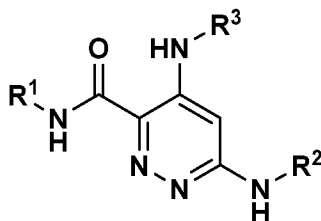
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH₂, OH, C₃₋₆ циклоалкил, CF₃, O(C₁₋₆ алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

r имеет значения 0, 1 или 2;

г имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 6 Формулы

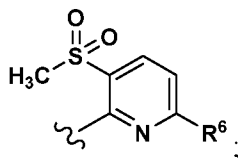


где

R¹ представляет собой H, CD₃ или C₁₋₃ алкил;

R^2 представляет собой $-C(O)R^{2a}$;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF₃, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-2 R^a, C₁₋₆ галоалкил, C₁₋₆ алкокси, замещенный 0-2 R^a, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-2 R^a, или C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-2 R^a;



R^3 представляет собой 

R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкилокси или C₃₋₆ циклоалкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_i$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_i$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{al} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $NR^bS(O)_pR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f ;

R^b представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^d, C₁₋₆ галоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или -(CH₂)₁₋₅-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f, или (CH₂)₁-фенил, замещенный 0-3 R^d.

R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, (CH₂)₁₋₆ циклоалкил, замещенный 0-3 R^f, или (CH₂)₁₋₆-фенил, замещенный 0-3 R^f,

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

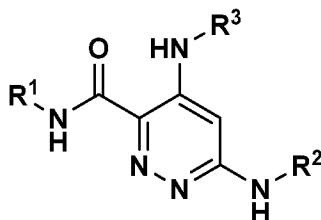
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , $O(C_{1-6}$ алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

r имеет значения 0, 1 или 2;

g имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 6 Формулы

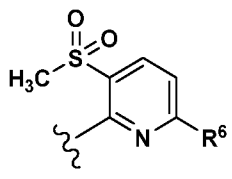


где

R^1 представляет собой H, CD_3 или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, пиразол, триазол, изоксазол, изотиазол или хинолин, каждая группа замещена 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-2 R^a ;



R^3 представляет собой

R^6 представляет собой водород, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилокси или C_{3-6} циклоалкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d ,

или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^d;

R^a и R^{al} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_rS(O)R^c$, $-(CH_2)_rS(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенных 0-3 R^f ;

R^b представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^d, C₁₋₆ галоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или -(CH₂)_i-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f, или (CH₂)_i-фенил, замещенный 0-3 R^d,

R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, (CH₂)₁₋₆ циклоалкил, замещенный 0-3 R^f, или (CH₂)₁₋₆-фенил, замещенный 0-3 R^f,

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_tC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C₁₋₆ алкил или (CH₂)_t-фенил, замещенный 0-3 R^f,

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или (CH₂)_n-фенил, замещенный 0-3 R^f,

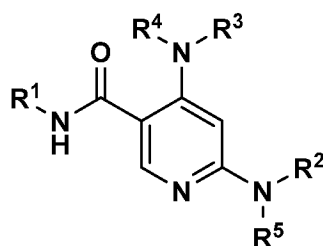
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH₂, OH, C₃₋₆ циклоалкил, CF₃, O(C₁₋₆ алкил) или -(CH₂)₁₋₅-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_n;

r имеет значения 0, 1 или 2;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п. 3 Формулы



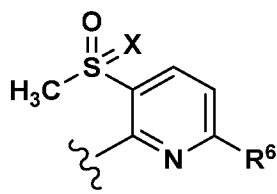
III

где

R^1 представляет собой H, CD_3 или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой $-C(O)R^{2a}$ или C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_{r-3-14}$ -членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, каждая группа замещена 0-4 R^{2a} ;

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_{r-3-14}$ -членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_{r-5-7}$ -членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-2 R^a ;



R^3 представляет собой

X представляет собой O;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_{r-5-7}$ -членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, $-OC_{1-4}$ галоалкил, OC_{1-4} алкил, CN, NO_2 или OH;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_{r-5-7}$ -членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{a1} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_{r-3-14}$ -членный карбоцикл или $-(CH_2)_{r-5-7}$ -членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f ;

R^b представляет собой водород, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^d , C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d , или $-(CH_2)_{r-5-7}$ -членный гетероцикл, содержащий 1-4

гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f, или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^d;

R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, (CH₂)_r-C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-3 R^f, или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C₁₋₆ алкил или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^e в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f;

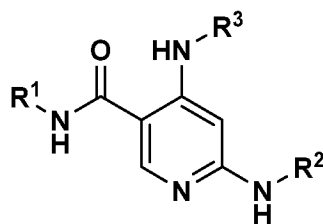
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH₂, OH, C₃₋₆ циклоалкил, CF₃, O(C₁₋₆ алкил) или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

p имеет значения 0, 1 или 2;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 9 Формулы

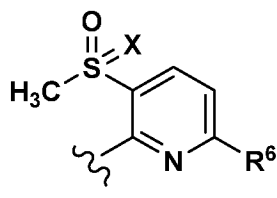


где

R¹ представляет собой H, CD₃ или C₁₋₃ алкил;

R² представляет собой -C(O)R^{2a} или C₁₋₆ алкил, -(CH₂)_r-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a}, или 5-14-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, каждая группа замещена 0-4 R^{2a};

R^{2a} в каждом случае независимо представляет собой водород, OH, галоген, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, (CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^a, C₁₋₆ галоалкил, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-3 R^a, -(CH₂)_r-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a, или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-2 R^a;



$\mathbb{R}^3$ представляет собой

Х представляет собой 0;

R⁶ представляет собой водород, галоген, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкилокси или C₃₋₆ циклоалкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^d ;

R^a и R^{al} в каждом случае независимо представляют собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, C₁₋₆ галоалкил, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-3 R^a, C₂₋₆ алкинил, замещенный 0-3 R^a, -(CH₂)_r-3-14-членный карбоцикл или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f;

R^b представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^d, C₁₋₆ галоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или -(CH₂)₁₋₅-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, замещенных 0-3 R^f, или (CH₂)₁-фенил, замещенный 0-3 R^d,

R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^f, (CH₂)₁₋₆ циклоалкил, замещенный 0-3 R^f, или (CH₂)₁₋₆-фенил, замещенный 0-3 R^f,

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C₁₋₆ алкил или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^f.

R^e в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и (CH₂)_r-фенила, замещенного 0-3 R^f;

R^f независимо в каждом случае представляет собой водород, галоген, CN, NH₂, OH, C₃₋₆ циклоалкил, CF₃, O(C₁₋₆ алкил) или -(CH₂)₁₋₅-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_n;

p имеет значения 0, 1 или 2;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение, которое представляет собой:

6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(5-фторпиридин-2-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-[(6-метоксипиридазин-3-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-циклопропил-2-метилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-циклопропилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-циклопропилпиридазин-3-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино} пиридин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-{[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]амино} пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-[(2-метоксипиримидин-4-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[5-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[5-(2-аминопропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил]амино} пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-{[6-(²H₃)метоксипиридазин-3-ил]амино}-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(5-цианопиридин-2-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридин-3-карбоксамид;

метил N-2-[6-({5-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-[($^2\text{H}_3$)метилкарбамоил]пиридазин-3-ил}амино)пиридин-3-ил]пропан-2-ил} карбамат;

6-{[5-(1-цианоциклопропил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-{[5-(морфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино} пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(5-циклопропилпиразин-2-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[(6-метилпиридазин-3-ил)амино]пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино} пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[5-метилпиразин-2-ил]амино]пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-{[4-(метоксиметил)пиридин-2-ил]амино}-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2,6-диметилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[6-(2,6-дифторфенил)пиридазин-3-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридин-3-карбоксамид;

6-[(1S,2R)-2-фторциклопропанамидо]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(1S,2S)-2-фторциклопропанамидо]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[(1R,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-{спиро[2.2]пентан-1-амидо} пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[(1R,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-циклопропилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-циклопропил-2-метилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридин-3-карбоксамид;

6-{[5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонил-6-метилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-{[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]амино}пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[(1S)-спиро[2.2]пентан-1-амидо]пиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-[(1R)-спиро[2.2]пентан-1-амидо]пиридазин-3-карбоксамид;

6-{[4-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонил-6-метилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонил-6-метилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридин-3-карбоксамид;

6-{[4-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонил-6-метоксипиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[6-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-{[5-(метоксиметил)пиридин-2-ил]амино}-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-6-({[5-($^2\text{H}_3$)метоксиметил]пиридин-2-ил}амино)-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[6-(дифторметокси)пиридазин-3-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метил-6-{[6-(пропан-2-ил)пиридазин-3-ил]амино}пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(6-трет-бутилпиридазин-3-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-($^2\text{H}_3$)метилпиридазин-3-карбоксамид;

6-{[6-(дифторметил)пиридазин-3-ил]амино}-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;
 4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-[(1S,2S)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид; или
 6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонил-6-метилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;
 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 11, которое представляет собой:

6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;
 6-[(6-циклопропил-2-метилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;
 6-[(6-циклопропилпиримидин-4-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;
 6-[(6-циклопропилпиридазин-3-ил)амино]-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;
 6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридин-3-карбоксамид;
 4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-[(1R,2R)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид;
 4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-{спиро[2.2]пентан-1-амидо}пиридазин-3-карбоксамид;
 4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-[(1S,2S)-2-метилциклопропанамидо]пиридазин-3-карбоксамид;
 6-циклопропанамидо-4-[(3-метансульфонил-6-метилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;
 4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-{[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]амино}пиридазин-3-карбоксамид;
 4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-[(1S)-спиро[2.2]пентан-1-амидо]пиридазин-3-карбоксамид;
 4-[(3-метансульфонилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метил-6-[(1R)-спиро[2.2]пентан-1-амидо]пиридазин-3-карбоксамид; или

6-{[4-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-[(3-метансульфонил-6-метилпиридин-2-ил)амино]-N-(²H₃)метилпиридазин-3-карбоксамид;
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

14. Способ лечения заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1, где заболевание представляет собой воспалительное или аутоиммунное заболевание.

15. Способ по п. 14, где воспалительное или аутоиммунное заболевание представляет собой рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, системную красную волчанку, псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона, синдром Шегрена или склеродермию.