

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037978

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.18

(21) Номер заявки
201991835

(22) Дата подачи заявки
2018.02.02

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 237/04 (2006.01)
C07D 237/24 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) 2-ГЕТЕРОАРИЛ-3-ОКСО-2,3-ДИГИДРОПИРИДАЗИН-4-КАРБОКСАМИДЫ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ

(31) 17155406.6; 17202882.1

(32) 2017.02.09; 2017.11.21

(33) EP

(43) 2020.02.29

(86) PCT/EP2018/052627

(87) WO 2018/146010 2018.08.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ;
БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

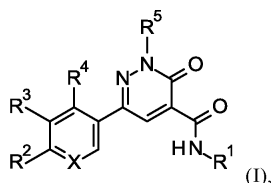
(72) Изобретатель:
Гутхер Илона, Рён Ульрике, Шмес
Норберт, Цорн Людвиг, Рёзе Ларс,

Бадер Беньямин, Кобер Кристина,
Карретеро Рафаэль, Штёккигт
Детлеф, Ирльбахер Хорст, Платтен
Михаэль (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(56) WO-A2-2008080056
EP-A1-1130015
WO-A1-2017202816

(57) Изобретение охватывает 2-гетероарил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамидные соединения общей формулы (I)



в которой X, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено в изобретении, способы получения указанных соединений, промежуточные соединения, пригодные для получения указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для производства фармацевтических композиций для лечения или профилактики заболеваний, в частности злокачественного новообразования или состояний с disregulated immunological responses или других нарушений, связанных с aberrant AHR signaling, в виде единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

037978 B1

037978 B1

Изобретение охватывает 2-гетероарил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамидные соединения общей формулы (I), как описано и определено в данной заявке, способы получения указанных соединений, промежуточные соединения, пригодные для получения указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для производства фармацевтических композиций для лечения или профилактики заболеваний, в частности злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, в виде единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

Предпосылки создания изобретения

AHR (арил-углеводородный рецептор) представляет собой лиганд-активируемый фактор транскрипции, принадлежащий к основному семейству helix-loop-helix/Per-Arnt-Sim (bHLH/PAS), и присутствует в цитозоле. После связывания лиганда AHR транслоцируется в ядро, где он гетеродимеризуется с ARNT (AHR ядерный транслокатор), после чего он взаимодействует с DRE (элементы ответа на диоксин) AHR-чувствительных генов с регуляцией их транскрипции. AHR является самым известным рецептором, отвечающим за связывание с токсинами окружающей среды и индукцию метаболического механизма, как, например, ферментов цитохром P 450 (например, CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1), необходимого для их элиминации (Reyes и др., Science, 1992, 256(5060): 1193-5). Активация AHR ксенобиотиками продемонстрировала его роль в многочисленных клеточных процессах, таких как эмбриогенез, онкогенез и воспаление.

AHR экспрессируется во многих клетках иммунной системы, включая дендритные клетки (DC), макрофаги, Т-клетки и NK-клетки, и играет важную роль в иммунорегуляции (Nguyen и др., Front Immunol., 2014, 5:551). Классические экзогенные лиганды AHR, например TCDD и 3-метилхолантрен, как известно, индуцируют глубокую иммуносупрессию, промотируют карциногенез и индуцируют рост опухоли (Gramatzki и др., Oncogene, 2009, 28(28): 2593-605; Bui и др., Oncogene, 2009, 28(41): 3642-51; Esser и др., Trends Immunol., 2009, 30:447-454). В контексте иммуносупрессии активация AHR промотирует генерацию регуляторных Т-клеток, ингибирует дифференциацию Th1 и Th17, прямо и опосредованно, и уменьшает активацию и созревание DC (Wang и др., Clin. Exp. Immunol., 2014, 177(2): 521-30; Mezrich и др., J. Immunol., 2010, 185(6): 3190-8; Wei и др., Lab Invest., 2014, 94(5): 528-35; Nguyen и др., PNAS, 2010, 107(46): 19961-6). Активация AHR модулирует врожденный иммунный ответ и, как было показано, конститутивная экспрессия AHR негативно регулирует ответ интерферона типа-I на вирусную инфекцию (Yamada и др., Nat. Immunol., 2016). Кроме того, у мышей с конститутивно активным AHR спонтанно развиваются опухоли (Andersson и др., PNAS, 2002, 99(15): 9990-5).

В дополнение к ксенобиотикам AHR может также связывать метаболические продукты разложения триптофана. Метаболиты триптофана, такие как кинуренин и кинуреновая кислота, являются эндогенными лигандами AHR, которые активируют AHR в физиологических условиях (DiNatale и др., Toxicol. Sci., 2010, 115(1): 89-97; Mezrich и др., J. Immunol., 2010, 185(6): 3190-8; Opitz и др., Nature, 2011, 478(7368): 197-203). Другие эндогенные лиганды, как известно, также связывают AHR, хотя их физиологические роли в настоящее время неизвестны (Nguyen & Bradfield, Chem. Res. Toxicol., 2008, 21(1): 102-116).

Иммуносупрессивные свойства кинуренина и пути разложения триптофана хорошо описаны и установлена их связь с иммуносупрессией, связанной со злокачественными новообразованиями. Ферменты индоламин-2,3-диоксигеназы 1 и 2 (IDO1/IDO2), а также триптофан-2,3-диоксигеназа 2 (TDO2) отвечают за катализ первой и ограничивающей скорость стадии метаболизма триптофана. IDO1/2-опосредованное разложение триптофана в опухолях и дренирующих опухоль лимфатических узлах снижает противоопухолевые иммунные ответы, и ингибирование IDO может подавлять образование опухолей в животных моделях (Uyttenhove и др., Nat. Med., 2003, 9(10): 1269-74; Liu и др., Blood, 2005, 115 (17): 3520-30; Muller и др., Nat. Med., 11(3): 312-9; Metz, Cancer Res., 2007, 67(15): 7082-7).

TDO2 также сильно экспрессируется при злокачественном новообразовании и может вести к пролиферированию иммуносупрессивного кинуренина. При глиоме процесс активации AHR кинуренином, расположенный ниже TDO-опосредованного разложения триптофана, усиливает рост опухоли в результате ингибирования противоопухолевых иммунных ответов, а также непосредственно промотирует выживание и подвижность опухолевых клеток (Opitz и др., Nature, 2011, 478(7368): 197-203). Следовательно, лиганды AHR, генерируемые опухолевыми клетками, действуют на опухолевые клетки и лимфоциты как аутокринным, так и паракринным образом, соответственно, стимулируя рост опухоли.

Настоящее изобретение охватывает 2-гетероарил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамидные соединения общей формулы (I), которые ингибируют AHR.

Существующий уровень техники

WO 2010/059401 относится к соединениям и композициям для увеличения числа CD34+ клеток для трансплантации. В частности, WO 2010/059401 относится среди прочего к гетероциклическим соединениям, способным понижаяюще регулировать активность и/или экспрессию AHR.

WO 2012/015914 относится к композициям и способам для модуляции AHR активности. В частности, WO 2012/015914 относится среди прочего к гетероциклическим соединениям, которые модулируют AHR активность, для применения в терапевтических композициях.

WO 2007/058392 относится к новым гетероциклическим соединениям и их фармацевтическому

применению. В частности, WO 2007/058392 относится среди прочего к гетероциклическим соединениям, обладающим ингибирующей активностью в отношении инфицирования клеток вирусом гепатита С.

WO 2002/022587 относится к новым соединениям, демонстрирующим ингибирующую активность в отношении AMPA рецептора и/или каинатного рецептора. В частности, WO 2002/022587 относится среди прочего к пиридазиновым и триазиновым соединениям.

US 5418233 относится к гетеробиарильным производным, ингибирующим агрегацию клеток и клеточно-матриксные взаимодействия. В частности, US 5418233 относится к гетеробиарильным производным, которые являются антагонистами гистаминовых рецепторов.

WO 2015/143164 относится к антимикробным средствам и методам скрининга. В частности, WO 2015/143164 относится среди прочего к пиридазиновым соединениям в качестве антибиотиков.

WO 2009/142732 относится к замещенным пиридазиновым производным и их применению в качестве H_3 антагонистов/обратных агонистов.

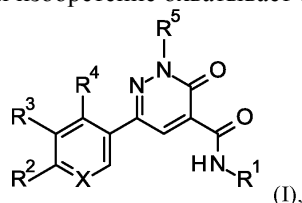
Однако существующий уровень техники не описывает 2-гетероарил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамидные соединения общей формулы (I) настоящего изобретения, как описано и определено в данной заявке.

Было обнаружено, и это составляет основу настоящего изобретения, что соединения настоящего изобретения обладают неожиданными и выгодными свойствами.

В частности, неожиданно было обнаружено, что соединения настоящего изобретения эффективно ингибируют AHR, в отношении чего приведены данные в биологическом экспериментальном разделе, и, следовательно, могут применяться для лечения или профилактики злокачественного новообразования или других состояний, когда экзогенные и эндогенные лиганды AHR индуцируют дисрегулируемые иммунные ответы, неконтролируемый рост клеток, пролиферацию и/или выживание опухолевых клеток, иммуносупрессию в контексте злокачественного новообразования, неадекватные клеточные иммунные ответы или неадекватные клеточные воспалительные ответы, или заболеваний, которые сопровождаются неконтролируемым ростом клеток, пролиферацией и/или выживанием опухолевых клеток, иммуносупрессией в контексте злокачественного новообразования, неадекватными клеточными иммунными ответами или неадекватными клеточными воспалительными ответами, в частности, где неконтролируемый рост клеток, пролиферация и/или выживание опухолевых клеток, иммуносупрессия в контексте злокачественного новообразования, неадекватные клеточные иммунные ответы или неадекватные клеточные воспалительные ответы опосредуются AHR, например, таких как опухоли жидких тканей и солидные опухоли, и/или их метастазы, например опухоли головы и шеи, включая опухоли головного мозга и метастазы в головном мозге, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легкого, желудочно-кишечные опухоли, включая опухоли ободочной кишки, колоректальные опухоли и опухоли поджелудочной железы, опухоли печени, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почки, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы и/или их метастазы.

Описание изобретения

В соответствии с первым аспектом изобретение охватывает соединения общей формулы (I)



в которой R^1 представляет собой C_2 - C_6 -гидроксиалкил, где указанные C_2 - C_6 -гидроксиалкильные группы необязательно замещены один раз циано, $-COOR^{10}$, $-CONR^{11}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкокси или C_3 - C_6 -циклоалкилом и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно один раз C_1 - C_3 -алкилом и/или 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно один раз C_1 - C_3 -алкилом и/или 1-3 раза галогеном, или

$(C_3$ - C_6 -циклоалкил) $_2$ - C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно один раз C_1 - C_3 -алкилом и/или 1-3 раза галогеном, или

4-6-членный гетероциклоалкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно один раз C_1 - C_3 -алкилом и/или 1-3 раза галогеном;

R^2 представляет собой хлор, циано, диметиламино, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, дифторметокси или трифторметокси;

R^3 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

R^4 представляет собой водород или фтор;

R^5 представляет собой моноциклический гетероарил, который необязательно замещен 1-3 раза, независимо друг от друга, R^6 ;

R^6 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_4 -алкокси, галоген или циано;

X представляет собой CN или N ;

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород или C_1 - C_3 -алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O , S , NH , NR^a , где R^a представляет собой C_1 - C_4 -алкильную группу;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

Кроме того, изобретение охватывает их применение в комбинации с другими противораковыми медикаментами, такими как иммунотерапевтические средства, противораковые средства направленного действия или химиотерапевтические средства.

Определения.

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменены на заместители, выбранные из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома при существующих обстоятельствах не превышена. Допустимы комбинации заместителей и/или переменных.

Термин "необязательно замещенный" означает, что число заместителей может быть равно нулю или отличаться от него. Если не указано иное, возможно, чтобы необязательно замещенные группы были замещены таким числом необязательных заместителей, которое может быть размещено путем замены каждого атома водорода на заместитель, не являющийся водородом, на любом доступном атоме углерода. Обычно число необязательных заместителей, когда они присутствуют, может быть равным 1, 2 или 3.

Термин "содержащий", при использовании в описании, включает "состоящий из".

Если в рамках настоящей заявки в какой-либо части указано "как упомянуто в настоящей заявке", это означает, что указанное может быть упомянуто в любом месте в данной заявке.

Термины, упомянутые в настоящем тексте, имеют следующие значения.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод, в частности атом фтора, хлора или брома.

Термин " C_1 - C_6 -алкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, втор-бутильную, изобутильную, трет-бутильную, пентильную, изопентильную, 2-метилбутильную, 1-метилбутильную, 1-этилпропильную, 1,2-диметилпропильную, нео-пентильную, 1,1-диметилпропильную, гексильную, 1-метилпентильную, 2-метилпентильную, 3-метилпентильную, 4-метилпентильную, 1-этилбутильную, 2-этилбутильную, 1,1-диметилбутильную, 2,2-диметилбутильную, 3,3-диметилбутильную, 2,3-диметилбутильную, 1,2-диметилбутильную или 1,3-диметилбутильную группу или ее изомер. В частности, указанная группа содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода (" C_1 - C_4 -алкил"), как, например, метильная, этильная, пропильная, изопропильная, бутильная, втор-бутильная, изобутильная или трет-бутильная группа, в особенности 1, 2 или 3 атома углерода (" C_1 - C_3 -алкил"), как, например, метильная, этильная, н-пропильная или изопропильная группа.

Термин " C_1 - C_6 -галогеналкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин " C_1 - C_6 -алкил" имеет значение, указанное выше, и где один или несколько атомов водорода заменены, одинаково или различно, на атом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанной C_1 - C_6 -галогеналкильной группой является, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропил или 1,3-дифторпропан-2-ил. В частности, указанная группа содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода (" C_1 - C_4 -галогеналкил"), в особенности 1, 2 или 3 атома углерода (" C_1 - C_3 -галогеналкил"), например фторметильная, дифторметильная или трифторметильная группа.

Термин " C_2 - C_6 -гидроксикал" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин " C_2 - C_6 -алкил" имеет значение, указанное выше, и где 1 или 2 атома водорода заменены на гидроксигруппу, например 1-гидроксиэтильную, 2-гидроксиэтильную, 1,2-дигидроксиэтильную, 3-гидроксипропильную, 2-гидроксипропильную, 1-гидроксипропильную, 1-гидроксипропан-2-ильную, 2-гидроксипропан-2-ильную, 2,3-дигидроксипропильную, 1,3-дигидроксипропан-2-ильную, 3-гидрокси-2-метилпропильную, 2-гидрокси-2-метилпропильную, 1-гидрокси-2-метилпропильную группу.

Термин " C_1 - C_4 -алкокси" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную группу формулы $(C_1-C_4-алкил)-O-$, которая означает метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, изобутокси или трет-бутокси.

Термин " C_3 - C_6 -циклоалкил" означает насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода (" C_3 - C_6 -циклоалкил"). Указанная C_3 - C_6 -циклоалкильная группа представляет собой моноциклическое углеводородное кольцо, например циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин " C_2 - C_7 -алкилен" означает линейную или разветвленную, насыщенную, двухвалентную углеводородную группу, где термин " C_2 - C_7 -алкил" имеет значение, указанное выше, и где 2 атома водорода из различных атомов углерода удаляют с образованием бирадикальной группы.

Термин "4-6-членный гетероциклоалкил" означает моноциклический, насыщенный гетероцикл с суммарно 4, 5 или 6 кольцевыми атомами, который содержит один или два одинаковых или различных кольцевых гетероатома из ряда N и O, причем указанная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота.

Указанная гетероциклоалкильная группа, без ограничения перечисленными, может быть 4-членным кольцом, например, таким как азетидинил или оксетанил; или 5-членным кольцом, например, таким как тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, 1,2-оксазолидинил или 1,3-оксазолидинил; или 6-членным кольцом, например, таким как тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил или 1,2-оксазинанил.

В частности, "4-6-членный гетероциклоалкил" означает 4-6-членный гетероциклоалкил, как определено выше, содержащий один кольцевой атом кислорода и необязательно один дополнительный кольцевой гетероатом из ряда: N, O. В особенности, "5- или 6-членный гетероциклоалкил" означает моноциклический, насыщенный гетероцикл с суммарно 5 или 6 кольцевыми атомами, содержащий один кольцевой атом кислорода.

Термин "моноциклический гетероарил" означает одновалентное, ароматическое кольцо, которое содержит 5 или 6 кольцевых атомов ("5- или 6-членная гетероарильная" группа), и которое при этом содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом и необязательно один или два дополнительных кольцевых гетероатома из ряда: N, O и/или S, и которое присоединено через кольцевой атом углерода или необязательно через кольцевой атом азота (если позволяет валентность).

Указанная гетероарильная группа может быть 5-членной гетероарильной группой, такой как, например, тиенил, фуранил, пирролил, оксазол, тиазол, имидазол, пиразол, изоксазол, изотиазол, оксадиазол, триазол, тиадиазол или тетразол; или 6-членной гетероарильной группой, такой как, например, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил.

В общем, и если не указано иное, гетероарильные или гетероариленовые группы включают все возможные их изомерные формы, например таутомеры и позиционные изомеры относительно места присоединения к остальной части молекулы. Таким образом, для целей отдельных иллюстративных неограничивающих примеров, термин пиридинил включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин тиенил включает тиен-2-ил и тиен-3-ил.

В случаях, когда в настоящей заявке используется форма множественного числа для слова соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и т.п., то это также подразумевает одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или т.п.

Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевают соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси, и приготовление из него эффективного терапевтического средства.

Соединения настоящего изобретения необязательно содержат один или несколько асимметричных центров в зависимости от местоположения и природы различных желаемых заместителей. Возможно, чтобы один или несколько асимметричных атомов углерода присутствовали в (R)- или (S)-конфигурации, что может привести к рацемическим смесям в случае одного асимметричного центра и диастереомерным смесям в случае нескольких асимметричных центров. В некоторых случаях возможно, чтобы асимметрия также присутствовала из-за ограниченного вращения вокруг данной связи, например центральной связи, прилегающей к двум замещенным ароматическим кольцам оговоренных соединений.

Предпочтительными соединениями являются те, которые продуцируют более желательную биологическую активность. Отделенные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры или рацемические или диастереомерные смеси соединений настоящего изобретения также включены в рамки настоящего изобретения. Очистку и разделение таких веществ можно выполнить с помощью стандартных методов, известных в данной области техники.

Предпочтительными изомерами являются те, которые продуцируют более желательную биологическую активность. Эти отделенные, чистые или частично очищенные изомеры или рацемические смеси соединений данного изобретения также включены в рамки настоящего изобретения. Очистку и разделение таких веществ можно выполнить с помощью стандартных методов, известных в данной области техники.

Оптические изомеры можно получить путем разделения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуилвинная и камфорсульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров можно разделить на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью методов, известных в данной области, например, посредством хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождают из разделенных диастереомерных солей. Иной способ разделения оптических изомеров

включает использование хиральной хроматографии (например, ВЭЖХ колонок, в которых используется хиральная фаза), с обычной дериватизацией, оптимально выбранной для максимального разделения энантиомеров, или без нее. Подходящие ВЭЖХ колонки, в которых используется хиральная фаза, являются коммерчески доступными, как, например, колонки, которые производит фирма Daicel, например Chiracel OD и Chiracel OJ, среди многих других, обычно выбираемых. Также пригодны методы ферментативного разделения, с дериватизацией или без нее. Оптически активные соединения изобретения также можно получить с помощью хирального синтеза, используя оптически активные исходные вещества.

С целью разграничить друг от друга различные типы изомеров дается ссылка на правила IUPAC, раздел E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных стереоизомеров, или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, например (R)- или (S)-изомеров, в любом соотношении. Выделение отдельного стереоизомера, например отдельного энантиомера или отдельного диастереомера, соединения настоящего изобретения достигают с помощью любого подходящего метода уровня техники, такого как, например, хроматография, в особенности, хиральная хроматография.

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются тем, что по меньшей мере один атом азота соединений настоящего изобретения окислен. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также охватывает пригодные формы соединений настоящего изобретения, такие как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли, и/или продукты совместного осаждения.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде гидрата, или в виде сольвата, где соединения настоящего изобретения содержат полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Возможно, чтобы количество полярных растворителей, в частности воды, находилось в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, например гидратов, возможны геми- (полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

Кроме того, возможно, чтобы соединения настоящего изобретения существовали в свободной форме, например в виде свободного основания или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или существовали в форме соли. Указанная соль может быть любой солью, либо органической, либо неорганической солью присоединения, в частности любой фармацевтически приемлемой органической или неорганической солью присоединения, которая обычно используется в фармацевтическом деле, или которую применяют, например, для выделения или очистки соединений настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли присоединения неорганической или органической кислоты к соединению настоящего изобретения. Например, см. S.M. Berge и др. "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений настоящего изобретения может представлять собой, например, соль присоединения кислоты к соединению настоящего изобретения, несущему атом азота, например, в цепи или в кольце, который является достаточно основным, такую как соль присоединения с неорганической кислотой, или "минеральной кислотой", такой как, например, соляная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, сульфаминовая, бисерная, фосфорная или азотная кислота, или с органической кислотой, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenzoил)бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, 3-фенилпропионовая, пивалиновая, 2-гидроксиэтансульфоная, итаконовая, трифторметансульфоная, додецилсерная, этансульфоная, бензолсульфоная, пара-толуолсульфоная, метансульфоная, 2-нафталинсульфоная, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоная кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая или тиоциановая кислота.

Кроме того, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения, которое является в достаточной мере кислым, представляет собой соль щелочного металла, например соль натрия или калия, соль щелочно-земельного металла, например соль кальция, магния или стронция, или соль алюминия или цинка, или соль аммония, производную из аммиака или из органического первичного, вторичного или третичного амина, содержащего от 1 до 20 атомов углерода, такого как этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, трис(гидроксиметил)аминометан, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, 1,2-этилендиамин, N-метилпиперидин, N-метилглюкамин, N,N-диметилглюкамин, N-этилглюкамин, 1,6-гександиамин, глюкозамин, саркозин, сериол, 2-амино-1,3-пропандиол, 3-амино-1,2-пропандиол, 4-амино-1,2,3-бутантриол, или соль чет-

вертичного иона аммония, содержащего от 1 до 20 атомов углерода, такого как тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(н-пропил)аммоний, тетра(н-бутил)аммоний, N-бензил-N,N,N-триметиламмоний, холин или бензалконий.

Специалисты в данной области техники также признают, что соли присоединения кислот к заявленным соединениям можно получить по реакции соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных способов. Альтернативно, соли щелочных и щелочно-земельных металлов с кислыми соединениями настоящего изобретения получают по реакции соединений изобретения с подходящим основанием с помощью множества известных способов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений настоящего изобретения в виде отдельных солей или в виде любой смеси указанных солей в любом соотношении.

В настоящем тексте, в частности в экспериментальном разделе, в случае описания синтеза промежуточных соединений и соединений - примеров настоящего изобретения, когда соединение упоминается в форме соли с соответствующим(ей) основанием или кислотой, точный стехиометрический состав указанной формы соли, полученной с помощью соответствующего способа получения и/или очистки, в большинстве случаев не раскрыт, т.е. является неизвестным.

Если не указано иное, суффиксы (или приставки) в химических названиях или структурных формулах, относящихся к солям, такие как, например, "гидрохлорид", "трифторацетат", "натриевая соль", или " $x \text{ HCl}$ ", " $x \text{ CF}_3\text{COOH}$ ", " $x \text{ Na}^+$ ", означают форму соли, стехиометрия которой не установлена.

Это аналогично применяется к случаям, в которых промежуточные соединения синтеза или соединения - примеры или их соли были получены с помощью описанных способов получения и/или очистки, в виде сольватов, таких как гидраты, с (если он определенного типа) неизвестным стехиометрическим составом.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы, соединений настоящего изобретения, либо в виде отдельного полиморфа, либо в виде смеси более чем одного полиморфа, в любом соотношении.

Более того, настоящее изобретение также включает пролекарства соединений в соответствии с изобретением. Термин "пролекарства" в данной заявке обозначает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, но превращаются (например, метаболически или гидролитически) в соединения в соответствии с изобретением во время их пребывания в организме.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические и полиморфные формы соединений настоящего изобретения, причем полиморфы существуют либо в виде отдельной полиморфной формы, либо в виде смеси нескольких полиморфов в любых концентрациях.

В соответствии со вторым вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^1 представляет собой C_2 - C_6 -гидроксикалkil, где указанные C_2 - C_6 -гидроксикалkilные группы необязательно замещены один раз циано, $-\text{COOR}^{10}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, C_1 - C_4 -алкокси или C_3 - C_6 -циклоалкилом и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно 1-3 раза галогеном, или

$(C_3$ - C_6 -циклоалкил) $_2$ - C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно 1-3 раза галогеном, или

4-6-членный гетероциклоалкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно 1-3 раза галогеном;

R^2 представляет собой хлор, циано, диметиламино, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, дифторметокси или трифторметокси;

R^3 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

R^4 представляет собой водород или фтор;

R^5 представляет собой моноциклический гетероарил, который необязательно замещен 1-3 раза, независимо друг от друга, R^6 ;

R^6 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_4 -алкокси, галоген или циано;

X представляет собой NH или N ;

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород или C_1 - C_3 -алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a , где R^a представляет собой C_1 - C_4 -алкильную группу;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с третьим вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охва-

тывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой C_2 - C_6 -гидроксиалкил, где указанные C_2 - C_6 -гидроксиалкильные группы обязательно замещены один раз циано, $-COOR^{10}$, $-CONR^{11}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкокси или C_3 - C_6 -циклоалкилом и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно один раз C_1 - C_3 -алкилом и/или 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно один раз C_1 - C_3 -алкилом и/или 1-3 раза галогеном, или

$(C_3$ - C_6 -циклоалкил) $_2$ - C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно один раз C_1 - C_3 -алкилом и/или 1-3 раза галогеном, или

4-6-членный гетероциклоалкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно один раз C_1 - C_3 -алкилом и/или 1-3 раза галогеном;

R^2 представляет собой хлор, циано, диметиламино, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, дифторметокси или трифторметокси;

R^3 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

R^4 представляет собой водород или фтор;

R^5 представляет собой моноциклический гетероарил, который необязательно замещен 1-3 раза, независимо друг от друга, R^6 ;

R^6 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_4 -алкокси, галоген или циано;

X представляет собой NH или N;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с четвертым вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^1 представляет собой C_2 - C_5 -гидроксиалкил, где указанные C_2 - C_5 -гидроксиалкильные группы обязательно замещены один раз циано, $-COOCH_3$, $-CONH_2$, метокси или циклопропил и необязательно 1-3 раза фтором, или

C_4 - C_6 -циклоалкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно один раз метилом и/или 1-2 раза фтором, или

C_3 - C_4 -циклоалкилметил, замещенный один раз гидрокси, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, замещенный один раз гидрокси, где указанный гетероциклоалкил содержит один атом кислорода;

R^2 представляет собой хлор, циано, диметиламино, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, дифторметокси или трифторметокси;

R^3 представляет собой водород или фтор;

R^4 представляет собой водород или фтор;

R^5 представляет собой моноциклический гетероарил, который необязательно замещен 1-3 раза, независимо друг от друга, R^6 ;

R^6 представляет собой метил, дифторметил, метокси, галоген или циано;

X представляет собой NH или N;

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород или C_1 - C_3 -алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a , где R^a представляет собой C_1 - C_4 -алкильную группу;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с пятым вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^1 представляет собой C_2 - C_5 -гидроксиалкил, где указанные C_2 - C_5 -гидроксиалкильные группы обязательно замещены один раз циано, $-COOCH_3$, $-CONH_2$, метокси или циклопропил и необязательно 1-3 раза фтором, или

C_4 - C_6 -циклоалкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно один раз метилом и/или 1-2 раза фтором, или

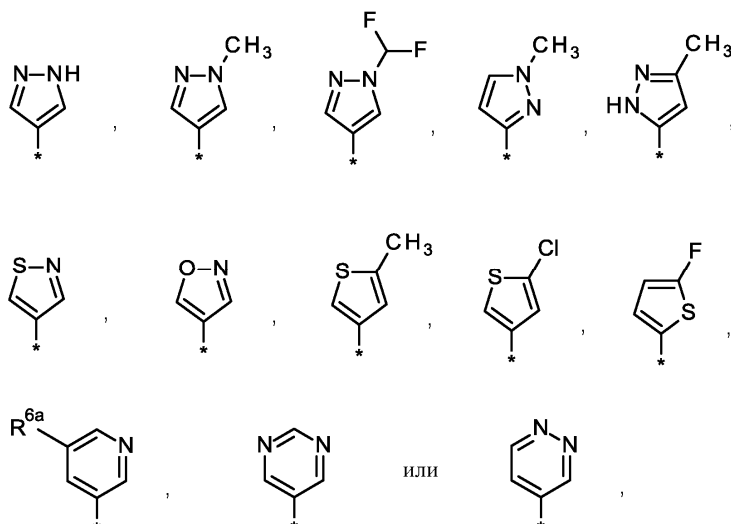
C_3 - C_4 -циклоалкилметил, замещенный один раз гидрокси, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, замещенный один раз гидрокси, где указанный гетероциклоалкил содержит один атом кислорода;

R^2 представляет собой хлор, диметиламино, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси или трифторметокси;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород или фтор;

R^5 представляет собой группу, выбранную из



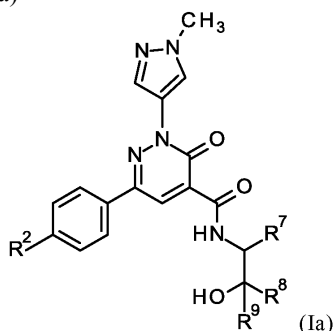
где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^{6a} представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

X представляет собой CH или N;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с шестым вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (Ia)



в которой R² представляет собой хлор, диметиламино, метил, фторметил, диформетил, трифторметил, диформетокси или трифторметокси;

R⁷ представляет собой водород, метил, фторметил, диформетил, трифторметил, гидроксиметил, метоксиметил, этил, изопропил, циклопропил, циано, -COOCH₃ или -CONH₂;

R⁸ представляет собой водород, метил, фторметил, диформетил, трифторметил, гидроксиметил или метоксиметил,

где один из R⁷ и R⁸ не является водородом, или

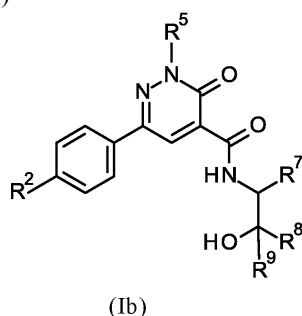
R⁷ и R⁸ вместе образуют цикlopentильное или циклогексильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 раза фтором, или гетероциклоалкильное кольцо, которое содержит один атом кислорода;

R⁹ представляет собой водород или метил, или

R⁸ и R⁹ вместе образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

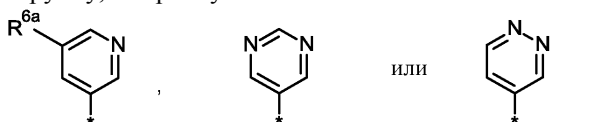
В соответствии с седьмым вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (Ib)



в которой R² представляет собой хлор, диметиламино, метил, фторметил, диформетил, трифторме-

тил, дифторметокси или трифторметокси;

R^5 представляет собой группу, выбранную из



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^{6a} представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

R^7 представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил, метоксиметил, этил, изопропил или циклопропил;

R^8 представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксиметил или метоксиметил,

где один из R^7 и R^8 не является водородом, или

R^7 и R^8 вместе образуют цикlopентильное или циклогексильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 раза фтором, или гетероциклоалкильное кольцо, которое содержит один атом кислорода или серы;

R^9 представляет собой водород или метил, или

R^8 и R^9 вместе образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^1 представляет собой C_2 - C_6 -гидроксиалкил, где указанные C_2 - C_6 -гидроксиалкильные группы необязательно замещены один раз циано, $-COOR^{10}$, $-CONR^{11}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкокси или C_3 - C_6 -циклоалкилом и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный один раз гидроксидом и необязательно один раз C_1 - C_3 -алкилом и/или 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидроксидом и необязательно один раз C_1 - C_3 -алкилом и/или 1-3 раза галогеном, или

$(C_3$ - C_6 -циклоалкил) $_2$ - C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидроксидом и необязательно один раз C_1 - C_3 -алкилом и/или 1-3 раза галогеном, или

4-6-членный гетероциклоалкил, замещенный один раз гидроксидом и необязательно один раз C_1 - C_3 -алкилом и/или 1-3 раза галогеном;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^1 представляет собой C_2 - C_5 -гидроксиалкил, где указанные C_2 - C_5 -гидроксиалкильные группы необязательно замещены один раз циано, $-COOCH_3$, $-CONH_2$, метокси или циклопропилом и необязательно 1-3 раза фтором, или

C_4 - C_6 -циклоалкил, замещенный один раз гидроксидом и необязательно один раз метилом и/или 1-2 раза фтором, или

C_3 - C_4 -циклоалкилметил, замещенный один раз гидроксидом, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, замещенный один раз гидроксидом, где указанный гетероциклоалкил содержит один атом кислорода;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^1 представляет собой C_2 - C_6 -гидроксиалкил, где указанные C_2 - C_6 -гидроксиалкильные группы необязательно замещены один раз циано, $-COOR^{10}$, $-CONR^{11}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкокси или C_3 - C_6 -циклоалкилом и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный один раз гидроксидом и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидроксидом и необязательно 1-3 раза галогеном, или

$(C_3$ - C_6 -циклоалкил) $_2$ - C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидроксидом и необязательно 1-3 раза галогеном, или

4-6-членный гетероциклоалкил, замещенный один раз гидроксидом и необязательно 1-3 раза галогеном;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^3 представляет собой водород или фтор;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^3 представляет собой водород;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^4 представляет собой водород или фтор;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^4 представляет собой водород;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

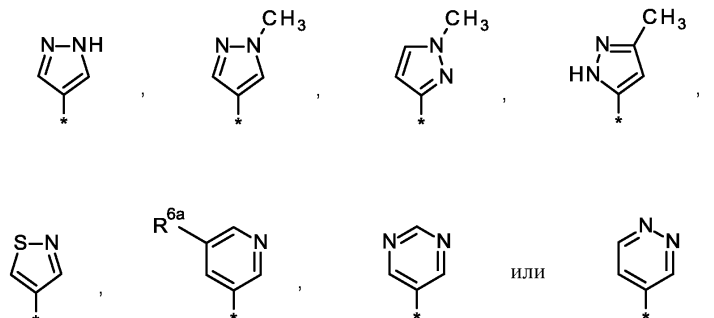
В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^5 представляет собой моноциклический гетероарил, который необязательно замещен 1-3 раза, независимо друг от друга, R^6 ;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^5 представляет собой группу, выбранную из

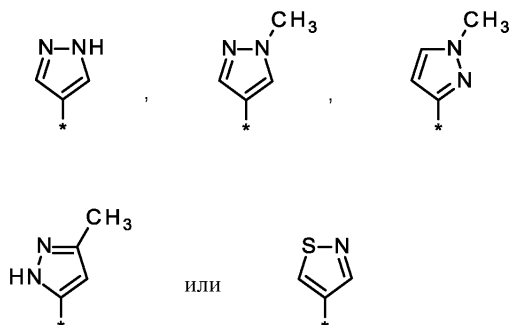


где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

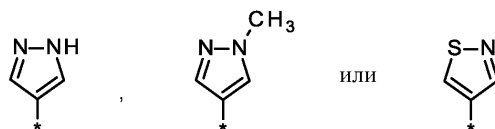
R^5 представляет собой группу, выбранную из



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

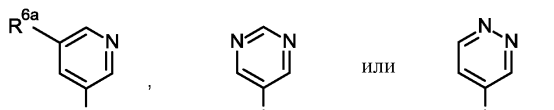
их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой R^5 представляет собой группу, выбранную из



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы; их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой R^5 представляет собой группу, выбранную из



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы; их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^6 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_4 -алкокси, галоген или циано;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^6 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_4 -алкокси, галоген или циано;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^6 представляет собой метил, метокси, галоген или циано;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^{6a} представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^{10} представляет собой метил;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород или C_1 - C_3 -алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a , где R^a представляет собой C_1 - C_4 -алкильную группу;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение ох-

ватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород или C_1 - C_3 -алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород или C_1 - C_3 -алкил;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород или метил;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

X представляет собой CH или N ;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой

X представляет собой CH ;

их полиморфы, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, таутомеры, N-оксиды, гидраты и сольваты, а также их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

В отдельном дополнительном варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает комбинации двух или большего числа вышеупомянутых вариантов под заголовком "дополнительные варианты осуществления первого аспекта настоящего изобретения".

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения - соединений общей формулы (I), как указано выше.

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения - промежуточных соединений общей формулы (VII). Настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), которые раскрыты в разделе Примеры данного текста ниже.

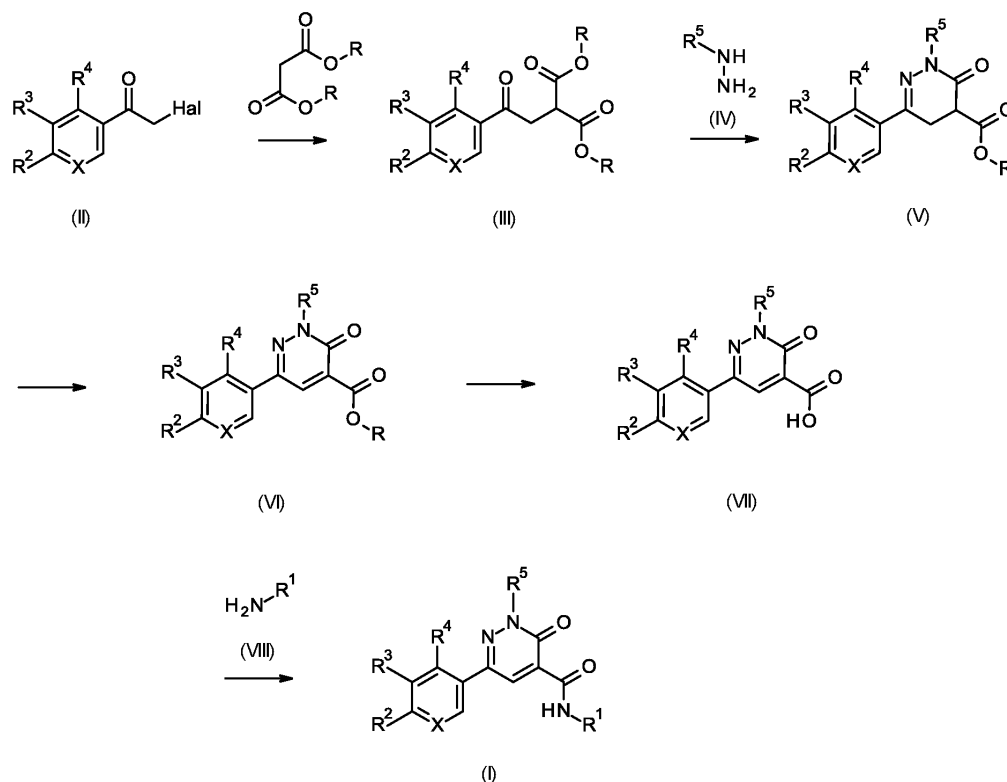
Соединения в соответствии с изобретением общей формулы (I) можно получить в соответствии со следующей схемой 1. Схема и методики, описанные ниже, иллюстрируют пути синтеза соединений общей формулы (I) изобретения и не предназначены для ограничения объема. Специалисту в данной области техники будет понятно, что проиллюстрированный на схеме 1 порядок превращений может быть модифицирован различными путями. Таким образом, порядок превращений, проиллюстрированный на этой схеме, не предназначен для ограничения объема изобретения. Кроме того, взаимопревращение любых заместителей R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 или R^6 можно выполнить до и/или после проиллюстрированных превращений. Данные модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование, катализируемые металлом реакции сочетания, замещение или другие реакции, известные специалисту в данной области техники. Такие превращения включают те, которые вводят функциональную группу, которая позволяет дополнительное взаимопревращение заместителей. Подходящие защитные группы и методы их введения и отщепления хорошо известны специалисту в данной области техники. Специфические примеры описаны в последующих разделах.

Схема 1 показывает путь получения соединений общей формулы (I), в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, приведенные для общей формулы (I) выше. Кетомалонаты, представленные в качестве промежуточных соединений в соответствии с формулой (III), в редких случаях являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы из альфа-галоген-ацетофенонов (II) в соответствии с методиками, известными специалистам в данной области техники. Родственные альфа-галоген-ацетофеноны, как правило, коммерчески доступны. Реакция таких альфа-галоген-ацетофенонов с эфирами малоновой кислоты в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе приводит к образованию неkomмерческих кетомалонатов в соответствии с формулой (III). R в формуле (III), (V) и (VI) представляет собой подходящую алкильную группу, такую как метил, этил, пропил или другие гомологичные группы. Подходящий растворитель может представлять собой, без ограничения перечисленными, ацетонитрил, ДМФА, DMA, ДМСО или ТГФ, или даже смеси этих или других растворителей.

Подходящее основание может представлять собой, без ограничения перечисленными, карбонат калия, гидрид натрия, карбонат цезия или калий-гексаметилендисилазан.

Получение дигидропиразинов в соответствии с формулой (V) из промежуточных соединений (III) и подходящих арил-гидразинов (IV), которые во многих случаях являются коммерчески доступными, можно выполнить с помощью реакции этих компонентов в подходящем растворителе при повышенной температуре. Подходящий растворитель может представлять собой, без ограничения перечисленными, этанол или уксусную кислоту.

Схема 1



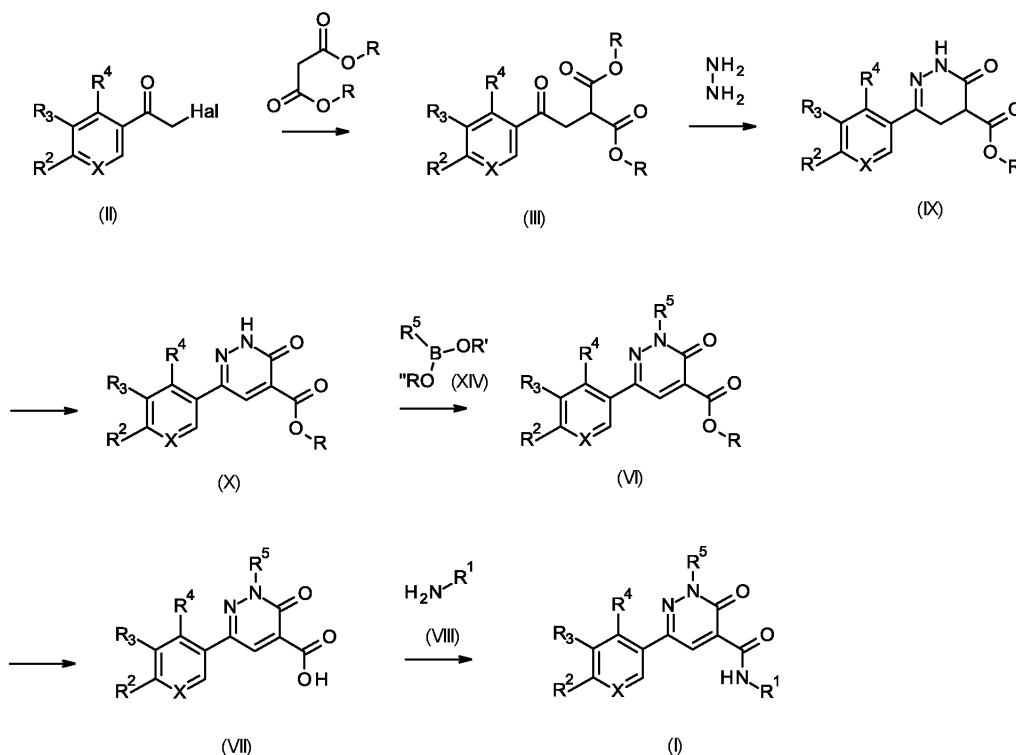
Путь получения соединений общей формулы (I), в которой X, R^1, R^2, R^3, R^4 , и R^5 имеют значения, приведенные для общей формулы (I) выше, и Hal представляет собой галоген, и R представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил.

Дигидропиридины в соответствии с формулой (V) можно превратить в пиридины в соответствии с формулой (VI). Это превращение можно выполнить путем применения подходящих реагентов, таких как дихлорид меди, при повышенной температуре.

Полученные в результате пиридины в соответствии с формулой (VI) со сложноэфирной функциональной группой можно превратить способами, известными специалисту в данной области техники, например, путем щелочного гидролиза с помощью, например, водных растворов гидроксидов щелочных металлов, или путем кислотного гидролиза с использованием, например, хлороводорода в диоксане или трифторуксусной кислоты, в пиридинкарбоновые кислоты (VII).

Эти кислоты можно подвергнуть превращению путем сочетания с аминами формулы (VIII), в которой R^1 является таким, как определено для общей формулы (I). Агенты сочетания и способы таких синтезов карбоксамидов из карбоновых кислот и аминов известны специалисту в данной области техники. Примеры, которые могут быть упомянуты в данном случае, включают применение NATU, HBTU, PyBOV или T3P с добавлением подходящего основания. Превращение карбоновых кислот в их амиды описано в общих чертах в справочниках.

Схема 2



Способ получения соединений общей формулы (I), где X, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ имеют значения, указанные для общей формулы (I), как указано выше, и Hal представляет собой галоген, R представляет собой C₁-C₄-алкил, и R' и R'' представляют собой одновременно H или C₁-C₄-алкил или вместе образуют C₂-C₇-алкиленовую группу как часть сложного эфира 1,2- или 1,3-диолбороновой кислоты или группы -CO-CH₂-(NCH₃)-CH₂-CO-.

Кетомалонаты, представленные в качестве промежуточных соединений в соответствии с формулой (III), в редких случаях являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы из альфа-галоген-ацетофенонов (II) в соответствии с методиками, известными специалистам в данной области техники. Родственные альфа-галоген-ацетофеноны, как правило, коммерчески доступны. Реакция таких альфа-галоген-ацетофенонов с эфирами малоновой кислоты в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе приводит к образованию неkomмерческих кетомалонатов в соответствии с формулой (III). R в формуле (III), (IX), (X) и (VI) представляет собой подходящую алкильную группу, такую как метил, этил, пропил или другие гомологичные группы. Подходящий растворитель может представлять собой, без ограничения перечисленными, ацетонитрил, ДМФА, DMA, ДМСО или ТГФ, или даже смеси этих или других растворителей. Подходящее основание может представлять собой, без ограничения перечисленными, карбонат калия, гидрид натрия, карбонат цезия или калий-гексаметилендисилизан.

Получение дигидропиридазинов в соответствии с формулой (IX) из промежуточных соединений (III) и гидразина, можно выполнить с помощью реакции этих компонентов в подходящем растворителе при повышенной температуре. Подходящий растворитель может представлять собой, без ограничения перечисленными, этанол или уксусную кислоту.

Дигидропиридазины в соответствии с формулой (IX) можно превратить в пиридазины в соответствии с формулой (X). Это превращение можно выполнить путем применения подходящих реагентов. Подходящий реагент может представлять собой, без ограничения перечисленными, дихлорид меди при повышенной температуре.

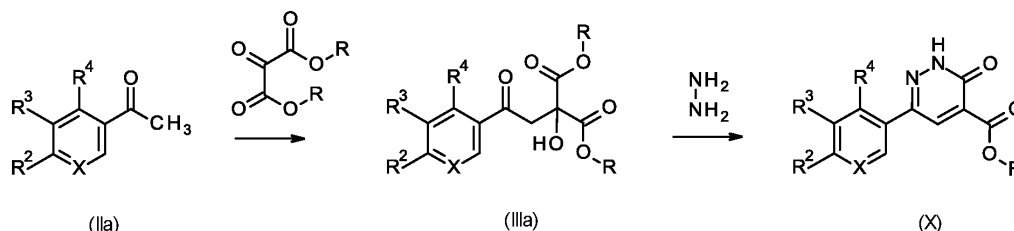
Замещенные пиридазины в соответствии с формулой (VI) могут быть получены с помощью реакций сочетания Чана-Лама пиридазинов в соответствии с формулой (X) с использованием производных бора, таких как бороновые кислоты, пинаколаты и тетрафторбораты бороновых кислот, с подходящими растворителями при комнатной температуре или повышенных температурах. Подходящим растворителем может быть, без ограничения перечисленными, ацетонитрил, дихлорметан, пиридин или ДМФА. Подходящим катализатором может быть, без ограничения перечисленным, ацетат меди (II). Подходящими основными добавками могут быть, без ограничения перечисленными, триметиламин, 2,2-бипиридин, карбонат натрия или карбонат цезия.

Полученные в результате пиридазины в соответствии с формулой (VI) со сложноэфирной функциональной группой можно превратить способами, известными специалисту в данной области техники, например, путем щелочного гидролиза с помощью, например, водных растворов гидроксидов щелочных

металлов, или путем кислотного гидролиза с использованием, например, хлороводорода в диоксане или трифторуксусной кислоты, в пиридазинонкарбоновые кислоты (VII).

Эти кислоты можно подвергнуть превращению путем сочетания с аминами формулы (VIII), в которой R^1 является таким, как определено для общей формулы (I). Агенты сочетания и способы таких синтезов карбоксамидов из карбоновых кислот и аминов известны специалисту в данной области техники. Примеры, которые могут быть упомянуты в данном случае, включают применение НАТУ, НВТУ, Ру-ВОВ или ТЗР с добавлением подходящего основания. Превращение карбоновых кислот в их амиды описано в общих чертах в справочниках.

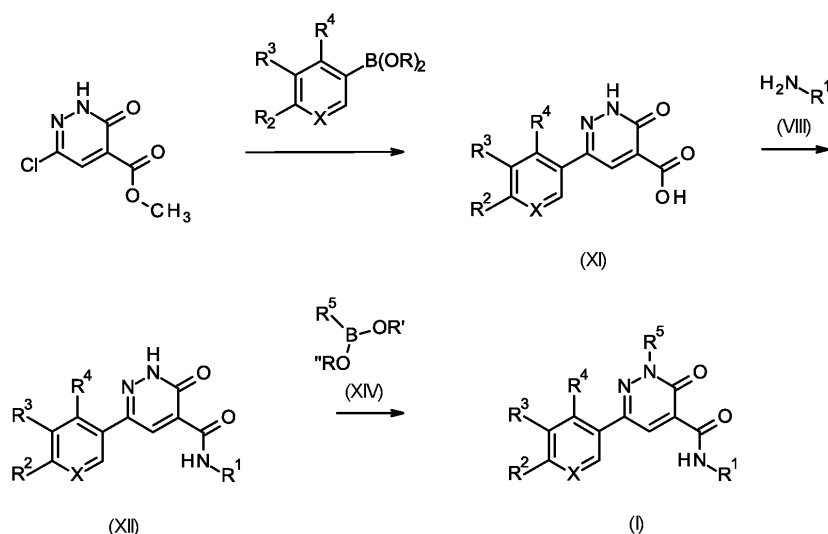
Схема 2а



Путь получения промежуточных соединений общей формулы (X), где X, R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, указанные для общей формулы (I), как указано выше, и R представляет собой C_1 - C_4 -алкил.

Соединения общей формулы (IIa) являются коммерчески доступными и могут быть подвергнуты реакции с диалкилкетомалонатом, где R представляет собой C_1 - C_4 -алкил. Диэтилкетомалонат в качестве реагента является коммерчески доступным. Диалкилкетомалонаты могут быть получены из соответствующих диалкилмалонатов с тозилазидом и диоксираном (см., например, Synth. Commun. 1994, 24, 695) или бромом и ацетатом калия (см., например: J. Org. Chem. 1981, 46, 2598). Ацетофеноны общей формулы (IIa) и диалкилкетомалонаты нагревают в чистом виде при 95-100°C или с растворителем, например пиридином, с обратным холодильником при 120°C. Затем промежуточные соединения формулы (IIIa) подвергают реакции с гидратом гидразина в уксусной кислоте при нагревании с обратным холодильником или дигидрохлоридом гидразина в этаноле при нагревании с обратным холодильником с получением промежуточных соединений (X).

Схема 3



Дополнительный способ получения соединений общей формулы (I), где X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, указанные для общей формулы (I), как указано выше, и R представляет собой C_1 - C_4 -алкил, и R' и R'' представляют собой одновременно H или C_1 - C_4 -алкил или вместе образуют C_2 - C_7 -алкиленовую группу как часть сложного эфира 1,2- или 1,3-диолбороновой кислоты или группы $-CO-CH_2-(NCH_3)-CH_2-CO-$.

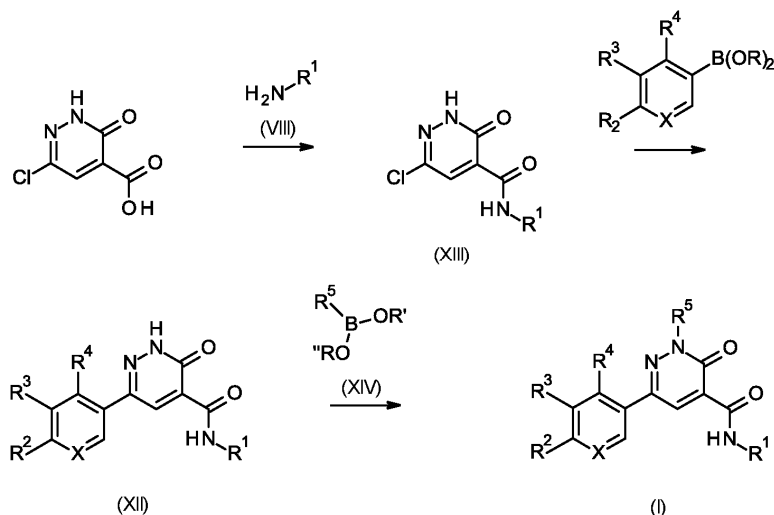
Метил 6-хлор-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат [CAS 89581-64-6] является коммерчески доступным. Реакция метил 6-хлор-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата с борорганическими производными (бороновые кислоты, пинаколаты бороновых кислот, MIDA-боронаты, органотрифторборатные соли) в присутствии подходящего катализатора палладия(0), подходящего основания и в подходящем растворителе при комнатной температуре или повышенных температурах приводит к образованию 6-арилзамещенных 3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновых кислот формулы (XI). Применимые борорганические производные являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы из органогалидов. Способы для таких синтезов являются известными для специалиста в данной области техники. Подходящим катализатором может быть, без ограничения перечисленными, палладий-фосфиновые комплексы, как например, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, или палладиевые катализаторы, которые

могут быть получены *in situ* из предшественников, как, например, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ или $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, с соответствующими количествами фосфинов или палладациклических катализаторов, как, например, предкатализатор RuPhos 2-го поколения, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II), RuPhos-Pd-G2. Подходящим основанием может быть, без ограничения перечисленными, фосфат калия, карбонат калия, трет-бутилат калия, карбонат цезия и триэтиламин. Подходящим растворителем может быть, без ограничения перечисленными, диоксан, толуол, ТГФ и диметилформамид или даже смеси этих или других растворителей.

3-Оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновые кислоты (XI) можно превратить в амиды (XII) путем сочетания с аминами формулы (VIII). Агенты сочетания и способы таких синтезов карбоксамидов из карбоновых кислот и аминов известны специалисту в данной области техники. Примеры, которые могут быть упомянуты в данном случае, включают применение NATU, HBTU, PyBOB или T3P с добавлением подходящего основания. Превращение карбоновых кислот в их амиды описано в общих чертах в справочниках.

Замещенные пиридазины в соответствии с формулой (I) могут быть получены с помощью реакций сочетания Чана-Лама с использованием производных бороновых кислот (бороновые кислоты, пинаколаты бороновых кислот, MIDA-боронаты и органотрифторборатные соли) в подходящих растворителях при комнатной температуре или повышенных температурах. Подходящим растворителем может быть, без ограничения перечисленными, ацетонитрил, дихлорметан, пиридин и ДМФА. Подходящим катализатором может быть, без ограничения перечисленным, ацетат меди (II). Подходящими основными добавками могут быть, без ограничения перечисленными, триметиламин, 2,2-бипиридин, карбонат натрия или карбонат цезия.

Схема 4



Дополнительный способ получения соединений общей формулы (I) где X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, указанные для общей формулы (I), как указано выше, и R представляет собой C_1 - C_4 -алкил, и R' и R'' представляют собой одновременно H или C_1 - C_4 -алкил или вместе образуют C_2 - C_7 -алкиленовую группу как часть сложного эфира 1,2- или 1,3-диолбороновой кислоты или группы $-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{NCH}_3)-\text{CH}_2-\text{CO}-$.

6-Хлор-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота [CAS 50681-26-0] является коммерчески доступной, и её можно превратить путем сочетания с аминами формулы (VIII) в амиды формулы (XIII). Агенты сочетания и способы таких синтезов карбоксамидов из карбоновых кислот и аминов известны специалисту в данной области техники. Примеры, которые могут быть упомянуты в данном случае, включают применение NATU, HBTU, PyBOB или T3P с добавлением подходящего основания.

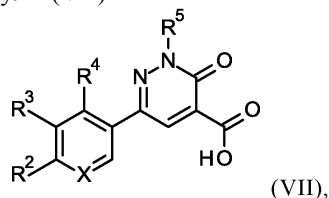
6-Хлор-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамиды (XIII) можно превратить с помощью борорганических производных (бороновые кислоты, пинаколаты бороновых кислот, MIDA-боронаты, органотрифторборатные соли) в присутствии подходящего катализатора палладия(0), подходящего основания и в подходящем растворителе при комнатной температуре или повышенных температурах, в 6-арилзамещенные 3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамиды формулы (XII). Применимые борорганические производные являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы из органогалогенидов. Способы для таких синтезов являются известными для специалиста в данной области техники. Подходящим катализатором может быть, без ограничения перечисленными, палладий-фосфиновые комплексы, как, например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ или палладиевые катализаторы, которые могут быть получены *in situ* из предшественников, как, например, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ или $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, с соответствующими количествами фосфинов или палладациклических катализаторов, как, например, предкатализатор RuPhos 2-го поколения, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифе-

нил)]палладий (II), RuPhos-Pd-G2. Подходящим основанием может быть, без ограничения перечисленными, фосфат калия, карбонат калия, трет-бутилат калия, карбонат цезия и триэтиламин. Подходящим растворителем может быть, без ограничения перечисленными, диоксан, толуол, ТГФ и диметилформамид или даже смеси этих или других растворителей.

Замещенные пиридазины в соответствии с формулой (I) могут быть получены с помощью реакций сочетания Чана-Лама 6-арил-замещенных 3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамидов в соответствии с формулой (XII) с использованием производных бороновых кислот (бороновые кислоты, пинаколаты бороновых кислот, MIDA-боронаты и органотрифторборатные соли) с подходящими растворителями при комнатной температуре или повышенных температурах. Подходящим растворителем может быть, без ограничения перечисленными, ацетонитрил, дихлорметан, пиридин и ДМФА. Подходящим катализатором может быть, без ограничения перечисленным, ацетат меди (II). Подходящими основными добавками могут быть, без ограничения перечисленными, триметиламин, 2,2-бипиридин, карбонат натрия или карбонат цезия.

Данные соединения либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены в соответствии с методиками, доступными из открытых источников, как понятно специалисту в данной области техники. Характерные примеры описаны в экспериментальном разделе.

В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I), как определено выше, которые включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (VII)



в которой R^2 представляет собой хлор, циано, диметиламино, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, дифторметокси или трифторметокси;

R^3 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

R^4 представляет собой водород или фтор;

R^5 представляет собой моноциклический гетероарил, который необязательно замещен 1-3 раза, независимо друг от друга, R^6 ;

R^6 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_4 -алкокси, галоген или циано;

X представляет собой CH или N;

с соединением общей формулы (VIII)



(VIII),

в которой R^1 представляет собой C_2 - C_6 -гидроксиалкил, где указанные C_2 - C_6 -гидроксиалкильные группы необязательно замещены один раз циано, $-COOR^{10}$, $-CONR^{11}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкокси или C_3 - C_6 -циклоалкилом и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный один раз гидроксильной группой и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидроксильной группой и необязательно 1-3 раза галогеном, или

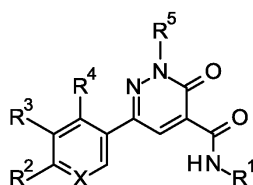
$(C_3$ - C_6 -циклоалкил) $_2$ - C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидроксильной группой и необязательно 1-3 раза галогеном, или

4-6-членный гетероциклоалкил, замещенный один раз гидроксильной группой и необязательно 1-3 раза галогеном;

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород или C_1 - C_3 -алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a , где R^a представляет собой C_1 - C_4 -алкильную группу;

с получением таким образом соединения общей формулы (I)



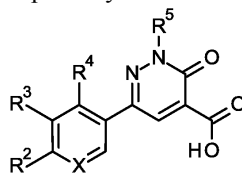
(I),

в которой X, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ имеют значения, указанные выше.

Настоящее изобретение охватывает способы получения соединений данного изобретения общей формулы (I), которые включают стадии, описанные в экспериментальном разделе данной заявки.

В соответствии с третьим аспектом настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые пригодны для получения соединений общей формулы (I), как указано выше.

В частности, изобретение охватывает промежуточные соединения общей формулы (VII)



(VII),

в которой R² представляет собой хлор, циано, диметиламино, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, диформетокси или трифторметокси;

R³ представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

R⁴ представляет собой водород или фтор;

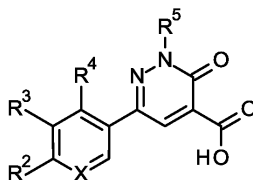
R⁵ представляет собой моноциклический гетероарил, который необязательно замещен 1-3 раза, независимо друг от друга, R⁶;

R⁶ представляет собой C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галогеналкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₄-алкокси, галоген или циано;

X представляет собой СН или N.

В соответствии с четвертым аспектом настоящее изобретение охватывает применение указанных промежуточных соединений для получения соединения общей формулы (I), как описано выше.

В частности, изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (VII)



(VII),

в которой R² представляет собой хлор, циано, диметиламино, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, диформетокси или трифторметокси;

R³ представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

R⁴ представляет собой водород или фтор;

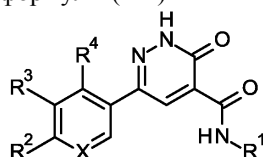
R⁵ представляет собой моноциклический гетероарил, который необязательно замещен 1-3 раза, независимо друг от друга, R⁶;

R⁶ представляет собой C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галогеналкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₄-алкокси, галоген или циано;

X представляет собой СН или N;

для получения соединения общей формулы (I) как описано выше.

В соответствии с пятым аспектом настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I), как описано выше, где указанные способы включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (XII)



(XII),

в которой R^1 представляет собой C_2 - C_6 -гидроксиалкил, где указанные C_2 - C_6 -гидроксиалкильные группы необязательно замещены один раз циано, $-COOR^{10}$, $-CONR^{11}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкокси или C_3 - C_6 -циклоалкилом и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно 1-3 раза галогеном,

или

$(C_3$ - C_6 -циклоалкил) $_2$ - C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно 1-3 раза галогеном, или

4-6-членный гетероциклоалкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно 1-3 раза галогеном;

R^2 представляет собой хлор, циано, диметиламино, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, дифторметокси или трифторметокси;

R^3 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

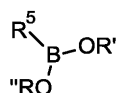
R^4 представляет собой водород или фтор;

X представляет собой CH или N;

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород или C_1 - C_3 -алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a , где R^a представляет собой C_1 - C_4 -алкильную группу;

с соединением общей формулы (XIV)



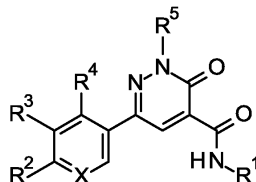
(XIV),

в которой R^5 представляет собой моноциклический гетероарил, который необязательно замещен 1-3 раза, независимо друг от друга, R^6 ;

R^6 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_4 -алкокси, галоген или циано;

R' , R'' представляют собой одновременно H или C_1 - C_4 -алкил или вместе образуют C_2 - C_7 -алкиленовую группу как часть сложного эфира 1,2- или 1,3-диолбороновой кислоты или группы $-CO-CH_2-(NCH_3)-CH_2-CO-$;

с получением таким образом соединения общей формулы (I)



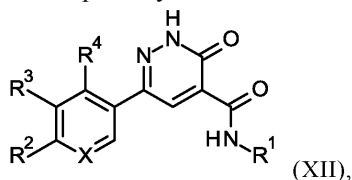
(I),

в которой X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, указанные выше.

Настоящее изобретение охватывает способы получения соединений данного изобретения общей формулы (I), которые включают стадии, описанные в экспериментальном разделе данной заявки.

В соответствии с шестым аспектом настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые пригодны для получения соединений общей формулы (I), как указано выше.

В частности, изобретение охватывает промежуточные соединения общей формулы (XII)



(XII),

в которой R^1 представляет собой C_2 - C_6 -гидроксиалкил, где указанные C_2 - C_6 -гидроксиалкильные группы необязательно замещены один раз циано, $-COOR^{10}$, $-CONR^{11}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкокси или C_3 - C_6 -циклоалкилом и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно 1-3 раза галогеном,

или

$(C_3$ - C_6 -циклоалкил) $_2$ - C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно 1-3 раза галогеном, или

4-6-членный гетероциклоалкил, замещенный один раз гидроксигруппой и необязательно 1-3 раза галогеном;

R^2 представляет собой хлор, циано, диметиламино, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, дифторметокси или трифторметокси;

R^3 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

R^4 представляет собой водород или фтор;

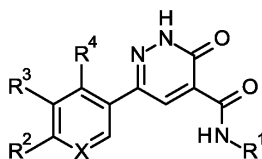
X представляет собой CH или N;

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород или C_1 - C_3 -алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a , где R^a представляет собой C_1 - C_4 -алкильную группу;

В соответствии с седьмым аспектом настоящее изобретение охватывает применение указанных промежуточных соединений для получения соединения общей формулы (I) как описано выше.

В частности, изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (XII)



(XII),

в которой R^1 представляет собой C_2 - C_6 -гидроксиалкил, где указанные C_2 - C_6 -гидроксиалкильные группы необязательно замещены один раз циано, $-COOR^{10}$, $-CONR^{11}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкокси или C_3 - C_6 -циклоалкилом и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный один раз гидроксигруппой и необязательно 1-3 раза галогеном, или

C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидроксигруппой и необязательно 1-3 раза галогеном, или

$(C_3$ - C_6 -циклоалкил) $_2$ - C_1 - C_3 -алкил, замещенный один раз гидроксигруппой и необязательно 1-3 раза галогеном, или

4-6-членный гетероциклоалкил, замещенный один раз гидроксигруппой и необязательно 1-3 раза галогеном;

R^2 представляет собой хлор, циано, диметиламино, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, метокси, дифторметокси или трифторметокси;

R^3 представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

R^4 представляет собой водород или фтор;

X представляет собой CH или N;

R^{10} представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, водород или C_1 - C_3 -алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из O, S, NH, NR^a , где R^a представляет собой C_1 - C_4 -алкильную группу;

для получения соединения общей формулы (I), как описано выше.

Настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые раскрыты в разделе "Примеры" данного текста ниже.

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения - промежуточных соединений общей формулы (VII), как указано выше.

Соединения общей формулы (I) настоящего изобретения можно превратить в любую соль, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящей заявке, с помощью любого способа, который известен специалисту в данной области техники. Подобным образом, любую соль соединения общей формулы (I) настоящего изобретения можно превратить в свободное соединение с помощью любого способа, который известен специалисту в данной области техники.

Соединения общей формулы (I) настоящего изобретения демонстрируют ценный фармакологический спектр действия, который невозможно было предсказать. Неожиданно было обнаружено, что соединения настоящего изобретения эффективно ингибируют АНР и, следовательно, указанные соединения можно применять для лечения или профилактики заболеваний, предпочтительно злокачественного новообразования или состояний с disregулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с aberrантной сигнализацией АНР, у людей и животных.

Нарушения и состояния, особенно подходящие для лечения ингибитором АНР настоящего изобретения, представляют собой опухоли жидких тканей и солидные опухоли, такие как рак молочной железы, дыхательных путей, головного мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевых путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы и их отдаленные метастазы. Такие заболевания также включают лимфомы, саркомы и лейкемии.

Примеры типов рака молочной железы включают, но не ограничиваются ими, трижды негативный рак молочной железы, инвазивную дуктальную карциному, инвазивную лобулярную карциному, дуктальную карциному *in situ* и лобулярную карциному *in situ*.

Примеры типов рака дыхательных путей включают, но не ограничиваются ими, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному легкого, а также аденому бронха и плевропульмонарную бластому.

Примеры типов рака головного мозга включают, но не ограничиваются ими, глиому ствола головного мозга и гипоталамическую глиому, астроцитому мозжечка и мозга, глиобластому, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль пинеальной области.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются ими, рак предстательной железы и яичка.

Опухоли женских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются ими, рак эндометрия, шейки матки, яичников, влагалища и вульвы, а также саркому матки.

Примеры рака яичников включают, но не ограничиваются ими, серозную опухоль, эндометриоидную опухоль, муцинозную цистаденокарциному, гранулезоклеточную опухоль, опухоль из сертоли-лейдиговских клеток и арренобластому.

Примеры рака шейки матки включают, но не ограничиваются ими, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, аденосквамозную карциному, мелкоклеточную карциному, нейроэндокринную опухоль, стекловидно-клеточную карциному и виллогландулярную аденокарциному.

Опухоли пищеварительного тракта включают, но не ограничиваются ими, анальный рак, рак ободочной кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, ректальный рак, рак тонкой кишки, и слюнной железы.

Примеры рака пищевода включают, но не ограничиваются ими, клеточные карциномы и аденокарциномы пищевода, а также плоскоклеточные карциномы, лейомиосаркому, злокачественную меланому, рабдомиосаркому и лимфому.

Примеры рака желудка включают, но не ограничиваются ими, кишечный тип и диффузный тип аденокарциномы желудка.

Примеры рака поджелудочной железы включают, но не ограничиваются ими, дуктальную аденокарциному, аденосквамозные карциномы и панкреатические эндокринные опухоли.

Опухоли мочевых путей включают, но не ограничиваются ими, рак мочевого пузыря, рак полового члена, рак почки, почечной лоханки, мочеточника, уретры и человеческого папиллярный почечный рак.

Примеры рака почки включают, но не ограничиваются ими, почечно-клеточную карциному, уротелиально-клеточную карциному, юкстагломерулярно-клеточную опухоль (рениному), ангиомиолипому, почечную онкоцитому, карциному канальцев Беллини, светлоклеточную саркому почки, мезобластную нефрому и опухоль Вильмса.

Примеры рака мочевого пузыря включают, но не ограничиваются ими, переходно-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, саркому и мелкоклеточную карциному.

Глазные типы рака включают, но не ограничиваются ими, внутриглазную меланому и ретинобластому.

Примеры типов рака печени включают, но не ограничиваются ими, гепатоцеллюлярную карциному (карциномы клеток печени с фиброламеллярным вариантом или без него), холангиокарциному (внутрипеченочную карциному желчных протоков) и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Типы рака кожи включают, но не ограничиваются ими, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак кожи из клеток Меркеля и немеланомный рак кожи.

Типы рака головы и шеи включают, но не ограничиваются ими, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак гортани, подглоточный, носоглоточный, ротоглоточный рак, рак слюнных желез, рак губ и ротовой полости и чешуйчатоклеточный рак.

Лимфомы включают, но не ограничиваются ими, связанную со СПИДом лимфому, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркита, болезнь Ходжкина и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают, но не ограничиваются ими, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкемии включают, но не ограничиваются ими, острую миелоидную лейкемию, острую лимфобластную лейкемию, хроническую лимфоцитарную лейкемию, хроническую миелогенную лейкемию и волосатоклеточную лейкемию.

Термин "лечение" или "лечить", как он указан в данном документе, использован традиционно, например, подразумевает ведение пациента или уход за ним с целью борьбы с состоянием, облегчения, уменьшения, освобождения, улучшения состояния болезни или нарушения, такого как карцинома.

Соединения настоящего изобретения можно применять, в частности, для терапии и предотвращения, т.е. профилактики, роста опухолей и метастазов, в особенности, в случае солидных опухолей, при всех показаниях и на всех стадиях, с предварительным лечением роста опухолей или без него.

Как правило, применение химиотерапевтических средств и/или противораковых средств в комбинации с соединением или фармацевтической композицией настоящего изобретения будет способствовать:

- 1) получению лучшей эффективности в снижении роста опухоли или даже устранению опухоли по сравнению с введением любого одного такого средства отдельно;
- 2) обеспечению введения меньших количеств вводимых химиотерапевтических средств;
- 3) обеспечению химиотерапевтического лечения, которое хорошо переносится пациентом с меньшим количеством вредных фармакологических осложнений, чем наблюдаются при однокомпонентных химиотерапиях и определенных других комбинированных терапиях;
- 4) обеспечению лечения более широкого спектра различных типов рака у млекопитающих, особенно людей;
- 5) обеспечению более высокого показателя ответа среди леченных пациентов;
- 6) обеспечению более длительного времени выживания среди леченных пациентов по сравнению со стандартными химиотерапевтическими методами лечения;
- 7) обеспечению более длительного времени до прогрессии опухоли; и/или
- 8) получению результатов эффективности и переносимости, по меньшей мере, столь же хороших, как результаты для средств, используемых по отдельности, по сравнению с известными случаями, когда комбинации других противораковых средств оказывают антагонистические действия.

Кроме того, соединения общей формулы (I) настоящего изобретения также можно применять в комбинации с радиотерапией и/или оперативным вмешательством.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения можно применять для сенсibilизации клетки к радиации, т.е. обработка клетки соединением настоящего изобретения перед обработкой клетки облучением делает клетку более восприимчивой к повреждению ДНК и некрозу, чем если бы клетку обработали облучением при отсутствии какой-либо обработки соединением настоящего изобретения. В одном аспекте клетку обрабатывают по меньшей мере одним соединением общей формулы (I) настоящего изобретения.

Таким образом, настоящее изобретение также обеспечивает способ умерщвления клетки, при котором в клетку вводят одно или несколько соединений настоящего изобретения в комбинации с обычной лучевой терапией.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ придания клетке большей восприимчивости к некрозу, при котором клетку обрабатывают одним или несколькими соединениями общей формулы (I) настоящего изобретения перед определенной обработкой клетки, цель которой - вызвать или индуцировать некроз. В одном аспекте после того как клетку обрабатывают одним или несколькими соединениями общей формулы (I) настоящего изобретения, клетку обрабатывают по меньшей мере одним соединением, или по меньшей мере одним методом, или их комбинацией, для того, чтобы вызвать повреждение ДНК с целью ингибирования функции нормальной клетки или умерщвления клетки.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения клетку умерщвляют путем обработки клетки по меньшей мере одним средством, повреждающим ДНК, т.е. после обработки клетки одним или несколькими соединениями общей формулы (I) настоящего изобретения с целью сенсibilизировать клетку к некрозу, клетку обрабатывают по меньшей мере одним средством, повреждающим ДНК с целью умерщвления клетки. Средства, повреждающие ДНК, пригодные для настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтические средства (например, цисплатин), ионизирующее излучение (рентгеновское излучение, ультрафиолетовое излучение), карциногенные средства и мутагенные средства.

В других вариантах осуществления клетку умерщвляют путем обработки клетки по меньшей мере одним методом, цель которого - вызвать или индуцировать повреждение ДНК. Такие методы включают, но не ограничиваются ими, активацию путей передачи сигналов в клетках, что приводит к повреждению ДНК, когда данный путь активируется, ингибирование путей передачи сигналов в клетках, что приводит к повреждению ДНК, когда данный путь ингибируется, и индуцирование биохимического изменения в клетке, где изменение приводит к повреждению ДНК. В качестве неограничивающего примера можно ингибировать путь ДНК-репарации в клетке, таким образом предотвращая репарацию поврежденной ДНК и, в результате, получая аномальное накопление повреждений ДНК в клетке.

В одном аспекте изобретения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения вводят в клетку перед облучением или другим индуцированием повреждения ДНК в клетке. В другом аспекте изобретения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения вводят в клетку наряду с облучением или другим индуцированием повреждения ДНК в клетке. В еще одном аспекте настоящего изобретения соединения общей формулы (I) настоящего изобретения вводят в клетку непосредственно после начала облучения или другого индуцирования повреждения ДНК в клетке.

В другом аспекте клетка является клеткой *in vitro*. В другом варианте осуществления клетка является клеткой в условиях *in vivo*.

Соединения настоящего изобретения могут вводиться в виде единственного фармацевтического средства или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными компонентами, где комбинация не вызывает неприемлемые побочные действия. Настоящее изобретение также охватывает такие фармацевтические комбинации. Например, соединения настоящего изобретения можно комбинировать со следующими компонентами: 131I-chTNT, абареликс, абиратерон, акларубицин, адалимумаб, адо-трастузумаб эмтанзин, афатиниб, афлиберцепт, альдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоклутетимид, гексиламинолевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, анетумаб равтансин, ангиотензин II, антитромбин III, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, атезолизумаб, акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, бесилесомаб, белиностат, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, блинатумомаб, бортезомиб, бусерелин, бозутиниб, брентуксимаб ведотин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, кальцитонин, кальция фолинат, кальция левофолинат, капецитабин, капромаб, карбамазепин, карбоплатин, карбоквон, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовир, цинакальцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, кобиметиниб, копанлисиб, крисантаспаза, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дарбэпоэтин альфа, дабрафениб, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелин, диангидрогалактитол, дексразоксан, диброспидия хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, динутуксимаб, доцетаксел, доласетрон, доксифуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдреколомаб, эллиптиния ацетат, элотузумаб, элтромбопаг, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубицин, эпителиостанол, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эзомерпазол, эстрадиол, эстрамустин, этинилэстрадиол, этопозид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, фентанил, филграстим, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотеровая кислота - меглумин, гадоверсетамида, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гифитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глюкокарпидаза, глютоксим, GM-CSF, гозерелин, гранисетрон, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125, лансоприазол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфат, индисетрон, инкадроновая кислота, ингенол мебутат, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, йобитридол, йобенгуан (123I), йомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, лансоприазол, лапатиниб, лазохолин, леналидомид, ленватиниб, ленограстим, лентинан, летрозол, леупрорелин, левамисол, левоноргестрел, натрий левотироксин, лисурид, лобоплатин, ломустин, лонидамин, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксалан, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метиросин, мифамуртид, милтефосин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, набилон, набиксимолс, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, нецитумумаб, недаплатин, неларабин, неридроновая кислота, нетупитант/палоносетрон, ниволумаб, пентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нинтеданиб, нитракрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, олапариб, оларатумаб, омацетаксин мепесукцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготеин, орилотимод, осимертиниб, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамин, p53 генная терапия, паклитаксел, палбоциклиб, палифермин, зерна палладия-103, палоносетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, панобинолат, пантоприазол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЭГ-эпоэтин β (метокси ПЭГ-эпоэтин β), пембролизумаб, пэгфилграстим, пэгинтерферон α -2b, пембролизумаб, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфлубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, фосфат полиэстрадиола, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, натрий порфирин, пралатрексед, преднимустин, преднисон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хинаголид, рабепразол, ракотумомаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбурикас, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ролапиптант, ромидецин, ромиплостим, ромуртид, ронициклиб, самарий (153Sm) лексидронам, сарграмостим, сатумомаб, секретин, силтуксимаб, сипулейсел-Т, сизофиран, собузоксан, натрий глицидидазол, сонидегиб, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, талимоген лахерпарепвек, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермин, тецелейкин, технеций (99mTc) нофетумомаб-мерпентан, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролиму, тенипосид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиротропин α , тиогуанин, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабектедин, траметиниб, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, тресульфат, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбозетин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетаниб, вапреотид,

вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы итрия-90, зиностатин, зиностатин стимуламер, золедроновая кислота, зорубицин.

Соединения изобретения можно дополнительно комбинировать с другими реагентами, нацеленными на иммунную систему, такими как ингибиторы иммунных контрольных точек, например, антагонисты оси aPD-1/-L1.

PD-1, также как и его лиганды PD-L1 и PD-L2, функционирует в качестве негативных регуляторов активации Т-клеток. AHR подавляет функционирование иммунных клеток одновременно с усилением пролиферации раковых клеток и подвижности. PD-L1 сверхэкспрессируется при многих злокачественных новообразованиях и одновременно часто происходит сверхэкспрессия PD-1 в инфильтрирующих опухоль Т-клетках. Это приводит к истощению активации Т-клеток и уклонению от иммунного надзора, что способствует нарушению противоопухолевых иммунных ответов. (Keir M.E. и др. (2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677).

Одновременное нацеливание как на ось PD-1/-L1, так и AHR усиливает противоопухолевые иммунные ответы более чем аддитивным образом, что приводит к неожиданному снижению роста опухоли.

Таким образом, композиции, содержащие антагонист оси PD-1/-L1 и антагонист AHR неожиданно являются эффективными для усиления иммунного ответа и для лечения злокачественного новообразования.

Кроме того, соединения изобретения также можно применять в качестве терапевтического средства при ряде других расстройств, в которые вовлечен AHR, таких как, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания легких.

Соответственно, соединения в соответствии с изобретением являются подходящими для лечения и/или профилактики, в частности, сердечно-сосудистых, воспалительных и фиброзных нарушений, и нарушений функции почек, в частности, острой и хронической почечной недостаточности, а также острой и хронической декомпенсированной почечной недостаточности.

Соответственно, соединения в соответствии с изобретением можно применять в лекарственных средствах для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых, воспалительных и фиброзных нарушений, нарушений функции почек, в частности, острой и хронической почечной недостаточности, а также острой и хронической декомпенсированной почечной недостаточности.

Для целей настоящего изобретения термин почечная недостаточность включает как острые, так и хронические проявления почечной недостаточности, а также первичные или родственные нарушения функции почек, такие как диабетическая и недиабетическая нефропатии, гипертензивные нефропатии, ишемические нарушения функции почек, почечная гипоперфузия, интрадиализная гипотония, обструктивная уропатия, почечные стенозы, гломерулопатии, гломерулонефрит (такой как, например, первичный гломерулонефрит; гломерулонефрит минимальных изменений (липоидный нефроз); мембранозный гломерулонефрит; фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS); мембранозный пролиферативный гломерулонефрит; серповидный гломерулонефрит; мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит (IgA нефрит, болезнь Бергера); постинфекционный гломерулонефрит; вторичные гломерулонефриты: сахарный диабет, эритематозная волчанка, амилоидоз, синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера, пурпура Геноха-Шенлейна, микроскопический полиангиит, острый гломерулонефрит, пиелонефрит (например, в результате: уrolитиаза, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, диабета, мальформаций, злоупотребления анальгетиками, болезни Крона), гломерулосклероз, артериолонекроз почки, тубулоинтерстициальные заболевания, нефропатические нарушения, такие как первичное и врожденное или приобретенное нарушение функции почек, синдром Альпорта, нефрит, иммунологические нарушения функции почек, такие как отторжение трансплантата почки и индуцированные иммунокомплексом нарушения функции почек, нефропатия, индуцированная токсичными веществами, нефропатия, индуцированная контрастными веществами, диабетическая и недиабетическая нефропатия, кисты почки, нефросклероз, гипертонический нефросклероз и нефротический синдром, который можно охарактеризовать диагностически, например, посредством аномально пониженного выведения креатинина и/или воды, аномально повышенных концентраций в крови мочевины, азота, калия и/или креатинина, измененной активности почечных ферментов, например глутамилсинтетазы, измененной осмолярности мочи или объема мочи, повышенной микроальбуминурии, макроальбуминурии, поражений клубочков и артериол, тубулярной дилатации, гиперфосфатемии и/или необходимости диализа. Настоящее изобретение также включает применение соединений в соответствии с изобретением для лечения и/или профилактики последствий почечной недостаточности, например отека легких, сердечной недостаточности, уремии, анемии, нарушений электролитного баланса (например, гиперкалиемии, гипонатриемии) и нарушений метаболизма костной ткани и углеводов. Изобретение также включает применение соединений в соответствии с изобретением для лечения и/или предотвращения последствий почечной недостаточности, например отека легких, сердечной недостаточности, уремии, анемии, нарушений электролитного баланса (например, гиперкалиемии, гипонатриемии) и нарушений метаболизма костной ткани и углеводов.

Соединения в соответствии с изобретением также являются подходящими для лечения и/или предотвращения поликистозной болезни почек (PKD) и синдрома неадекватной секреции АДГ (SIADH).

Кроме того, соединения в соответствии с изобретением также являются подходящими для лечения

и/или профилактики метаболического синдрома, гипертензии, устойчивой артериальной гипертензии, острой и хронической сердечной недостаточности, коронарного заболевания сердца, стабильной и нестабильной стенокардии, нарушений со стороны периферических сосудов и сосудов сердца, аритмий, предсердной и желудочковой аритмий и нарушения проводимости, например атриовентрикулярной блокады степеней I-III (АВ блок I-III), суправентрикулярной тахикардии, мерцания предсердий, трепетания предсердий, мерцания желудочков, трепетания желудочков, желудочковой тахикардии, полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт", предсердных и желудочковых экстрасистол, АВ-узловых экстрасистол, синдрома слабости синусового узла, обмороков, АВ-узловой реципрокной тахикардии, синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, острого коронарного синдрома (ACS), аутоиммунных нарушений сердца (перикардита, эндокардита, вальвулита, аортита, кардиомиопатий), шока, такого как кардиогенный шок, септический шок и анафилактический шок, аневризм, кардиомиопатии боксера (преждевременного желудочкового сокращения (PVC)), для лечения и/или профилактики тромбоэмболических нарушений и ишемий, таких как миокардиальная ишемия, инфаркт миокарда, удар, гипертрофия сердца, транзиторная и ишемическая атаки, предэклампсии, воспалительных сердечно-сосудистых нарушений, спазмов коронарных артерий и периферических артерий, формирования отека, например отека легких, отека головного мозга, отека почек или отека, вызванного сердечной недостаточностью, нарушений периферического кровообращения, реперфузионного повреждения, артериальных и венозных тромбозов, миокардиальной недостаточности, эндотелиальной дисфункции, для предотвращения рестенозов, например после тромболитической терапии, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), транслюминальной коронарной ангиопластики (РТКА), пересадки сердца и кардиологических операций с отключением сердца, а также микро- и макрососудистых повреждений (васкулита), повышенного уровня фибриногена и липопротеина низкой плотности (LDL) и повышенных концентраций ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), а также для лечения и/или профилактики эректильной дисфункции и половой дисфункции у женщин.

Кроме того, соединения в соответствии с изобретением также являются подходящими для лечения и/или профилактики астматических нарушений, легочной артериальной гипертензии (РАН) и других форм легочной гипертензии (РН), включая болезни левых отделов сердца, ВИЧ, серповидно-клеточной анемии, тромбоэмболий (СТЕРН), саркоидоза, связанной с ХОЗЛ или фиброзом легких легочной гипертензии, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), острого респираторного дистресс синдрома (ARDS), острого повреждения легких (ALI), дефицита α -1-антитрипсина (AATD), фиброза легких, эмфиземы легких (например, эмфиземы легких, индуцированной сигаретным дымом) и кистозного фиброза (CF).

Соединения, описанные в настоящем изобретении, также являются активными соединениями для борьбы с расстройствами центральной нервной системы, которые характеризуются нарушением NO/cGMP системы. Они являются подходящими, в частности, для улучшения восприятия, концентрации, обучаемости или памяти после когнитивных нарушений, подобных тем, которые наблюдаются, в частности, в связи с ситуациями/заболеваниями/синдромами, такими как легкие когнитивные нарушения, возрастные нарушения обучаемости и памяти, возрастная амнезия, сосудистая деменция, черепно-мозговая травма, удар, деменция, возникающая после удара (постинсультная деменция), посттравматическая черепно-мозговая травма, общие нарушения концентрации, нарушения концентрации у детей с проблемами с обучаемостью и памятью, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, деменция с дегенерацией лобных долей, включая синдром Пика, болезнь Паркинсона, прогрессирующая деменция с кортико-базальной дегенерацией, амиолатеральный склероз (ALS), болезнь Хантингтона, демиелинизация, рассеянный склероз, таламическая дегенерация, деменция Крейцфельда-Якоба, деменция вследствие ВИЧ, шизофрения с деменцией или психоз Корсакова. Они также являются подходящими для лечения и/или профилактики расстройств центральной нервной системы, таких как состояния тревоги, напряжения и депрессии, связанные с ЦНС половые дисфункции и нарушения сна, и для контроля патологических нарушений приема пищи, стимуляторов и веществ, вызывающих привыкание.

Соединения в соответствии с изобретением также являются подходящими для контроля церебрального кровотока и таким образом представляют собой эффективные средства для борьбы с мигреневыми болями. Они также являются подходящими для профилактики и борьбы с последствиями церебрального инфаркта (церебральной апоплексии), такого как удар, церебральная ишемия и черепно-мозговая травма. Соединения в соответствии с изобретением также можно применять для контроля состояний боли и шума в ушах.

Кроме того, соединения в соответствии с изобретением обладают противовоспалительным действием и, таким образом, могут применяться в качестве противовоспалительных средств для лечения и/или профилактики сепсиса (SIRS), полиорганной недостаточности (MODS, MOF), воспалительных нарушений почек, хронических воспалений кишечника (IBD, болезни Крона, UC), панкреатита, перитонита, ревматоидных расстройств, воспалительных поражений кожи и воспалительных нарушений со стороны глаз.

Кроме того, соединения в соответствии с изобретением также можно применять для лечения и/или профилактики аутоиммунных заболеваний.

Соединения в соответствии с изобретением также являются подходящими для лечения и/или профилактики фиброзных нарушений внутренних органов, например легких, сердца, почки, костного мозга и, в частности, печени, а также фиброзов кожи и фиброзных нарушений со стороны глаз. В контексте настоящего изобретения термин "фиброзные нарушения" включает, в частности, следующие термины: фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, эндомикардиальный фиброз, нефропатию, гломеруло-нефрит, интерстициальный фиброз почек, фиброзные поражения в результате диабета, фиброз костного мозга и подобные фиброзные нарушения, склеродермию, очаговую склеродермию, келоиды, гипертрофические рубцы (также после хирургических процедур), невусы, диабетическую ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию и нарушения соединительной ткани (например, саркоидоз).

Соединения в соответствии с изобретением также являются подходящими для контроля послеоперационного рубцевания, например после операций по поводу глаукомы.

Соединения в соответствии с изобретением также можно применять с косметической целью для стареющей и кератинизированной кожи.

Более того, соединения в соответствии с изобретением являются подходящими для лечения и/или профилактики гепатита, неоплазм, остеопороза, глаукомы и гастропареза.

Изобретение дополнительно обеспечивает применение соединений в соответствии с изобретением для лечения и/или профилактики нарушений, в особенности упомянутых выше нарушений.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает применение соединений в соответствии с изобретением для лечения и/или профилактики хронических нарушений функции почек, острой и хронической почечной недостаточности, диабетической, воспалительной или гипертонической нефропатий, фиброзных нарушений, сердечной недостаточности, стенокардии, гипертензии, легочной гипертензии, ишемий, сосудистых расстройств, тромбоэмболических осложнений, артериосклероза, серповидно-клеточной анемии, эректильной дисфункции, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, дизурии, связанной с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, болезни Хантингтона, деменции, болезни Альцгеймера и болезни Крейтцфельда-Якоба.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения и/или профилактики нарушений, в частности упомянутых выше нарушений, с использованием эффективного количества по меньшей мере одного соединения в соответствии с изобретением.

Изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения и/или профилактики хронических нарушений функции почек, острой и хронической почечной недостаточности, диабетической, воспалительной или гипертонической нефропатии, фиброзных нарушений, сердечной недостаточности, стенокардии, гипертензии, легочной гипертензии, ишемий, сосудистых расстройств, тромбоэмболических осложнений, артериосклероза, серповидно-клеточной анемии, эректильной дисфункции, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, дизурии, связанной с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, болезни Хантингтона, деменции, болезни Альцгеймера и болезни Крейтцфельда-Якоба.

В другом варианте осуществления соединения изобретения также можно применять для лечения или предотвращения фибромиом матки (лейомиомы матки или миомы матки) у женщин.

Фибромиомы матки представляют собой доброкачественные опухоли миометрия, гладкомышечного слоя матки. Фибромиомы матки растут медленно в течение жизни женщины, и их рост зависит от женских половых гормонов эстрадиола и прогестерона [Kawaguchi K. и др. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1991; 419(4): 309-15.], следовательно, самая высокая распространенность фибромиом матки с показателями прибл. 70% и >80% у белых и афроамериканских женщин, соответственно, наблюдается в возрасте от 35 лет до менопаузы, когда они сокращаются из-за снижения уровней гормонов [Baird D.D. и др. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003 Jan; 188(1): 100-7]. Приблизительно 30 и 45% белых и афроамериканских женщин, соответственно, демонстрируют клинически значимые симптомы в связи с наличием у них фибромиом, которые представляют собой тяжелое менструальное кровотечение и боль, которая связана с менструальным циклом [David M. и др. Myoma-associated pain frequency and intensity: a retrospective evaluation of 1548 myoma patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016 Apr; 199: 137-40]. Сильное менструальное кровотечение в этом отношении определяют потерей крови объемом более чем 80 мл за период менструального кровотечения [Fraser I.S. и др. The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding. *Semin. Reprod. Med.* 2011; 29(5): 383-390]. Подслизистое расположение фибромиом матки, например фибромиом, расположенных непосредственно под эндометрием, по-видимому оказывает еще более серьезное влияние на маточное кровотечение, которое может привести к анемии у женщин с данным заболеванием [Yang J.H. и др. Impact of submucous myoma on the severity of anemia. *Fertil. Steril.* 2011 Apr; 95(5): 1769-72]. Кроме того, фибромиомы матки в силу своих симптомов серьезно влияют на качество жизни женщин с данным заболеванием [Downes E. и др. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010 Sep; 152(1): 96-102].

До сих пор непонятно, как фибромиомы матки вызывают сильное менструальное кровотечение. Дисрегулируемые гены фибромиомы матки по сравнению с нормальным миометрием, могут дать под-

сказку для понимания основных механизмов. В опубликованных и внутренних исследованиях мы обнаружили, что наблюдается сильная повышающая регуляция TDO2, триптофан 2,3-диоксигеназы [Tsibris J.C. и др. Insights from gene arrays on the development and growth regulation of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 2002 Jul; 78(1): 114-21]. TDO2 метаболизирует субстрат L-триптофан до L-кинуренина, который может далее метаболизироваться до кинуреновой кислоты. Как L-кинуренин, так и кинуреновая кислота являются физиологическими лигандами и активаторами для арил-углеводородного рецептора AHR [Opitz C.A. и др. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor *Nature*. 2011 Oct 5; 478(7368): 197-203].

L-Кинуренин контролирует по меньшей мере два физиологических процесса, которые разрегулированы в фибромиомах матки. L-Кинуренин, синтезируемый посредством повышающей регуляции IDO (индоламин-2,3-диоксигеназы) или TDO2, и действующий через рецептор AHR, подавляет иммунную систему и таким образом предотвращает распознавание и удаление опухолевых клеток иммунными клетками [Munn D.H. Blocking IDO activity to enhance anti-tumor immunity. *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. 2012 Jan 1;4:734-45]. Кроме того, повышающая регуляция L-кинуренина приводит к расширению сосудов, и таким образом может непосредственно увеличивать потерю крови и усиливать кровотечение [Wang Y. и др. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation *Nature Medicine* 16, 279-285 (2010)].

Таким образом, повышающая регуляция L-кинуренина посредством активации его физиологического рецептора AHR, по-видимому, поддерживает рост фибромиомы матки путем местной супрессии иммунной системы и может вызвать сильное менструальное кровотечение из-за расширения сосудов эндометрия вблизи опухоли.

Следовательно, системное или местное применение соединений настоящего изобретения, ингибирующих активацию AHR и, таким образом, блокирующих действие L-кинуренина, продуцированного фибромиомой матки, представляет новый и эффективный метод лечения фибромиомы матки.

Соединения настоящего изобретения можно использовать для ингибирования, блокировки, уменьшения или снижения активации AHR посредством экзогенных и/или эндогенных лигандов с целью уменьшения роста опухолей и модуляции разрегулированных иммунных ответов, например, блокировки иммуносупрессии и увеличения активации и инфильтрации иммунных клеток в контексте злокачественного новообразования и иммунотерапии рака. Этот способ включает введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, включая человека, количества соединения данного изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира, которое является эффективным для лечения расстройства.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения ряда других нарушений, в которые вовлечен AHR, таких как, без ограничения перечисленными, воспаление, вакцинация от инфекции & злокачественного новообразования, вирусные инфекции, ожирение и алиментарное ожирение, отложение жира, метаболические расстройства, жировой гепатоз и фибромиомы матки.

Эти нарушения были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с подобной этиологией у других млекопитающих и могут подвергаться лечению путем введения фармацевтических композиций настоящего изобретения.

Термин "лечение" или "лечить", как он указан в настоящем тексте, использован традиционно, например подразумевает ведение пациента или уход за ним с целью борьбы с состоянием, облегчения, уменьшения, освобождения, улучшения состояния болезни или нарушения, такого как опухоли жидких тканей и солидные опухоли.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, или их смеси, для применения для лечения или профилактики заболеваний, в частности злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с aberrантной сигнализацией AHR.

Фармацевтическую активность соединений в соответствии с изобретением можно объяснить их активностью в качестве ингибиторов AHR.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности их фармацевтически приемлемых солей, или их смесей, для лечения или профилактики заболеваний, в частности злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с aberrантной сигнализацией AHR, в частности опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает применение соединения формулы (I), как описано выше, или его стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата или соли, в частности его фармацевтически приемлемой соли, или их смеси, для профилактики или лечения заболеваний, в частности злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с aberrантной сигнализацией AHR, в частности опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности их фармацевтически приемлемых солей, или их смесей, в способе лечения или профилактики заболеваний, в частности злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с aberrантной сигнализацией AHR, в частности опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает применение соединения общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности его фармацевтически приемлемых солей, или их смесей, для получения фармацевтической композиции, предпочтительно лекарственного средства, для профилактики или лечения заболеваний, в частности злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с aberrантной сигнализацией AHR, в частности опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает способ лечения или профилактики заболеваний, в частности злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с aberrантной сигнализацией AHR, в частности опухолей жидких тканей и солидных опухолей, с использованием эффективного количества соединения общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности его фармацевтически приемлемых солей, или их смесей.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в частности лекарственные средства, содержащие соединение общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, соль, в частности его фармацевтически приемлемую соль, или их смесь, и один или несколько наполнитель(ей), в частности один или несколько фармацевтически приемлемый(ых) наполнитель(ей). Можно использовать обычные методики для получения таких фармацевтических композиций в подходящих лекарственных формах.

Настоящее изобретение также охватывает фармацевтические композиции, в частности лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящими наполнителями, и к их применению для указанных выше целей.

Соединения в соответствии с изобретением могут проявлять системную и/или местную активность. Для этой цели они могут быть введены подходящим образом, как, например, пероральным, парентеральным, пульмональным, назальным, сублингвальным, лингвальным, буккальным, ректальным, вагинальным, дермальным, трансдермальным, конъюнктивальным, ушным путем или в виде имплантата или стента.

Для этих путей введения соединения в соответствии с изобретением можно вводить в подходящих лекарственных формах.

Для перорального введения соединения в соответствии с изобретением можно ввести в лекарственные формы, известные в уровне техники, которые доставляют соединения изобретения быстро и/или модифицированным образом, такие как, например, таблетки (непокрытые или покрытые оболочкой таблетки, например с покрытиями, устойчивыми к желудочному соку или обеспечивающими контролируемое высвобождение, которые растворяются с задержкой или нерастворимы), таблетки, растворяющиеся во рту, пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. В указанные лекарственные формы соединения в соответствии с изобретением можно включить в кристаллической, и/или аморфизированной, и/или растворенной форме.

Парентеральное введение можно выполнить, избегая стадии абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, интраспинально или интралюмбально) или с включением абсорбции (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Лекарственными формами, которые являются подходящими для парентерального введения, являются, среди прочего, препараты для инъекции и инфузии в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примерами, которые являются подходящими для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции [среди прочего, включающие применение порошковых ингаляторов, небулайзеров], капли в нос, растворы для носа, спреи для носа, таблетки/пленки/облатки/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения, суппозитории, глазные капли, глазные мази, глазные ванночки, глазные вставки, ушные капли, ушные спреи, ушные порошки, препараты для промывания ушей, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, взбалтываемые смеси), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молочко, пасты, пены, присыпки, имплантаты или стенты.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть включены в указанные лекарственные формы. Это можно осуществить способом, известным как таковым, путем смешивания с фармацевтически подходящими наполнителями. Фармацевтически подходящие наполнители включают, среди прочего

филлеры и носители (такие как, например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (такая как, например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos®)),

мазевые основы (такие как, например, вазелиновое масло, парафины, триглицериды, воски, воск шерсти, спирты воска шерсти, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),

основы для суппозиторий (такие как, например, полиэтиленгликоли, какао-масло, твердый жир),

растворители (такие как, например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла - триглицериды со средней длиной цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),

поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергаторы или смачиватели (такие как, например, додецилсульфат натрия, лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры сорбита и жирных кислот (такие как, например, Span®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и жирных кислот (такие как, например, Tween®), полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот (такие как, например, Cremophor®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые простые эфиры жирных спиртов, глицериновые сложные эфиры жирных кислот, полоксамеры (такие как, например, Pluronic®)),

буферы, кислоты и основания (такие как, например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, трометамол, триэтаноламин),

изотонические средства (такие как, например, глюкоза, хлорид натрия),

адсорбенты (такие как, например, высокодисперсный силикагель),

повышающие вязкость агенты, гелеобразователи, загустители и/или связующие (такие как, например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol®), альгинаты, желатин),

разрыхлители (такие как, например, модифицированный крахмал, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, натрия крахмалгликолят (такой как, например, Explotab®), поперечно сшитый поливинилпирролидон, натрий кроскармеллоза (такая как, например, AcDiSol®)),

регуляторы потока, смазывающие вещества, скользящие вещества и разделительные смазки для пресс-форм (такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсный силикагель (такой как, например, Aerosil®)),

покрывающие вещества (такие как, например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионных мембран, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®)),

вещества для капсул (такие как, например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),

синтетические полимеры (такие как, например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit®), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),

пластификаторы (такие как, например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

вещества, способствующие проникновению,

стабилизаторы (такие как, например, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксанизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),

консерванты (такие как, например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, хлорид бензалкония, ацетат хлоргексидина, бензоат натрия),

красители (такие как, например, неорганические пигменты, такие как оксиды железа, диоксид титана), ароматизирующие вещества, подсластители, вещества, корректирующие вкус и/или запах.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящим(и) наполнителем(ями), и к ее применению в соответствии с настоящим изобретением.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение охватывает фармацевтические комбинации, в частности лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) настоящего изобретения и по меньшей мере один или несколько дополнительных активных компонентов, в частности, для лечения и/или профилактики злокачественного новообразования или состояний с дисрегулируемыми иммунными ответами, или других нарушений, связанных с aberrантной сигнализацией AHR, в частности опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

Термин "комбинация" в настоящем изобретении применяется в качестве известного специалистам в данной области техники, причем указанная комбинация может представлять собой фиксированную ком-

бинацию, нефиксированную комбинацию или набор компонентов.

Термин "фиксированная комбинация" в настоящем изобретении применяется в качестве известного специалистам в данной области техники, и его определяют как комбинацию, в которой, например, первый активный компонент, такой как одно или несколько соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, и дополнительный активный компонент присутствуют вместе в одной единичной лекарственной форме или в форме единого целого. Одним из примеров "фиксированной комбинации" является фармацевтическая композиция, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют в смеси для одновременного введения, как, например, в составе. Другим примером "фиксированной комбинации" является фармацевтическая комбинация, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют в одной единице в не смешанном состоянии.

Термин нефиксированная комбинация или "набор компонентов" в настоящем изобретении применяется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют как комбинацию, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют в более, чем одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора компонентов является комбинация, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют раздельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора компонентов могут быть введены раздельно, последовательно, одновременно, параллельно или хронологически смещено.

На основании стандартных лабораторных методик, известных для оценки соединений, пригодных для лечения злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с aberrантной сигнализацией AHR, с помощью стандартных тестов на токсичность и с помощью стандартных фармакологических анализов для определения параметров лечения состояний, идентифицированных выше, у млекопитающих, и путем сравнения этих результатов с результатами известных активных компонентов или лекарственных средств, которые применяются для лечения этих состояний, может быть легко определена эффективная дозировка соединений настоящего изобретения для лечения каждого целевого показания. Количество активного компонента, подлежащее введению для лечения одного из этих состояний, может широко варьироваться в соответствии с такими рассматриваемыми факторами, как конкретное соединение и используемая единица дозировки, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, подвергающегося лечению, и природа и выраженность состояния, подвергающегося лечению.

Общее количество активного компонента, подлежащее введению, будет, как правило, варьироваться от приблизительно 0.001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг массы тела в сутки, и предпочтительно от приблизительно 0.01 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг массы тела в сутки. Клинически пригодные схемы дозирования будут варьироваться от дозирования один-три раза в сутки до дозирования один раз каждые четыре недели. Кроме того, "перерывы в приеме лекарственного средства", в течение которых пациент не принимает лекарственное средство на протяжении определенного промежутка времени, могут быть выгодными для общего равновесия между фармакологическим эффектом и переносимостью. Единица дозировки может содержать от приблизительно 0.5 мг до приблизительно 1500 мг активного компонента и может вводиться один или несколько раз в сутки, или меньше одного раза в сутки. Средняя суточная дозировка для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и использование методик инфузии, предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного ректального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного вагинального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0.1 до 200 мг, которые применяют один-четыре раза в сутки. Трансдермальная концентрация будет предпочтительно такой, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0.01 до 200 мг/кг. Режим среднего суточного ингаляционного дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Несомненно, определенный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого пациента будет варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояния, определяемых лечащим диагнозом, активности определенного применяемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости выведения лекарственного средства из организма, комбинаций лекарственных средств и т.п. Желательный способ лечения и количество доз соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции могут быть установлены квалифицированными специалистами в данной области с использованием обычного экспериментального лечения.

Экспериментальный раздел

Формы ЯМР пиков указаны в том виде, как они проявляются в спектрах, возможные эффекты более высокого порядка не рассматриваются. Мультиплетность указаны в соответствии с формой сигнала, которая проявляется в спектре, ЯМР-спектроскопические эффекты более высокого порядка во внимание приняты не были. Мультиплетность ЯМР сигналов: s - синглет, d - дублет, t - триплет, q - квартет, quin - квинтет, br - широкий сигнал, m - мультиплет. ЯМР сигналы: сдвиг указан в [м.д.]. Комбинацией мульт-

типлетности может быть, например, dd - дублет дублета.

Химические названия были сгенерированы с использованием программного обеспечения ACD/Name от ACD/Labs. В некоторых случаях общепринятые названия коммерчески доступных реагентов использовали вместо названий, сгенерированных ACD/Name.

В табл. 1 перечислены сокращения, используемые в этом разделе и в разделе "Примеры", поскольку они не разъяснены в основном тексте. Другие сокращения имеют значения, как таковые обычные для специалиста в данной области.

Таблица 1. Сокращения

ACN - ацетонитрил;
 AcOH - уксусная кислота;
 CDCl₃ - дейтерохлороформ;
 DAD - детектор на диодной матрице;
 DEA - диэтиламин;
 ДМФА - N,N-диметилформамид;
 ДМСО-d₆ - дейтерированный диметилсульфоксид;
 ДМСО - диметилсульфоксид;
 ELSD - испарительный детектор светорассеяния;
 ESI положит. - ионизация электрораспылением положительная;
 Прим. - пример;
 НАТУ - гексафторфосфат (7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония;
 НВТУ - гексафторфосфат О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурония;
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография (жидкостная хроматография высокого давления);
 КА - кинуреновая кислота;
 ЖХ-МС - жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией;
 LPS - липополисахарид;
 мл - миллилитр;
 мин - минута(ы);
 МТВЕ - метил трет-бутиловый эфир;
 РВМС - мононуклеарные клетки периферической крови;
 РуВОВ - гексафторфосфат (бензотриазол-1-ил)окситрипирролидинофосфония;
 ОФ-ВЭЖХ - обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (обращенно-фазовая жидкостная хроматография высокого давления);
 R_t - время удержания;
 КТ - комнатная температура;
 насыщ. - насыщенный;
 ТЗР - 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан 2,4,6-триоксид;
 ТГФ - тетрагидрофуран;
 ТФУ - трифторуксусная кислота;
 ТСХ - тонкослойная хроматография;
 TNFα - фактор некроза опухоли-α;
 мкМ микромолярная(ый);
 СВЭЖХ - сверхвысокоэффективная хроматография.

Различные аспекты изобретения, описанные в данной заявке, иллюстрируются следующими примерами, которые не предназначены для ограничения изобретения каким бы то ни было образом.

Иллюстративные тестовые эксперименты, описанные в данной заявке, служат для иллюстрации настоящего изобретения, и изобретение не ограничивается приведенными примерами.

Экспериментальный раздел - общая часть.

Все реагенты, для которых в экспериментальной части не описан синтез, либо являются коммерчески доступными, либо являются известными соединениями, либо могут быть получены из известных соединений специалистом в данной области с помощью известных способов.

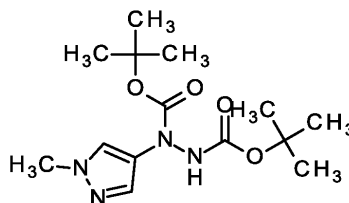
Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии со способами изобретения, могут потребовать очистки. Способы очистки органических соединений хорошо известны специалисту в данной области техники, и может существовать несколько способов очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях очистка может не потребоваться. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью кристаллизации. В некоторых случаях загрязнения можно удалить, используя методу перемешивания в подходящем растворителе. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью хроматографии, в частности колоночной флэш-хроматографии, используя, например, предварительно заполненные картриджи с силикагелем, например Biotage SNAP картриджи KP-Sil® или KP-NH®, в комбинации с автоматическим очистителем Biotage (SP4® или Isolera Four®) и элюентами, такими как градиенты гексан/этилацетат или ДХМ/метанол. В некоторых случаях соединения можно очи-

стить с помощью препаративной ВЭЖХ, используя, например, автоматический очиститель Waters, оснащенный детектором на диодной матрице и/или масс-спектрометром с "онлайн" ионизацией электро-распылением в комбинации с подходящей предварительно заполненной колонкой с обращенной фазой и элюентами, такими как градиенты воды и ацетонитрила, которые могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный раствор аммиака.

В некоторых случаях методы очистки, как описано выше, могут обеспечить соединения настоящего изобретения, которые обладают достаточной основной или кислотной функциональностью, в форме соли, такой как в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно основным, например трифторацетат или формиат, или в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислым, например соль аммония. Соль этого типа можно либо превратить в форму ее свободного основания или форму свободной кислоты, соответственно, различными методами, известными специалисту в данной области техники, либо сразу использовать как таковую в последующих биологических анализах. Следует понимать, что особая форма (например, соль, свободное основание и т.д.) соединения настоящего изобретения, выделенная и описанная в данной заявке, необязательно является единственной формой, в которой указанное соединение может применяться в биологическом анализе для количественной оценки специфической биологической активности.

Экспериментальный раздел - промежуточные соединения.

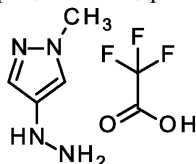
Промежуточное соединение 1. ди-трет-Бутил 1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат



К раствору 1.5 г 4-бром-1-метил-1Н-пиразола в 30 мл тетрагидрофурана (30 мл), охлажденному до -78°C, добавляли 1.7 мл н-бутиллития (2М в ТГФ). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин, по каплям добавляли раствор 2.1 г ди-трет-бутил азодикарбоксилата в 10 мл тетрагидрофурана. Через 1 ч реакционную смесь нагревали до -20°C и гасили с помощью льда. После нагревания до температуры окружающей среды смесь фильтровали и прополаскивали тетрагидрофураном. Полученное в результате твердое вещество вносили в смесь дихлорметана и воды и смесь разделяли на фазы. После упаривания в вакууме остаток подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат 2:1) с получением 800 мг ди-трет-бутил 1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата.

¹H-ЯМР: (300 МГц, 25°C, Метанол-d₄): δ [м.д.] = 1.44 (s, 18H); 3.77 (s, 3H); 7.17-7.28 (m, 1H); 7.61-7.67 (m, 1H); 9.60 (s, 1H).

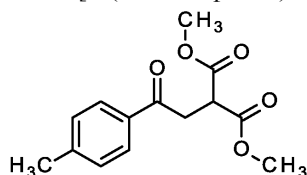
Промежуточное соединение 2. Трифторацетат 4-гидразинил-1-метил-1Н-пиразола (1:1)



Смесь 800 мг промежуточного соединения 1 в 15 мл дихлорметана и 1 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь упаривали досуха с получением 750 мг (сырого) продукта, который можно использовать непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР: (300 МГц, 25°C, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.79 (s, 3H); 7.33 (s, 1H); 7.57 (s, 1H); 9.49 (br s, 3H).

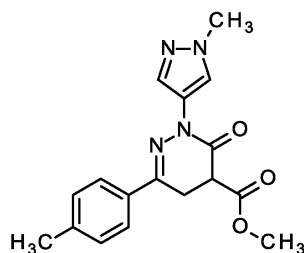
Промежуточное соединение 3. Диметил [2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]пропандиоат



Раствор 49.6 г 2-бром-1-(4-метилфенил)этанона в 300 мл ацетона по каплям добавляли при КТ к раствору 10 г диметилмалоната в 120 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат 10:1) с получением 10.3 г диметил [2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]пропандиоата.

¹H-ЯМР: (400 МГц, 25°C, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 2.38 (s, 3H); 3.60 (d, 2H); 3.68 (s, 6H); 3.97 (t, 1H); 7.34 (d, 2H); 7.89 (d, 2H).

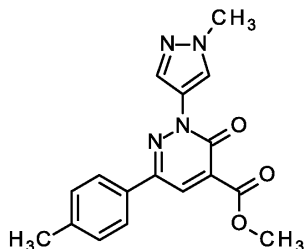
Промежуточное соединение 4. Метил 6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь 818 мг промежуточного соединения 3 и 700 мг промежуточного соединения 2 в 20 мл этанола перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат 3:2) с получением 500 мг метил 6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата.

¹H-ЯМР: (400 МГц, 25°C, CDCl₃): δ [м.д.] = 2.41 (s, 3H); 3.14 (dd, 1H); 3.51 (dd, 1H); 3.76 (dd, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 7.27 (d, 2H, сигнал частично перекрывается с сигналом CDCl₃); 7.74 (d, 2H); 7.87 (s, 1H); 8.00 (s, 1H).

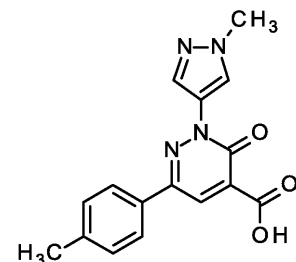
Промежуточное соединение 5. Метил 6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь 450 мг промежуточного соединения 4 и 371 мг хлорида меди(II) в 20 мл ацетонитрила перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После упаривания в вакууме остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол 20:1) с получением 380 мг метил 6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата.

¹H-ЯМР: (400 МГц, 25°C, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 2.37 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 7.34 (d, 2H); 7.93 (d, 2H); 8.08 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.49 (s, 1H).

Промежуточное соединение 6. 6-(4-Метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота

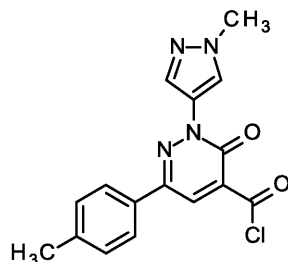


Смесь 380 мг промежуточного соединения 5 в 30 мл ацетонитрила обрабатывали посредством 147 мг гидроксида лития, растворенных в 2 мл воды.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем значение pH устанавливали на 5-6 с помощью хлористоводородной кислоты (10%). Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали три раза водой и сушили в сушильном шкафу с получением 310 мг 6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты.

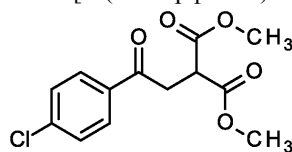
¹H-ЯМР: (400 МГц, 25°C, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 2.37 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 7.32 (d, 2H); 7.89 (d, 2H); 7.95 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.40 (s, 1H).

Промежуточное соединение 7. 6-(4-Метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбонилхлорид



110 мг оксалилхлорида медленно добавляли к раствору 180 мг промежуточного соединения 6 в 10 мл дихлорметана и 0.1 мл N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь упаривали досуха с получением 260 мг сырого 6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбонилхлорида, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

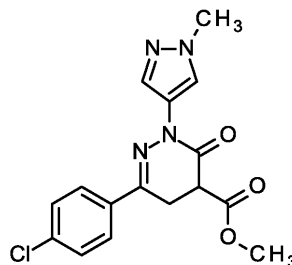
Промежуточное соединение 8. Диметил [2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]малонат



2-Хлор-1-(4-хлорфенил)этанон (25 г, 107.1 ммоль) растворяли в ацетоне (500 мл). Затем при КТ добавляли диметилмалонат (31.1 г, 235.4 ммоль) и карбонат калия (22.2 г, 160.6 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Объем реакционной смеси уменьшали в вакууме наполовину. Затем остаток выливали в воду. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и концентрированным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, градиент: гексан/этилацетат) с получением 12.21 г (36%) указанного в заголовке продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.63 (d, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.97 (t, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.99-8.03 (m, 2H).

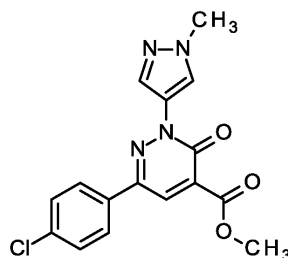
Промежуточное соединение 9. Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Диметил [2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]малонат (1360 мг, 4.78 ммоль) и ацетат натрия (1037 мг, 12.65 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (40 мл). Затем порциями добавляли дигидрохлорид 4-гидразино-1-метил-1Н-пиразола (780 мг, 4.22 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ и 20 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали на ротационном испарителе при пониженном давлении. Для растворения остатка добавляли этилацетат и воду. Добавляли концентрированный водный раствор гидрокарбоната натрия, фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (80 мл, четыре раза). Объединенные органические слои промывали дважды водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, градиент: гексан/этилацетат) с получением 530 мг (36%) указанного в заголовке продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.35-3.46 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.03 (dd, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.08 (s, 1H).

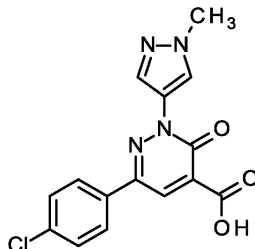
Промежуточное соединение 10. Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат (600 мг, 1.730 ммоль) растворяли в ацетонитриле (40 мл). Добавляли дихлорид меди (698 мг, 5.191 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 90°C. Её охлаждали и концентрировали на роторном испарителе. Добавляли воду, оставшееся твердое вещество фильтровали с отсасыванием, промывали пять раз водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 741 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.59 (d, 2H), 8.05-8.13 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H).

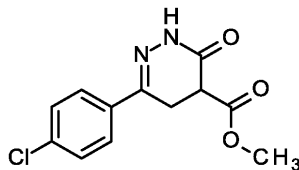
Промежуточное соединение 11. 6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (600 мг, 1.74 ммоль) растворяли в ацетонитриле (60 мл). При КТ добавляли раствор гидроксида лития (125 мг, 5.221 ммоль) в воде (1.90 мл). Смесь перемешивали в течение 10 ч при 40°C. Добавляли воду и значение pH устанавливали на 4 с помощью 2н. HCl. Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали три раза водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 520 мг (90%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.91 (s, 3H), 7.54 (br d, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.00-8.07 (m, 3H), 8.41 (s, 1H).

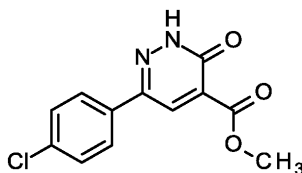
Промежуточное соединение 12. Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Диметил [2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]малонат (16.30 г, 57.25 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (203 мл). Раствор гидразина в ТГФ (80 мл, 1.0М, 80 ммоль) добавляли при КТ. Смесь перемешивали в течение 5.5 ч при 75°C и при КТ в течение ночи. Затем её перемешивали при 75°C. Через 2.5 ч добавляли раствор гидразина в ТГФ (24 мл, 1.0М, 24 ммоль) и перемешивание при 75°C продолжали в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (1 л). Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 12.14 г (80%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.16 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (dd, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 2H), 11.31 (s, 1H).

Промежуточное соединение 13. Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат

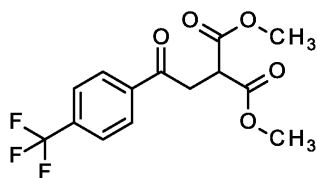


Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат (4.97 г, 18.64 ммоль) растворяли в ацетонитриле (350 мл). Добавляли дихлорид меди (6.26 г, 46.59 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5.5 ч при 70°C. Затем добавляли дополнительное количество дихлорида меди (0.626 г, 4.66 ммоль) и перемешивание при 70°C продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали на роторном испарителе до половины её объема. Добавляли воду (300 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок фильтровали с отсасыванием, промывали три раза водой и сушили при 50°C в вакууме с получением 4.793 г (97%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.85 (s, 3H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 13.70 (s, 1H).

Промежуточное соединение 14.

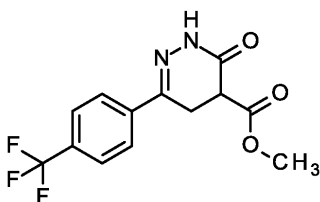
Диметил {2-оксо-2-[4-(трифторметил)фенил]этил}малонат



Диметилмалонат (9.894 г, 74.89 ммоль) и карбонат калия (7.763 г, 56.17 ммоль) добавляли к ацетону (140 мл). При охлаждении по каплям добавляли (0-5°C) раствор 2-бром-1-[4-(трифторметил)фенил]этанона (10 г, 37.4 ммоль) в ацетоне (60 мл). Смесь перемешивали 2 ч при 0-5°C и при КТ в течение ночи. Летучие соединения удаляли на роторном испарителе. Добавляли воду и этилацетат, слои разделяли и водную фазу экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, градиент: гексан/этилацетат) с получением 8.03 г (67%) указанного в заголовке продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d₃): δ [м.д.] = 3.65 (d, 2H), 3.79 (s, 6H), 4.10 (t, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 8.07-8.11 (m, 2H).

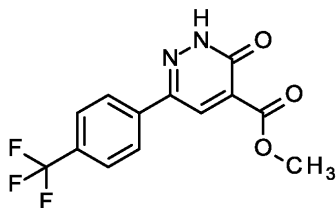
Промежуточное соединение 15. Метил 3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Диметил {2-оксо-2-[4-(трифторметил)фенил]этил}малонат (5.68 г, 17.55 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (64 мл). При КТ добавляли раствор гидразина в ТГФ (35 мл, 1.0М, 35 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3.5 ч при 75°C. Затем добавляли раствор гидразина в ТГФ (3.5 мл, 1.0М, 3.5 ммоль) и перемешивание при 75°C продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (0.6 л). Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 4.06 г (76%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.23 (dd, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H и сигнал воды), 3.68 (s, 3H), 3.79 (dd, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 11.43 (s, 1H).

Промежуточное соединение 16. Метил 3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат

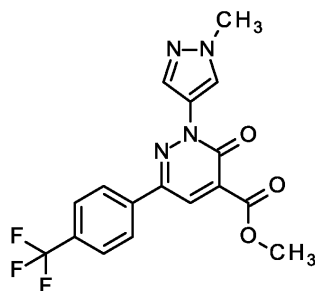


Метил 3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат (4.06 г, 13.52 ммоль) растворяли в ацетонитриле (180 мл).

Добавляли дихлорид меди (4.55 г, 33.81 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2.5 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали на роторном испарителе до половины её объема. Добавляли воду (350 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок фильтровали с отсасыванием, промывали три раза водой и сушили при 50°C в вакууме с получением 3.67 г (91%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.86 (s, 3H), 7.86 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 13.83 (s, 1H).

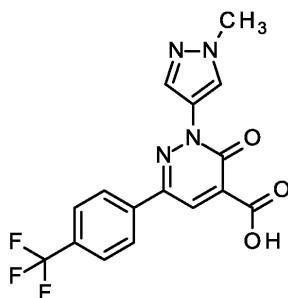
Промежуточное соединение 17. Метил 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Метил 3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (0.5 г, 1.68 ммоль) растворяли в ДМФА (26.6 мл). Добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (698 мг, 3.53 ммоль), 2,2'-бипиридин (655 мг, 4.19 ммоль), гидрокарбонат цезия (390 мг, 2.01 ммоль) и безводный диацетат меди (380.7 мг, 2.10 ммоль). Смесь перемешивали в течение 21 ч при КТ. Добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (349 мг, 1.68 ммоль) и перемешивание продолжали при КТ в течение ночи. Добавляли воду (5 мл) и значение pH устанавливали на 3 с помощью 2н. HCl (3.5 мл). Осадок фильтровали, промывали три раза водой и сушили при 50°C в вакууме с получением 594 мг (63%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.88 (br d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.28 (br d, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

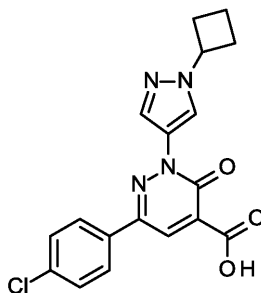
Промежуточное соединение 18. 2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (590 мг, 1.56 ммоль) растворяли в ацетонитриле (54 мл). При КТ добавляли раствор гидроксида лития (112 мг, 4.70 ммоль) в воде (1.7 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Добавляли воду (100 мл) и значение pH устанавливали на 6 с помощью 2н. HCl. Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 345 мг (45%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.93 (br s, 3H), 7.47-8.39 (m, 7H).

Промежуточное соединение 19. 6-(4-Хлорфенил)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



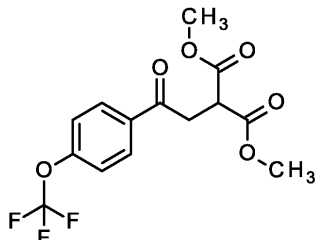
Стадия 1. Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (0.5 г, 1.89 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл). Добавляли 1-циклобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (1406 мг, 5.67 ммоль), 2,2'-бипиридин (737.7 мг, 4.72 ммоль), гидрокарбонат натрия (318 мг, 3.78 ммоль) и безводный диацетат меди (429 мг, 3.79 ммоль). Смесь перемешивали в течение 96 ч при КТ. Добавляли воду и значение pH устанавливали на 3 с помощью 2н. HCl. Осадок фильтровали, промывали три раза водой и сушили при 50°C в вакууме с получением 370 мг (36%) сложного метилового эфира, который использовали на последующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Сложный эфир (293 мг, 0.76 ммоль) растворяли в ацетонитриле (16.7 мл). При КТ добавляли раствор гидроксида лития (55 мг, 2.28 ммоль) в воде (0.65 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли воду и значение pH устанавливали на 6 с помощью 2н. HCl. Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 93 мг (33%) указан-

ного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t =0.64 мин; МС (ESI положит.): m/z =371.3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 20. Диметил {2-оксо-2-[4-(трифторметокси)фенил]этил}малонат



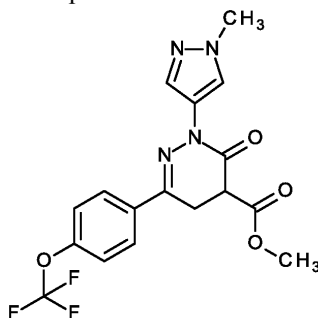
4.1 г диметилмалоната и 3.2 г карбоната калия добавляли к раствору 4.4 г 2-бром-1-[4-(трифторметокси)фенил]этан-1-она в 110 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем гасили водой. Ацетон упаривали и оставшуюся водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: гексан/этилацетат с вплоть до 30% этилацетата) с получением 4.9 г диметил {2-оксо-2-[4-(трифторметокси)фенил]этил}малоната.

ЖХ-МС (прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t =1.22 мин; МС (ESI положит.): m/z =335 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]=3.33 (s, 6H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.99 (t, 1H), 7.52 (dd, 2H), 8.11-8.16 (m, 2H).

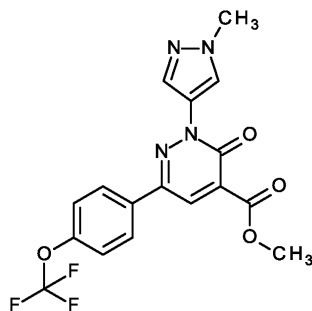
Промежуточное соединение 21. Метил 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь 954 мг диметил {2-[4-(дифторметокси)фенил]-2-оксоэтил}малоната, 1111 мг дигидрохлорида 4-гидразино-1-метил-1Н-пиразола и 1053 мг ацетата натрия в 27 мл AcOH перемешивали при КТ в течение 14 ч и при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток вносили в воду и этилацетат с последующим добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: гексан/этилацетат с вплоть до 80% этилацетата) с получением 559 мг метил 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]=3.40-3.43 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.04 (t, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 8.08 (s, 1H).

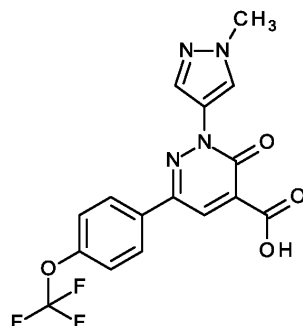
Промежуточное соединение 22. Метил 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь 686 мг метил 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата и 698 мг хлорида меди(II) в 23 мл ацетонитрила перемешивали при 50°C в течение 2 ч и 90°C в течение 3 ч. После упаривания в вакууме остаток суспендировали в воде и осадок отфильтровывали с получением 528 мг метил 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] = 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.52 (d, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.15-8.20 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

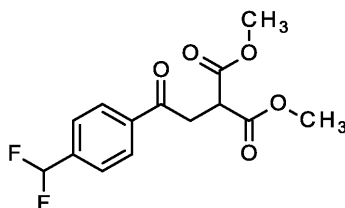
Промежуточное соединение 23. 2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Смесь 528 мг метил 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата и 1.7 мл 2Н. водного раствора гидроксида натрия в 7 мл тетрагидрофурана перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем значение pH устанавливали на 3 с помощью 1М хлористоводородной кислоты и осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 458 мг 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) [м.д.] = 3.92 (s, 3H), 7.51 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.17-8.24 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

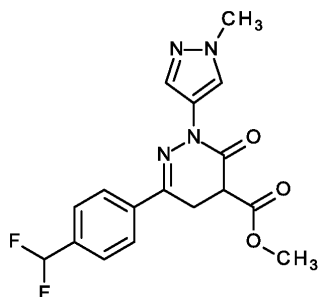
Промежуточное соединение 24. Диметил {2-[4-(дифторметил)фенил]-2-оксоэтил} пропандиоат



Смесь 2.5 г 2-бром-1-[4-(дифторметил)фенил]этанона (CAS 1227004-73-0), 4.6 мл диметилмалоната и 2.1 г карбоната калия в 70 мл ацетона перемешивали при КТ в течение 14 ч. После полного превращения (ТСХ) реакционную смесь выливали в воду и ацетон упаривали при пониженном давлении. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом три раза, объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором и растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: гексаны/этилацетат до 40% этилацетата) с получением 1.45 г диметил {2-[4-(дифторметил)фенил]-2-оксоэтил} пропандиоата.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] = 3.64-3.70 (m, 8H); 4.00 (t, 1H); 7.15 (t, 1H); 7.74 (d, 2H); 8.12 (d, 2H).

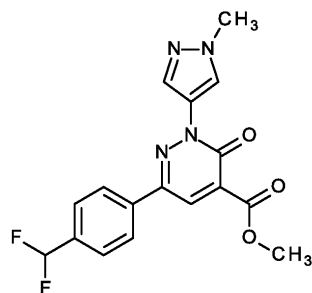
Промежуточное соединение 25. Метил 6-[4-(дифторметил)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетра-гидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь 75 мг диметил {2-[4-(дифторметил)фенил]-2-оксоэтил}пропандиоата, 44 мг дигидрохлорида 4-гидразино-1-метил-1Н-пиразола и 53 мг ацетата натрия в 2.5 мл AcOH перемешивали при КТ в течение 1 ч и 50°C в течение 24 ч. Добавляли ещё 88 мг дигидрохлорида 4-гидразино-1-метил-1Н-пиразола и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток вносили в воду и этилацетат с последующим добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали до суха. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (Прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 24 мг метил 6-[4-(дифторметил)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетра-гидропиридазин-4-карбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 3.43 (dd, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.02-4.08 (m, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.09 (s, 1H).

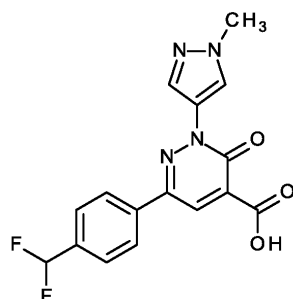
Промежуточное соединение 26. Метил 6-[4-(дифторметил)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь 495 мг метил 6-[4-(дифторметил)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетра-гидропиридазин-4-карбоксилата и 551 мг хлорида меди(II) в 15 мл ацетонитрила перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После упаривания в вакууме остаток суспендировали в воде и осадок отфильтровывали с получением 451 мг метил 6-[4-(дифторметил)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.13 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

Промежуточное соединение 27. 6-[4-(Дифторметил)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота

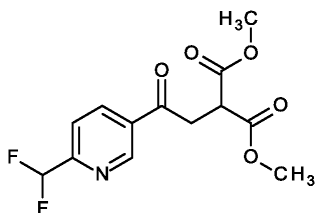


Смесь 451 мг метил 6-[4-(дифторметил)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата и 6 мл 1н. водного раствора гидроксида натрия в 19 мл тетрагидрофурана перемешивали при КТ в течение 48 ч. Затем значение pH устанавливали на 3 с помощью 1М хлористоводородной кислоты и осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 190 мг 6-[4-(дифторметил)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 3.93 (s, 3H), 7.13 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.23 (d, 2H),

8.49 (s, 1H), 8.54 (s, 1H).

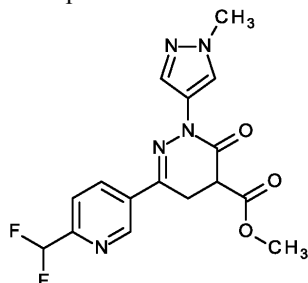
Промежуточное соединение 28. Диметил {2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-оксоэтил}малонат



Смесь 5 г 2-бром-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]этанона, 4.5 мл диметилмалоната и 4.1 г карбоната калия в 140 мл ацетона перемешивали при КТ в течение 14 ч. После полного превращения (ТСХ) реакционную смесь выливали в воду и ацетон упаривали при пониженном давлении. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом три раза, объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором и растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: дихлорметан/метанол до 20% метанола) с получением 1.1 г диметил {2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-оксоэтил}малоната.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 3.69 (s, 6H), 3.74 (d, 2H), 4.01 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 9.24 (d, 1H).

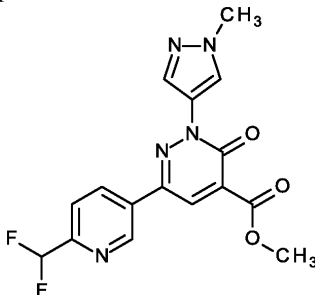
Промежуточное соединение 29. Метил 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь 424 мг диметил {2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-оксоэтил}малоната, 549 мг дигидрохлорида 4-гидразино-1-метил-1Н-пиразола и 520 мг ацетата натрия в 13 мл AcOH перемешивали при КТ в течение 1 ч и при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток вносили в воду и этилацетат с последующим добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: дихлорметан/метанол до 8% метанола) с получением 240 мг метил 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 3.39-3.56 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05-4.12 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.49 (dd, 1H), 9.19 (d, 1H).

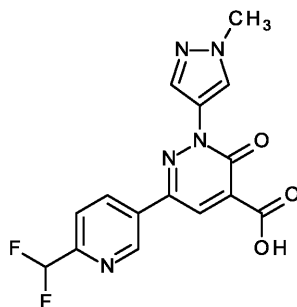
Промежуточное соединение 30. Метил 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь 240 мг метил 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата и 266 мг хлорида меди(II) в 9 мл ацетонитрила перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После упаривания в вакууме остаток суспендировали в воде и осадок отфильтровывали и сушили с получением 184 мг метил 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.05 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.54 (d, 2H), 8.63 (dd, 1H), 9.33 (d, 1H).

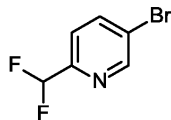
Промежуточное соединение 31. 6-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Смесь 133 мг метил 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата и 0.46 мл 2н. водного раствора гидроксида натрия в 2 мл тетрагидрофурана перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем значение pH устанавливали на 3 с помощью 1М хлористоводородной кислоты и осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 103 мг 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты.

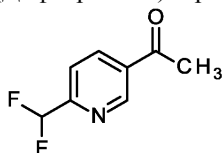
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 3.93 (s, 3H), 6.91-7.21 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.55 (d, 2H), 8.66 (dd, 1H), 9.36 (d, 1H).

Промежуточное соединение 32. 5-Бром-2-(дифторметил)пиридин



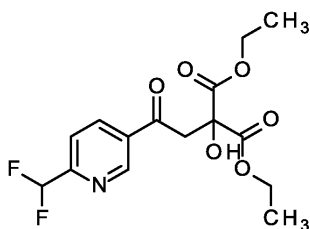
В 2000-мл 4-горлую круглодонную колбу помещали раствор 5-бромпиридин-2-карбальдегида (30 г, 161.29 ммоль, 1.00 экв.) в дихлорметане (800 мл). После этого по каплям добавляли DAST (трифторид диэтиламинсера) (40 г, 1.08 моль, 6.69 экв.) с перемешиванием при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили путем добавления воды. Значение pH раствора устанавливали на 8 с помощью карбоната натрия (2 моль/л). Полученный в результате раствор экстрагировали посредством 3×500 мл дихлорметана и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 1×300 мл H_2O . Полученную в результате смесь промывали посредством 1×300 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). В результате получали 18 г (54%) 5-бром-2-(дифторметил)пиридина в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 33. 1-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]этанон



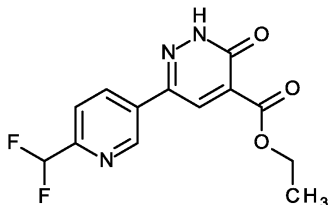
В 500-мл 4-горлую круглодонную колбу помещали раствор 5-бром-2-(дифторметил)пиридина (18 г, 86.54 ммоль, 1.00 экв.) в диоксане (180 мл), трибутил(1-этоксипентил)станнане (35 г, 96.91 ммоль, 1.12 экв.), тетраakis(трифенилфосфан) палладие (3 г, 2.60 ммоль, 0.03 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали с помощью водной бани. Реакционную смесь затем гасили путем добавления 250 мл (2н.) HCl . Значение pH раствора устанавливали на 8 с помощью карбоната натрия (2 моль/л). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3×500 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали посредством 1×200 мл H_2O . Полученную в результате смесь промывали посредством 1×200 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1:10). В результате получали 10 г (68%) 1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]этан-1-он в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 34. Диэтил {2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-оксоэтил}(гидроксималонат)



В 100-мл круглодонную колбу помещали 1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]этан-1-он (10 г, 58.43 ммоль, 1.00 экв.) и 1,3-диэтил 2-оксипропандиоат (15 г, 86.13 ммоль, 1.47 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при 130°C. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. В результате получали 24 г (сырой) 1,3-диэтил 2-[2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-оксоэтил]-2-гидроксипропандиоата в виде красного масла, который использовали без дополнительной очистки.

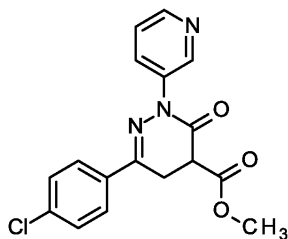
Промежуточное соединение 35. Этил 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 1,3-диэтил 2-[2-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-оксоэтил]-2-гидроксипропандиоата (24 г, 69.51 ммоль, 1.00 экв.) в этаноле (200 мл) и гидразине (15 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 80°C. Реакционную смесь затем гасили путем добавления воды. Полученный в результате раствор экстрагировали посредством 3×300 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали посредством 1×100 мл воды. Полученную в результате смесь промывали посредством 1×100 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (2:1). В результате получали 2.8 г (14%) этил 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]=13.84 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.35 (m, 2H), 1.33 (t, 3H).

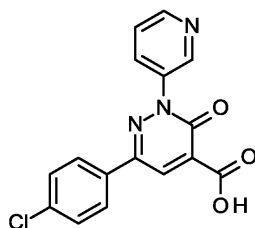
Промежуточное соединение 36. Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Диметил [2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]малонат (1.88 г, 6.60 ммоль) и ацетат натрия (3.25 г, 39.62 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (50 мл). Затем добавляли порциями гидрохлорид 3-гидразинопиридина (1:1) (0.961 г, 6.60 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч при КТ. Ещё раз добавляли гидрохлорид 3-гидразинопиридина (1:1) (0.961 г, 6.60 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 24 ч при КТ. Затем снова добавляли гидрохлорид 3-гидразинопиридина (1:1) (0.961 г, 6.60 ммоль) и смесь перемешивали в течение 24 ч при КТ. Наконец, смесь перемешивали в течение 7 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали на ротаторном испарителе при пониженном давлении. Добавляли этилацетат и воду для растворения остатка. Добавляли концентрировали водный раствор гидрокарбоната натрия, фазы разделяли и водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали три раза водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart C18 5 мкм 100×50 мм, подвижная фаза: (градиент: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%)/ацетонитрил) с получением 398 мг (18%) указанного в заголовке продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.]=3.43 (dd, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.11 (dd, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.97 (ddd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H).

Промежуточное соединение 37. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота

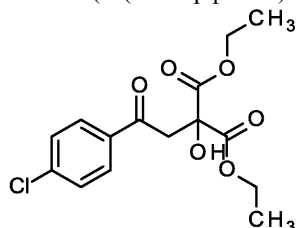


Стадия 1. Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат (1.0 г, 2.909 ммоль) растворяли в ацетонитриле (60 мл). Добавляли дихлорид меди (1.173 г, 8.727 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 90°C. Смесь охлаждали и концентрировали на роторном испарителе. Добавляли воду, оставшееся твердое вещество фильтровали с отсасыванием, промывали пять раз водой и сушили в вакууме при 50°C в течение 24 ч с получением 1.262 г метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата, которые использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 2. Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата (1.00 г, 2.93 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл). Добавляли при КТ раствор гидроксида лития (210 мг, 8.778 ммоль) в воде (3.2 мл). Смесь перемешивали в течение 10 ч при 40°C. Добавляли воду и значение pH устанавливали на 6-7 с помощью 0.5н. HCl. Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали три раза водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 910 мг (95%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

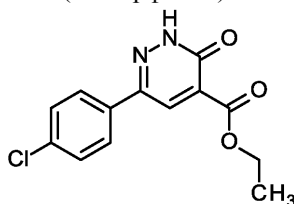
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 7.54 (br d, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.90-7.99 (m, 3H), 8.11 (br d, 1H), 8.63 (br d, 1H), 8.88 (br d, 1H).

Промежуточное соединение 38. Диэтил 2-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)-2-гидроксималонат



Смесь 4-хлорацетофенона (30 г, 194.8 ммоль) и диэтилкетомалоната (45 мл, 292.2 ммоль) нагревали при 130°C в течение 48 ч. Реакцию отслеживали с помощью ТСХ и после её завершения реакцию смесь охлаждали и растирали в порошок с пентаном с получением диэтил 2-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)-2-гидроксималоната (50 г, 79%, ЖХ-МС 98%) в виде бледно-желтой жидкости.

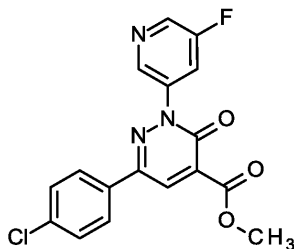
Промежуточное соединение 39. Этил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь диэтил 2-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)-2-гидроксималоната (50 г, 152.43 ммоль) и дигидрохлорида гидразина (19.2 г, 182.9 ммоль) в этаноле (500 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор бикарбоната натрия (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×600 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюент EtOAc/гексан 30:70) с получением этил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата (21 г, 42%, ЖХ-МС 95%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] = 1.31 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.87-7.95 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 13.68 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 40. Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат

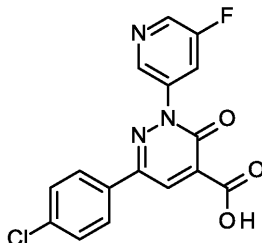


Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (682.3 мг, 2.578 ммоль) растворяли в ДМФА (27 мл). Добавляли 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1150 мг, 5.156 ммоль), 2,2'-бипиридин (1007 мг, 6.445 ммоль), карбонат натрия (328 мг, 3.093 ммоль) и безводный диацетат меди (585 мг, 3.222 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч при 40°C. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и значение pH устанавливали на 3 с помощью 2н. HCl. Осадок

фильтровали, промывали водой и сушили при 50°C в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, градиент: гексан/этилацетат) с получением 174 мг (13%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.89 (s, 3H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.23 (ddd, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.86 (br t, 1H).

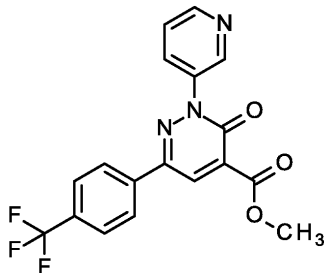
Промежуточное соединение 41. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (170 мг, 0.473 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл). При КТ добавляли раствор гидроксида лития (34 мг, 1.418 ммоль) в воде (0.40 мл). Смесь перемешивали в течение 24 ч при КТ. Добавляли воду и значение pH устанавливали на 6 с помощью 2н. HCl. Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 157 мг (96%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 7.56-7.60 (m, 2H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.24 (dt, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.87 (s, 1H).

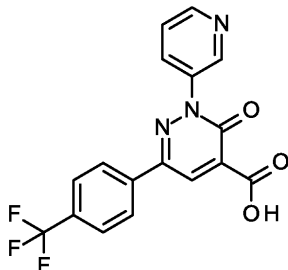
Промежуточное соединение 42. Метил 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Метил 3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (2 г, 6.71 ммоль) растворяли в ДМФА (90 мл). Добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (2.75 г, 13.41 ммоль), 2,2'-бипиридин (2.62 г, 16.77 ммоль), карбонат натрия (0.85 г, 8.02 ммоль) и безводный ди-ацетат меди (1.52 г, 8.37 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 60°C. Реакционную смесь охлаждали с помощью ледяной бани, добавляли воду (240 мл) и значение pH устанавливали на 3 с помощью 2н. HCl (20 мл). Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 50°C в вакууме с получением 1.8 г (72%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.89 (s, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.15-8.21 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.68 (br d, 1H), 8.93 (br s, 1H).

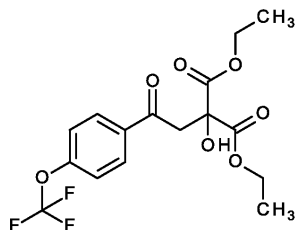
Промежуточное соединение 43. 3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (1.80 г, 4.80 ммоль) растворяли в ТГФ (28 мл). При КТ добавляли раствор гидроксида лития (345 мг, 23.95 ммоль) в воде (5 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли воду (100 мл) и значение pH устанавливали на 6 с помощью 2н. HCl (4.5 мл). К реакционной смеси добавляли метиленхлорид (50 мл) и хлороформ (50 мл). Органические слои отделяли и отбрасывали. Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 1036 мг (60%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

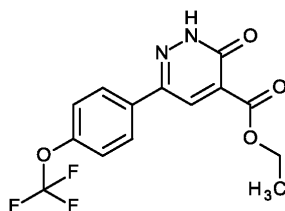
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 7.60 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.10-8.18 (m, 3H), 8.64 (d, 1H), 8.89 (d, 1H).

Промежуточное соединение 44. Диэтил гидрокси{2-оксо-2-[4-(трифторметокси)фенил]этил}малонат



Смесь 1-(4-(трифторметокси)фенил)этанона (20 г, 98.03 ммоль) и диэтилкетомалоната (23 мл, 147.02 ммоль) нагревали при 130°C в течение 48 ч и реакцию отслеживали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0-5°C и растирали в порошок с петролевым эфиром с получением диэтил 2-гидрокси-2-(2-оксо-2-(4-(трифторметокси)фенил)этил)малоната 3 (35 г, 94%, ЖХ-МС 98%) в виде бледно-желтой жидкости.

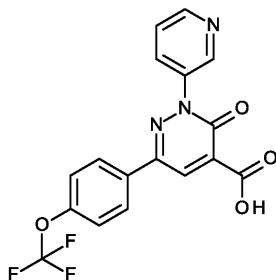
Промежуточное соединение 45. Этил 3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь диэтил 2-гидрокси-2-(2-оксо-2-(4-(трифторметокси)фенил)этил)малоната (35 г, 92.5 ммоль) и дигидрохлорида гидразина (10.6 г, 101.31 ммоль) в этаноле (350 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч и реакцию отслеживали с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении, значение pH устанавливали на 7 с использованием насыщ. водного раствора бикарбоната натрия (150 мл) и экстрагировали в этилацетате (3×350 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюент EtOAc /гексан 30:70) с получением этил 3-оксо-6-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата (12 г, 40%, ЖХ-МС 97%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 1.31 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.97-8.04 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 13.70 (br s, 1H).

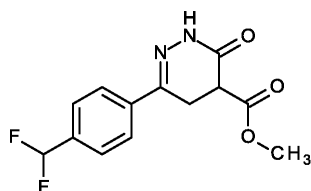
Промежуточное соединение 46. 3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Этил 3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (2 г, 6.1 ммоль) растворяли в ДМФА (80 мл). Добавляли пиридин-3-илбороновую кислоту (1.5 г, 12.2 ммоль), 2,2'-бипиридин (4.76 г, 30.46 ммоль), карбонат натрия (0.775 г, 7.3 ммоль) и безводный диацетат меди (2.76 г, 15.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C, охлаждали с последующим добавлением 6 мл 2н. водного раствора гидроксида натрия. Добавляли воду и осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 2.5 г указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD); R_t = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 378.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

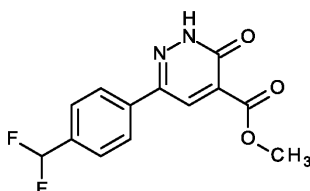
Промежуточное соединение 47. Метил 6-[4-(диформетил)фенил]-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь 2.9 г диметил {2-[4-(дифторметил)фенил]-2-оксоэтил}пропандиоата и 13.5 мл гидразина в ТГФ (1М) в уксусной кислоте перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Добавляли ещё 10 мл гидразина в ТГФ (1М) и реакцию смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Добавляли воду и образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 2.1 г указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]=3.15-3.32 (m, 2H), 3.65-3.69 (m, 3H), 3.77 (dd, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 11.36 (s, 1H).

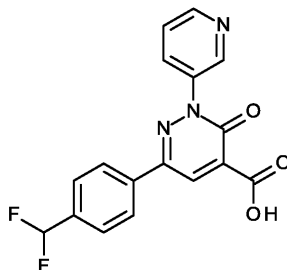
Промежуточное соединение 48. Метил 6-[4-(дифторметил)фенил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь 2089 мг метил 6-[4-(дифторметил)фенил]-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата и 2487 мг хлорида меди(II) в 215 мл ацетонитрила перемешивали при 50°C в течение 1 ч. После упаривания в вакууме остаток суспендировали в воде и осадок отфильтровывали с получением 1420 мг метил 6-[4-(дифторметил)фенил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]=3.85 (s, 3H), 7.12 (t, 1H), 7.69 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 13.76 (s, 1H).

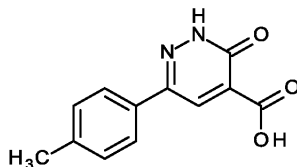
Промежуточное соединение 49. 6-[4-(Дифторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-[4-(дифторметил)фенил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (700 мг, 2.5 ммоль) растворяли в ДМФА (32 мл), добавляли пиридин-3-илбороновую кислоту (614 мг, 5 ммоль), 2,2'-бипиридин (1.95 г, 12.5 ммоль), карбонат натрия (318 мг, 3 ммоль) и безводный диацетат меди (1.13 г, 6.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 80°C, охлаждали с последующим добавлением воды. Значение pH устанавливали на 9 посредством добавления 1М водного раствора гидроксида натрия и осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 481 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]=7.10 (t, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.13 (br d, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H).

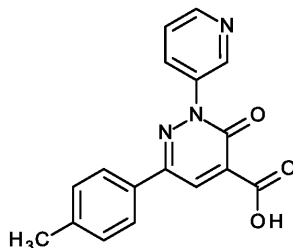
Промежуточное соединение 50. 6-(4-Метилфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Раствор 500 мг этил 6-хлор-3-гидроксипиридазин-4-карбоксилата и 436 мг 4-толилбороновой кислоты в 20 мл диоксана обрабатывали фосфатом трикалия (15 мл 0.5М раствора в воде) и Pd предкатализатором RuPhos второго поколения (CAS № [1375325-68-0]; 383 мг), нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 1,4-диоксаном (2 мл) и сушили. Полученное вещество вносили в воду и сушили сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (406 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 2.35 (s, 3H), 7.29 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.06 (s, 1H).

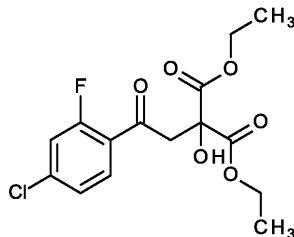
Промежуточное соединение 51. 6-(4-Метилфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



6-(4-Метилфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг) растворяли в ДМФА (3 мл). Добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (89 мг), 2,2'-бипиридин (170 мг), карбонат натрия (28 мг) и безводный диацетат меди (99 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 70°C. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 17 мг 6-(4-метилфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты.

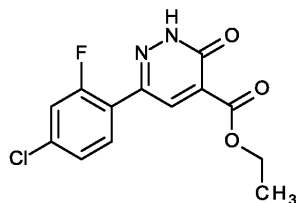
ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t = 0.58 мин; МС (ESI положит.): m/z = 308.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 52. Диэтил [2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил](гидрокси)малонат



В 100-мл круглодонную колбу помещали 1-(4-хлор-2-фторфенил)этан-1-он (10 г, 57.94 ммоль, 1.00 экв.) и 1,3-диэтил 2-оксопропандиоат (15 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при 130°C. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. В результате получали 24 г (сырого) 1,3-диэтил 2-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил]-2-гидроксипропандиоата в виде масла черного цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

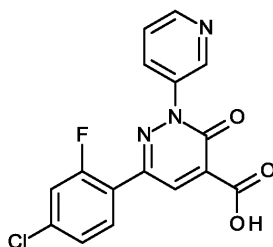
Промежуточное соединение 53. Этил 6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 1,3-диэтил 2-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил]-2-гидроксипропандиоата (24 г, 69.22 ммоль, 1.00 экв.) в этаноле (250 мл) и гидразине (15 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 80°C. Реакционную смесь затем гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали посредством 2×200 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали посредством 1×100 мл воды. Полученную в результате смесь промывали посредством 1×100 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (2:1). В результате получали 2.9 г (14%) этил 6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата в виде твердого вещества розового цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 1.29 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 13.84 (s, 1H).

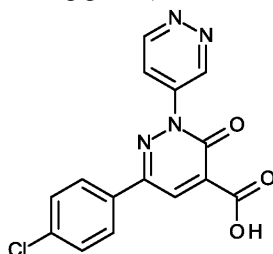
Промежуточное соединение 54. 6-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Этил 6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (500 мг) растворяли в ДМФА (22 мл). Добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (691 мг), 2,2'-бипиридин (1.31 г), карбонат натрия (214 мг) и безводный диацетат меди (765 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 80°C. После охлаждения добавляли 1М NaOH (1.7 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. 1М водный раствор хлористоводородной кислоты добавляли до осаждения продукта. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 418 мг 6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t =1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z =346.3 $[M+H]^+$.

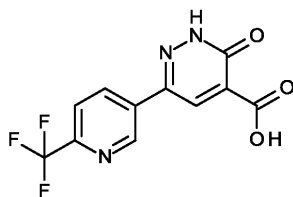
Промежуточное соединение 55. 3-(4-Хлорфенил)-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоновая кислота



Этил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (500 мг) растворяли в ДМФА (23 мл). Добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин (739 мг), 2,2'-бипиридин (1.12 г), карбонат натрия (228 мг) и безводный диацетат меди (815 мг). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч с последующим добавлением 1.8 мл 2н. водного раствора гидроксида натрия. Добавляли воду и осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 438 мг указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t =0.90 мин; МС (ESI положит.): m/z =329.2 $[M+H]^+$.

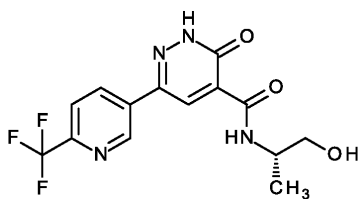
Промежуточное соединение 56. 3-Оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Раствор этил 6-хлор-3-гидроксипиридазин-4-карбоксилат (CAS № [61404-41-9]; 450 мг, 2.22 ммоль) и [6-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты (CAS № [868662-36-6]; 1.30 экв., 551 мг, 2.89 ммоль) в 1,4-диоксане (17 мл) обрабатывали фосфатом трикалия (3.00 экв. 6.7 ммоль, 13.3 мл 0.5М раствора в воде) и Pd предкатализатором RuPhos второго поколения (CAS № [1375325-68-0]; 0.20 экв. 345 мг, 444 мкмоль), нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 1,4-диоксаном (2 мл) и сушили. Полученное вещество вносили в воду и сушили сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (555 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ [м.д.]=7.98 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.68 (br d, 1H), 9.39 (s, 1H).

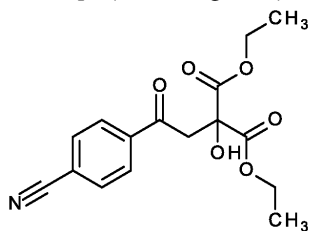
Промежуточное соединение 57. N-[(2S)-1-Гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Суспензию сырой 3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты (486 мг, 0.852 ммоль) в ДМФА (6 мл) обрабатывали раствором (2S)-2-аминопропан-1-ола (CAS № [2749-11-3]; 2.00 экв. 128 мг, 1.70 ммоль) в ДМФА (6 мл), N,N-диизопропилэтиламин (4.50 экв. 670 мкл, 3.80 ммоль) и 2,4,6-триоксида 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана (CAS № [68957-94-8]; 1.50 экв. 1.28 ммоль, 750 мкл 50 мас.% раствора в ДМФА) и перемешивали при комнатной температуре в течение одной недели. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с последующей лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (150 мг).

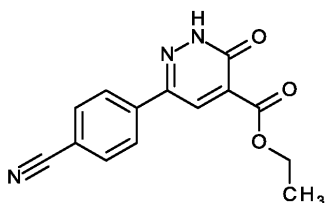
^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ [м.д.] = 1.17 (d, 3H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 9.62 (br d, 1H), 13.82 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 58. Диэтил [2-(4-цианофенил)-2-оксоэтил](гидроксипропан)дионат



В 100-мл круглодонную колбу помещали 4-ацетилбензонитрил (10 г, 68.89 ммоль, 1.00 экв.) и 1,3-диэтил 2-оксопропандионат (15 г, 86.13 ммоль, 1.25 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при 130°C. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. В результате получали 25 г (114%) 1,3-диэтил 2-[2-(4-цианофенил)-2-оксоэтил]-2-гидроксипропандионата в виде масла черного цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

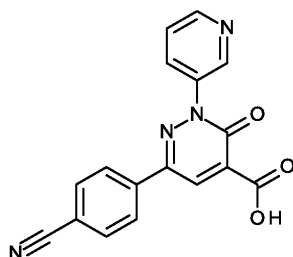
Промежуточное соединение 59. Этил 6-(4-цианофенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



В 500-мл круглодонную колбу, помещали раствор 1,3-диэтил 2-[2-(4-цианофенил)-2-оксоэтил]-2-гидроксипропандионата (25 г, 78.29 ммоль, 1.00 экв.) в этаноле (200 мл) и гидразине (15 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 80°C. Реакционную смесь затем гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали посредством 2×200 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали посредством 1×100 мл воды. Полученную в результате смесь промывали посредством 1×100 мл соляного раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (2:1). В результате получали 6 г (28%) этил 6-(4-цианофенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ [м.д.] = 1.31 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 13.84 (s, 1H).

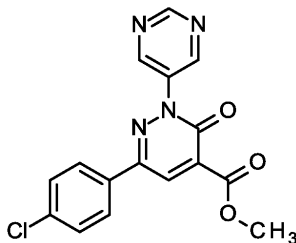
Промежуточное соединение 60. 6-(4-Цианофенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Этил 6-(4-цианофенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (500 мг) растворяли в ДМФА (24 мл). Добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (762 мг), 2,2'-бипиридин (1.45 г), карбонат натрия (236 мг) и безводный диацетат меди (843 мг). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч с последующим добавлением 1.8 мл 2н. водного раствора гидроксида натрия. Добавляли воду и осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 632 мг указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t =0.81 мин; МС (ESI положит.): m/z =319.3 $[M+H]^+$.

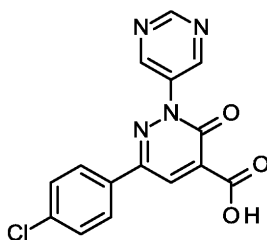
Промежуточное соединение 61. Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (50 мг, 0.189 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл). Добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (77.9 мг, 0.378 ммоль), 2,2'-бипиридин (73.8 мг, 0.472 ммоль), гидрокарбонат натрия (31.7 мг, 0.378 ммоль) и безводный диацетат меди (42.9 мг, 0.236 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли воду и значение pH устанавливали на 3 с помощью 2н. HCl. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 50°C в вакууме с получением 39.7 мг (61%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.89 (s, 3H), 7.59 (br d, 2H), 8.04 (br d, 2H), 8.57 (s, 1H), 9.20-9.33 (m, 3H).

Промежуточное соединение 62. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота

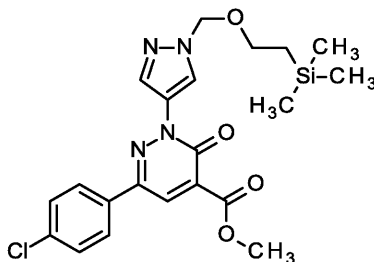


Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (275 мг, 0.802 ммоль) растворяли в ацетонитриле (13.6 мл). При КТ добавляли раствор гидроксида лития (57.6 мг, 2.41 ммоль) в воде (0.45 мл). Смесь перемешивали в течение 24 ч при 40°C.

Добавляли воду и значение pH устанавливали на 6-7 с помощью 0.5н. HCl. Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали три раза водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 251 мг (95%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 7.54 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 9.23 (s, 2H), 9.29 (s, 1H).

Промежуточное соединение 63. Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1-{[2-(триметилсилил)этоксиг]метил}-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат

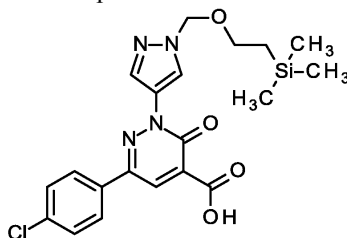


Партия 1. Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (200 мг) растворяли в ДМФА (12 мл). Добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пиразол (490 мг), 2,2'-бипиридин (295 мг), карбонат цезия (295 мг) и безводный диацетат меди (172 мг). Смесь перемешивали в течение 5 ч при КТ. Добавляли воду и значение pH устанавливали на 3 с помощью 2н. HCl. Летучие вещества удаляли в вакууме на роторном испарителе. Добавляли воду и водную фазу экстрагировали три раза хлороформом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 265 мг сырого продукта, который очищали вместе со второй партией.

Партия 2. Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (544 мг) растворяли в ацетонитриле (5.4 мл). Добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пиразол (1 г), пиридин (333 мкл), N,N-диэтилэтанамин (573 мкл), безводный диацетат меди (747 мг) и молекулярные сита (544 мг, 0.4 нм, размер частиц: <50 мкм). Смесь перемешивали в течение одного дня при КТ. Добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пиразол (320 мг) и перемешивание продолжали в течение ещё одного дня при КТ. Добавляли силикагель и летучие вещества удаляли в вакууме. Смесь предварительно очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, градиент: гексан/этилацетат) с получением 427 мг продукта, который объединяли с первой партией и очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат 7:3) с получением 220 мг указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = -0.04 (s, 9H), 0.83-0.88 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 8.07-8.12 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

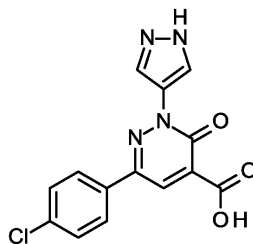
Промежуточное соединение 64. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (50 мг) растворяли в ацетонитриле (1 мл) и ТГФ (1 мл). Добавляли гидроксид лития (7.8 мг) и воду (0.118 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до половины её объема и добавляли воду (150 мл). Значение pH устанавливали на 3 с помощью 2н. HCl (7.5 мл). Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 36 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = -0.04 (s, 9H), 0.83-0.89 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 8.10-8.15 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 13.86 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 65. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Способ 1, стадия 1. Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (220 мг) растворяли в этаноле (1.85 мл). Добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (1.85 мл, 4М в диоксане) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C. Реакционной смеси давали достичь КТ и концентрировали досуха с получением 169 мг метил

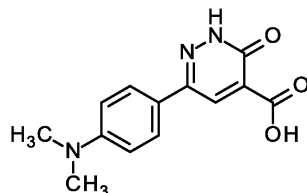
6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата. Это вещество использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Способ 2, стадия 1. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(1-{2-(триметилсилил)этокс}метил}-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (34 мг) растворяли в этаноле (0.29 мл). Добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (0.29 мл, 4М в диоксан) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C. Реакционной смеси давали достичь КТ и перемешивание продолжали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением 27 мг смеси этил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата и 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты. Это вещество использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 2. Сырое вещество, полученное в способе 1 и способе 2, объединяли в ацетонитриле (5 мл). Добавляли гидроксид лития (80 мг) и воду (0.6 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли воду (5 мл) и значение pH устанавливали на 3 с помощью 2н. HCl (1.2 мл). Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 186 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 7.56-7.61 (m, 2H), 8.09-8.14 (m, 2H), 8.34 (br s, 2H), 8.44 (s, 1H), 13.45 (br s, 2H).

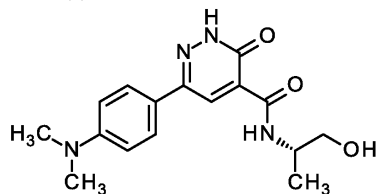
Промежуточное соединение 66. 6-[4-(Диметиламино)фенил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Раствор этил 6-хлор-3-гидроксипиридазин-4-карбоксилата (200 мг) и 4-(диметиламино)бензолбороновой кислоты (212 мг) в 1,4-диоксане (8 мл) обрабатывали фосфатом трикалия (6 мл 0.5М раствора в воде) и Pd предкатализатором RuPhos второго поколения (153 мг), нагревали до 75°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали водой и значение pH устанавливали на 3 путем добавления 1М HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой. Осадок растворяли в этилацетате и фильтрат экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и этилацетат упаривали. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 59 мг 6-[4-(диметиламино)фенил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 2.98 (s, 6H), 6.79 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.44 (s, 1H).

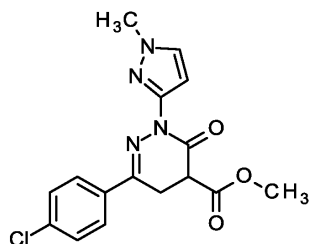
Промежуточное соединение 67. 6-[4-(Диметиламино)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 59 мг промежуточного соединения 6-[4-(диметиламино)фенил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 34 мг (2S)-2-амино-1-пропанола, 174 мг HATU, 0.16 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 11 мг 6-[4-(диметиламино)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t = 0.84 мин; МС (ESI положит.): m/z = 317.3 [M+H]⁺.

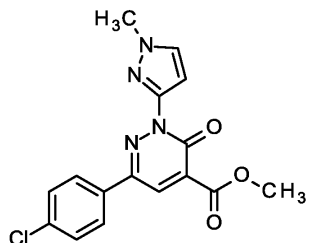
Промежуточное соединение 68. Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Диметил [2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]малонат (200 мг) и ацетат натрия (259 мг) растворяли в уксусной кислоте (7 мл). Затем добавляли порциями тригидрохлорид 3-гидразинил-1-метил-1Н-пиразола (327 мг). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи и в течение 1 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали, обрабатывали водой и лиофилизировали. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 119 мг метил 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 3.37-3.46 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.99-4.06 (m, 1H), 6.30 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H).

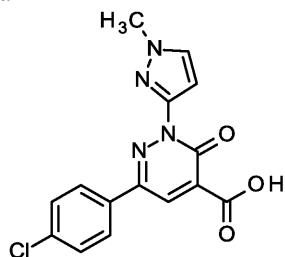
Промежуточное соединение 69. Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат (119 мг) растворяли в ацетонитриле (5 мл). Добавляли дихлорид меди (138 мг). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали, вносили в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха с получением 112 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.56 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).

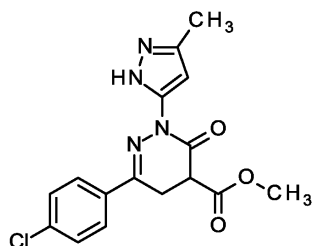
Промежуточное соединение 70. 6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (112 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл). Добавляли раствор гидроксида натрия (65 мг) в воде (0.8 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. Добавляли воду и значение pH устанавливали на 3 с помощью 2н. HCl. Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали три раза водой и сушили с лиофилизацией с получением 94 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 3.91 (s, 3H), 6.57 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.48 (s, 1H).

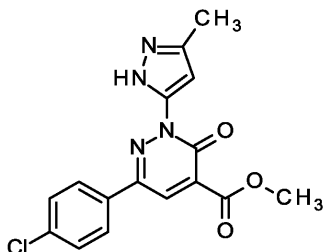
Промежуточное соединение 71. Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Диметил [2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]малонат (200 мг) и ацетат натрия (259 мг) растворяли в уксусной кислоте (7 мл). Затем добавляли порциями гидрохлорид 5-гидразинил-3-метил-1Н-пиразола (220 мг). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи и в течение 1 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали, обрабатывали водой и лиофилизировали. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 126 мг метил 6-(4-хлорфенил)-2-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t =1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z =347.3 $[M+H]^+$.

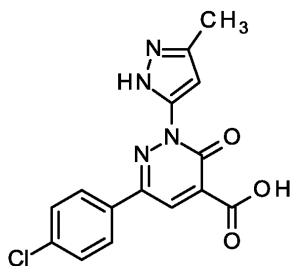
Промежуточное соединение 72. Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат (126 мг) растворяли в ацетонитриле (5 мл). Добавляли дихлорид меди (146 мг). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали, обрабатывали водой и образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили путем лиофилизации с получением 132 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t =1.08 мин; МС (ESI положит.): m/z =345.3 $[M+H]^+$.

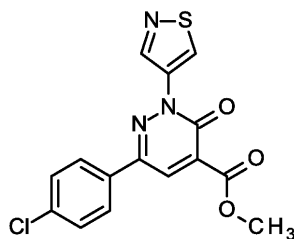
Промежуточное соединение 73. 6-(4-Хлорфенил)-2-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (132 мг) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл). Добавляли раствор гидроксида натрия (76 мг) в воде (0.96 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. Добавляли воду и значение pH устанавливали на 3 с помощью 2н. HCl. Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали три раза водой и сушили путем лиофилизации с получением 80 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [м.д.]=2.30 (s, 3H), 6.35 (br s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.97 (br d, 2H), 8.48 (br s, 1H).

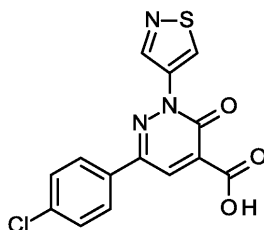
Промежуточное соединение 74. Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (500 мг) вносили в ацетонитрил (5 мл). Добавляли порошкообразное молекулярное сито (500 мг, 4 Å, 50 мкм), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-тиазол (483 мг), пиридин (153 мкл), триэтиламин (263 мкл) и безводный диацетат меди (343 мг). Смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-тиазол (211.1 мг), пиридин (104 мкл), триэтиламин (179 мкл) и безводный диацетат меди (343 мг). Смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Силикагель добавляли и летучие вещества удаляли в вакууме. Смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, градиент: гексан/этилацетат) с получением 317 мг указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.89 (s, 3H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.58 (s, 1H).

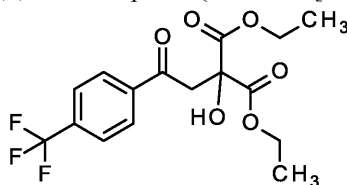
Промежуточное соединение 75. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (423 мг) суспендировали в ацетонитриле (11 мл). Добавляли гидроксид лития (87 мг), растворенный в воде (1.31 мл). Устанавливали значение pH (pH 4) и снова добавляли гидроксид лития (87 мг). Смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Добавляли воду (5 мл) и значение pH устанавливали на 3 с помощью 2N. HCl (1.2 мл). Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 340 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 7.58 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.41 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 9.59 (br s, 1H).

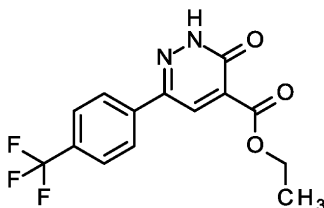
Промежуточное соединение 76. Диэтил гидрокси{2-оксо-2-[4-(трифторметил)фенил]этил}малонат



1-[4-(Трифторметил)фенил]этанон (50 г, 0.266 моль) и диэтилоксомалонат (66.0 г, 0.379 моль) перемешивали при 120°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и твердое вещество фильтровали и промывали петролейным эфиром (300 мл) с получением 70 г (73%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.19 (t, 6H), 3.76 (s, 2H), 4.18 (q, 4H), 6.47 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.15 (d, 2H).

Промежуточное соединение 77. Этил 3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат

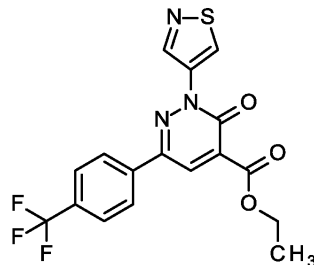


Диэтил гидрокси{2-оксо-2-[4-(трифторметил)фенил]этил}малонат (70 г, 0.193 моль) и дигидрохлорид гидразина (22.3 г, 0.212 моль) в этаноле (600 мл) нагревали при 70°C в течение 24 ч. После завершения, реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Сырой про-

дукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат 50%) с получением 35.0 г (58%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.31 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 13.81 (s, 1H).

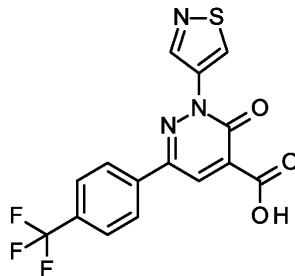
Промежуточное соединение 78. Этил 3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Этил 3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (1.20 г, 3.84 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (24 мл). Добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-тиазол (1.05 г, 5.00 ммоль), пиридин (622 мкл, 7.69 ммоль), N,N-диэтилэтанамин (1.07 мл, 7.69 ммоль) и безводный диацетат меди (907 мг, 5.00 ммоль). Смесь перемешивали в течение 28 ч при КТ. Добавляли воду и значение pH устанавливали на 3 с помощью 2н. HCl. Осадок фильтровали, промывали три раза водой и сушили при 50°C в вакууме с получением 1.915 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.34 (t, 3H), 4.37 (q, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).

Промежуточное соединение 79. 3-Оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



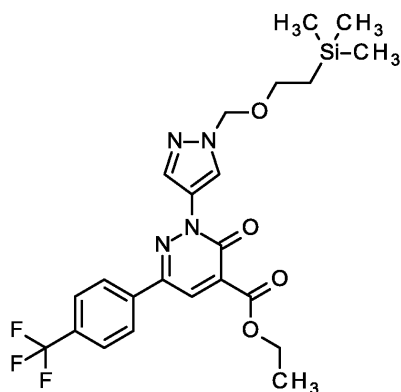
К этил 3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилату (1.91 г, 3.88 ммоль) в ацетонитриле (35 мл) добавляли гидроксид лития (278 мг, 11.63 ммоль) в воде (4.2 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Добавляли воду (5 мл) и значение pH устанавливали на 3 с помощью хлористоводородной кислоты (3 мл, 2н.). Осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 1.3 г указанного в заголовке соединения и исходного вещества.

Осадок (465 мг) перемешивали при 60°C в водном растворе гидроксида натрия. Твердое вещество фильтровали теплым и промывали водой. Остаток сушили, суспендировали в воде (20 мл) и значение pH устанавливали на 3 с помощью 2М хлористоводородной кислоты. Твердое вещество собирали, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 195 мг (11%) указанного в заголовке соединения. Первый фильтрат подкисляли посредством 2М хлористоводородной кислоты до значения pH 4, осадок собирали, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 180 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

Оставшееся вещество с примесями (720 мг) перемешивали в водном растворе гидроксида натрия в течение 1 ч при КТ. Значение pH устанавливали на 3 с помощью хлористоводородной кислоты (2 мл, 2 М) и смесь перемешивали в течение 0.5 ч при КТ. Твердое вещество фильтровали, промывали три раза водой, сушили в вакууме при 50°C с получением 660 мг (37%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 7.88 (br d, 2H), 8.28 (br d, 2H), 8.59 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 9.62 (br s, 1H), 13.94 (br s, 1H).

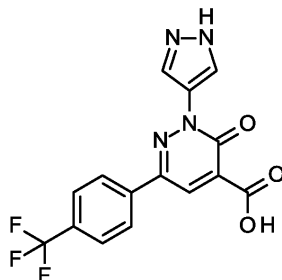
Промежуточное соединение 80. Этил 3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2-(1-{2-(триметилсилил)этокс}метил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Этил 3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (1.00 г, 3.20 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (10 мл). Добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол (1.35 г, 4.16 ммоль), пиридин (0.52 мл, 6.41 ммоль), N,N-диэтилэтанамином (0.893 мл, 6.41 ммоль) и безводный диацетат меди (756 мг, 4.16 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 дней при КТ. Добавляли 1 эквивалент 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразола. Смесь перемешивали в течение 1 дня при КТ, 1 дня при 50°C, 8 ч при 60°C и в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь охлаждали и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат 75:25) с получением 1.44 г (88%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = -0.04 (s, 9H), 0.83-0.89 (m, 2H), 1.34 (t, 3H), 3.55-3.63 (m, 2H), 4.36 (q, 2H), 5.50 (s, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H).

Промежуточное соединение 81. 3-Оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота

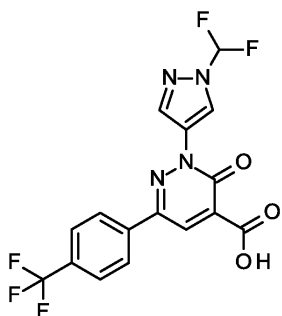


Стадия 1. Этил 3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (1.38 г, 3.20 ммоль) суспендировали в этаноле (11.3 мл). Добавляли гидрохлорид в диоксане (11.3 мл, 4M) и перемешивали в течение 5 ч при 70°C. В течение ночи смесь перемешивали при КТ и затем в течение 5 ч при 70°C. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали досуха с получением 1.01 г соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 2. Промежуточное соединение (1.01 г), полученное на стадии 1, суспендировали в ацетонитриле (24 мл). Добавляли гидроксид лития (192 мг, 8.01 ммоль) в воде (6 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Добавляли воду (5 мл) и значение pH устанавливали на 3 с помощью хлористоводородной кислоты (1.2 мл, 2н.). Осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 695 мг (73%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 7.87 (d, 2H), 8.27-8.43 (m, 5H), 13.38 (br s, 2H).

Промежуточное соединение 82. 2-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



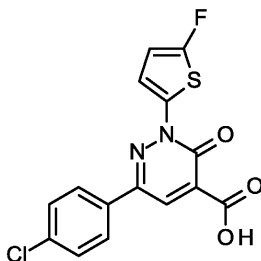
Стадия 1. Метил 3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (0.40 г,

1.34 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (7 мл). Добавляли молекулярные сита (400 мг, 0.4 мм, размер частиц: <50 мкм), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (491 мг, 2.01 ммоль), пиридин (0.217 мл, 2.68 ммоль), N,N-диэтилэтанамина (0.374 мл, 2.68 ммоль) и безводный диацетат меди (487 мг, 2.68 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч при КТ. Добавляли 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (300 мг, 1.23 ммоль) и перемешивали в течение 3 дней при КТ. Смесь разбавляли водой и подкисляли хлористоводородной кислотой (2н.). Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 50°C с получением 1.21 г промежуточного соединения 1 с молекулярными ситами, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 2. Промежуточное соединение (1.01 г), полученное на стадии 1, суспендировали в ацетонитриле (30 мл). Добавляли гидроксид лития (96.2 мг, 4.02 ммоль) в воде (2 мл) и смесь перемешивали в течение 20 ч при 40°C. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат устанавливали на pH 4 с помощью хлористоводородной кислоты (2н.). Осадок фильтровали, промывали водой три раза и сушили в вакууме при 50°C с получением 380 мг (71%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 7.89 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.48-8.57 (m, 2H), 9.01 (s, 1H), 13.88 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 83. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фтор-2-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота

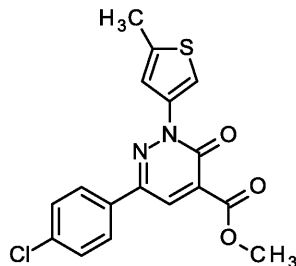


Стадия 1. Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (0.20 г, 0.756 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (8 мл). Добавляли 2-(5-фтор-2-тиенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (569 мг, 2.49 ммоль), пиридин (0.122 мл, 1.51 ммоль), N,N-диэтилэтанамина (0.211 мл, 1.51 ммоль) и безводный диацетат меди (275 мг, 1.51 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч при КТ и 120 ч при 50°C. Реакционную смесь разбавляли буферным раствором (15 мл, pH 7), перемешивали и осадок фильтровали, промывали три раза водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 446 мг сырого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 2. Промежуточное соединение (446 мг), полученное на стадии 1 суспендировали в ацетонитриле (13 мл). Добавляли гидроксид лития (146 мг, 6.11 ммоль) в воде (2.5 мл) и смесь перемешивали в течение 24 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), значение pH устанавливали на 3 с помощью хлористоводородной кислоты (2н.) и осадок фильтровали, промывали водой три раза и сушили в вакууме при 50°C с получением 335 мг соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t=0.73 мин; МС (ESI положит.): m/z=351.2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 84. Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(5-метил-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат

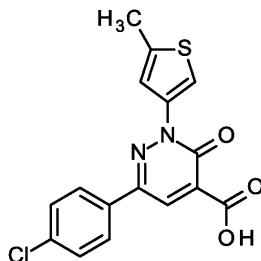


Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (0.10 г, 0.378 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (2 мл). Добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(5-метил-3-тиенил)-1,3,2-диоксаборолан (127 мг, 0.567 ммоль), пиридин (0.061 мл, 0.756 ммоль), N,N-диэтилэтанамина (0.105 мл, 0.756 ммоль) и безводный диацетат меди (137 мг, 0.756 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч при КТ и 23 ч при 50°C. Вторую партию, которую синтезировали в аналогичных условиях, но перемешивали в течение 24 ч при 50°C, объединяли с этой партией и затем выливали в буферный раствор с значением pH 7. Смесь

перемешивали в течение короткого периода времени, осадок фильтровали, промывали дважды водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 460 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 3.88 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.45 (s, 1H).

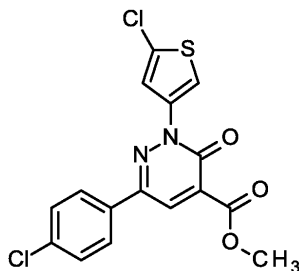
Промежуточное соединение 85. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-метил-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(5-метил-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (272 мг, 0.754 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6.8 мл). Добавляли гидроксид лития (54.2 мг, 2.262 ммоль) в воде (1.36 мл) и смесь перемешивали в течение 24 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (15 мл), значение pH устанавливали на 3 с помощью хлористоводородной кислоты (2н.) и осадок фильтровали, промывали водой дважды и сушили в вакууме при 50°C с получением 225 мг (86%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t=0.78 мин; МС (ESI положит.): m/z=347.2 [M+H]⁺.

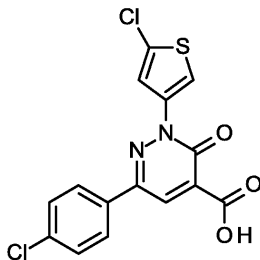
Промежуточное соединение 86. Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(5-хлор-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (0.20 г, 0.756 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (6 мл). Добавляли 2-(5-хлор-3-тиенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (277 мг, 1.133 ммоль), пиридин (0.122 мл, 1.511 ммоль), N,N-диэтилэтанамин (0.211 мл, 1.511 ммоль) и безводный диацетат меди (275 мг, 1.511 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали и добавляли буферный раствор со значением pH 7 (10 мл). Смесь перемешивали в течение короткого периода времени, осадок фильтровали, промывали дважды водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 520 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. 70 мг этой партии очищали с помощью ВЭЖХ с получением 25 мг указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 3.88 (s, 3H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.03-8.07 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

Промежуточное соединение 87. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-хлор-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота

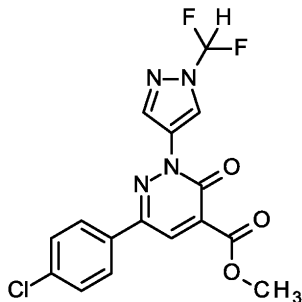


Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(5-хлор-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (288 мг, 0.755 ммоль) растворяли в ацетонитриле (8.3 мл). Добавляли гидроксид лития (54.3 мг, 2.266 ммоль) в воде (1.60 мл) и смесь перемешивали в течение 4 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли

водой (15 мл), значение pH устанавливали на 3 с помощью хлористоводородной кислоты (2н.) и осадок фильтровали, промывали водой дважды и сушили в вакууме при 45°C с получением 300 мг соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): $R_t=0.75$ мин; МС (ESI положит.): $m/z=367.2$ $[M+H]^+$.

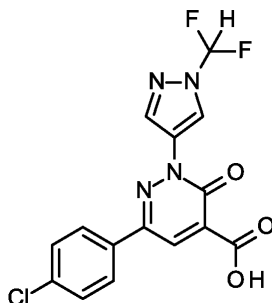
Промежуточное соединение 88. Метил 6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Метил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (0.10 г, 0.378 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (1 мл). Добавляли молекулярные сита (100 мг, 0.4 нм, размер частиц: <50 мкм), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (138 мг, 0.567 ммоль), пиридин (0.061 мл, 0.756 ммоль), N,N-диэтилэтанами́н (0.105 мл, 0.756 ммоль) и безводный диацетат меди (137 мг, 0.756 ммоль). Смесь перемешивали в течение 48 ч при КТ, добавляли 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (100 мг, 0.410 ммоль) и перемешивали в течение 72 ч при КТ. Смесь разбавляли водой и немного подкисляли. Осадок фильтровали и сушили в вакууме при 50°C с получением 315 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.89 (s, 3H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.91 (t, 1H), 8.11-8.15 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

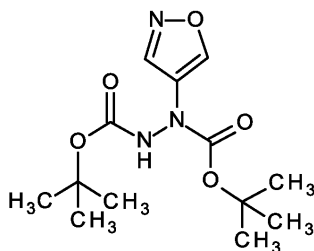
Промежуточное соединение 89. 6-(4-Хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (646 мг, 1.697 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (35 мл). Добавляли гидроксид лития (122 мг, 5.09 ммоль) в воде (2 мл) и смесь перемешивали в течение 20 ч при 40°C. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (30 мл) и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат устанавливали на значение pH 4 с помощью хлористоводородной кислоты (2н.) и осадок фильтровали, промывали три раза водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 360 мг соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 7.57-7.62 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.12-8.17 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 13.86 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 90. Ди-трет-бутил 1-(1,2-оксазол-4-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат

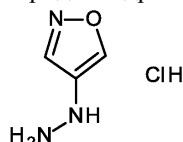


К раствору диэтилового эфира (30 мл) при -78°C по каплям добавляли н-бутиллитий (2.5М в гекса-

не, 21.6 мл, 54 ммоль). Добавляли 4-бром-1,2-оксазол (4.00 г, 27.0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор ди-трет-бутил (Е)-диазол-1,2-дикарбоксилата (9.33 г, 40.6 ммоль) в диэтиловом эфире (30 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Реакционную смесь добавляли к воде (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (дважды 200 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат 4:1-11:9) с получением 1.99 г (16%) указанного в заголовке продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.40-1.60 (m, 18H), 6.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

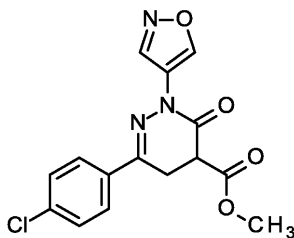
Промежуточное соединение 91. Гидрохлорид 4-гидразино-1,2-оксазола



Хлористоводородную кислоту (4М в 1,4-диоксане, 10.0 мл, 40.0 ммоль) добавляли к раствору ди-трет-бутил 1-(1,2-оксазол-4-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата (2.64 г, 8.82 ммоль), в 1,4-диоксане (10 мл) и смесь нагревали при 50°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 863 мг (76%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₃): δ [м.д.] = 8.42 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

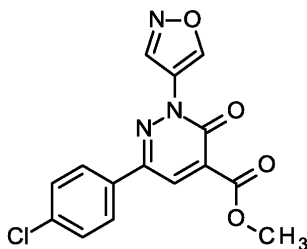
Промежуточное соединение 92. Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(1,2-оксазол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь диметил [2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]малоната (494 мг, 1.74 ммоль), гидрохлорида 4-гидразино-1,2-оксазола (588 мг, 3.47 ммоль) и ацетата натрия (641 мг, 7.81 ммоль) в уксусной кислоте (11.8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч. Реакционную смесь концентрировали и добавляли к воде (200 мл). Твердые вещества собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением 567 мг (98%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 3.34-3.49 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 9.07 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).

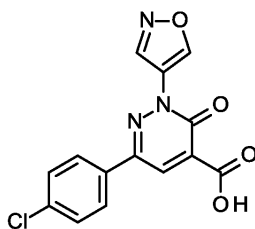
Промежуточное соединение 93. Метил 6-(4-хлорфенил)-2-(1,2-оксазол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



К раствору метил 6-(4-хлорфенил)-2-(1,2-оксазол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата (586 мг, 1.76 ммоль) в ацетонитриле (10.5 мл) добавляли хлорид меди(II) (1.18 г, 8.78 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и остужали в течение 16 ч. Смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и добавляли к воде. Твердые вещества собирали путем фильтрации и сушили с получением 563 мг (97%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 3.61 (s, 3H), 7.56 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.72 (s, 1H).

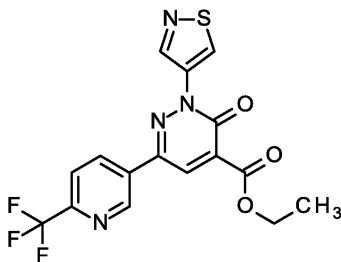
Промежуточное соединение 94. 6-(4-Хлорфенил)-2-(1,2-оксазол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



К раствору метил 6-(4-хлорфенил)-2-(1,2-оксазол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата (383 мг, 1.16 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (2М в воде, 10.0 мл, 20.0 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 48 ч. Смесь охлаждали до КТ и твердые вещества собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением 246 мг (67%) указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 7.56 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 8.46 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H).

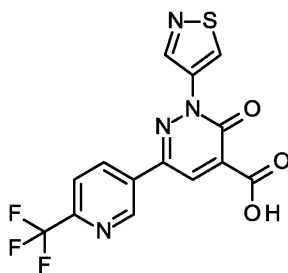
Промежуточное соединение 95. Этил 3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Этил 3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (475 мг, 1.52 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (10 мл). Добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-тиазол (480 мг, 2.28 ммоль), пиридин (0.245 мл, 3.03 ммоль), N,N-диэтилэтанамин (0.423 мл, 3.03 ммоль) и безводный диацетат меди (358 мг, 1.97 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч при КТ. Добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-тиазол (100 мг, 0.474 ммоль) и перемешивали в течение 24 ч при КТ. Добавляли буферный раствор со значением pH 7 (50 мл) и перемешивали в течение короткого периода времени. Осадок фильтровали, промывали дважды водой и сушили в вакууме при 45°C с получением 630 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.34 (t, 3H), 4.38 (q, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.42 (d, 1H), 9.64 (s, 1H).

Промежуточное соединение 96. 3-Оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота

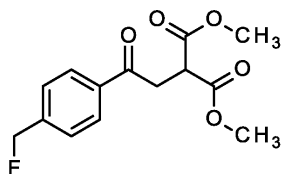


Этил 3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (625 мг, 1.58 ммоль) суспендировали в ТГФ (19 мл). Добавляли гидроксид лития (113 мг, 4.73 ммоль) в воде (2.3 мл) и перемешивали при КТ в течение 24 ч. Добавляли воду (100 мл) и значение pH устанавливали на 4 с помощью хлористоводородной кислоты (0.5н.). Смесь перемешивали в течение короткого периода времени, осадок фильтровали, промывали три раза водой и сушили при 45°C в вакууме с получением 585 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 7.99 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H).

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t = 0.59 мин; МС (ESI положит.): m/z = 369.1 [M+H]⁺.

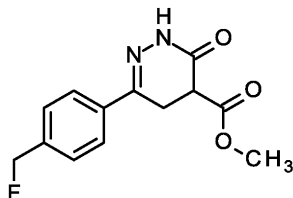
Промежуточное соединение 97. Диметил {2-[4-(фторметил)фенил]-2-оксоэтил} малонат



2-Бром-1-[4-(фторметил)фенил]этанон (5.5 г, 23.80 ммоль) растворяли в ацетоне (120 мл). Добавляли диметилмалонат (6.94 г, 52.50 ммоль) и карбонат калия (5.0 г, 36.18 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Объем смеси уменьшали наполовину в вакууме на роторном испарителе. Затем её выливали в воду (550 мл), содержащую небольшое количество соляного раствора. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои промывали водой и концентрированным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Добавляли вторую партию, полученную в аналогичных условиях (0.5 г исходного вещества бромидокетона) и летучие вещества удаляли в условиях высокого вакуума при 70°C. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/этилацетат) с получением 5.59 г (76%) указанного в заголовке продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.65 (d, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.99 (t, 1H), 5.54 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.04 (d, 2H).

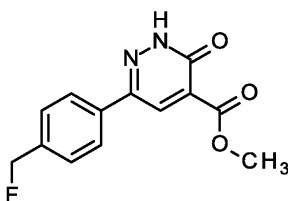
Промежуточное соединение 98. Метил 6-[4-(фторметил)фенил]-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Диметил {2-[4-(фторметил)фенил]-2-оксоэтил}малонат (2.50 г, 8.86 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (31.4 мл). При КТ добавляли раствор гидразина в ТГФ (14 мл, 1.0М, 14 ммоль). Затем смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и добавляли раствор гидразина в ТГФ (2.1 мл, 1.0М, 2.1 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C в течение 3 ч и при КТ в течение 120 ч. Добавляли воду (150 мл) и смесь перемешивали в течение некоторого времени. Осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали три раза водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 1.781 г (76%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.19 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (dd, 1H), 5.45 (d, 2H), 7.47 (dd, 2H), 7.78-7.82 (m, 2H), 11.29 (s, 1H).

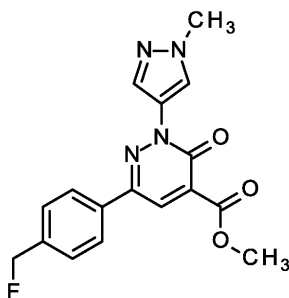
Промежуточное соединение 99. Метил 6-[4-(фторметил)фенил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Метил 6-[4-(фторметил)фенил]-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат (1.00 г, 3.78 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл). Добавляли дихлорид меди (1.60 г, 11.90 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали и выливали в воду (150 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок фильтровали с отсасыванием, промывали три раза водой и сушили при 50°C в вакууме с получением 1.02 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.85 (s, 3H), 5.48 (d, 2H), 7.53 (br d, 2H), 7.93 (br d, 2H), 8.39 (s, 1H), 13.69 (br s, 1H).

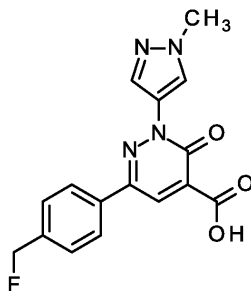
Промежуточное соединение 100. Метил 6-[4-(фторметил)фенил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Метил 6-[4-(фторметил)фенил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (0.940 г, 3.58 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (10 мл). Добавляли безводный сульфат натрия (0.950 г, 6.68 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1.2 г, 5.77 ммоль), пиридин (0.58 мл, 7.17 ммоль), N,N-диэтилэтанамин (1 мл, 7.17 ммоль) и безводный диацетат меди (1.3 г, 7.17 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 дней. Добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0.522 г, 2.51 ммоль) и безводный диацетат меди (651 мг, 3.58 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 4 дней. Смесь разбавляли дихлорметаном и добавляли силикагель. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан/этанол 95:5) с получением 1.05 г (85%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.51 (d, 2H), 7.54-7.59 (m, 2H), 8.07-8.12 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

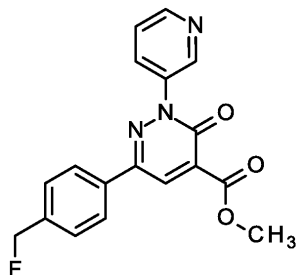
Промежуточное соединение 101. 6-[4-(Фторметил)фенил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-[4-(фторметил)фенил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (1.05 г, 3.07 ммоль) суспендировали в ТГФ (50.5 мл). Добавляли гидроксид лития (221 мг, 9.20 ммоль) в воде (2.5 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Значение pH устанавливали на 3 с помощью хлористоводородной кислоты (4 мл, 2н.). Осадок фильтровали, промывали три раза водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 352 мг (35%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.93 (s, 3H), 5.51 (d, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 8.11-8.15 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 13.88 (br s, 1H).

Промежуточное соединение 102. Метил 6-[4-(фторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат

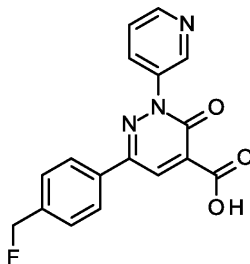


Метил 6-[4-(фторметил)фенил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (0.725 г, 2.77 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (7.4 мл). Добавляли безводный сульфат натрия (0.725 г, 5.10 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (851 мг, 4.15 ммоль), пиридин (448 мкл, 5.53 ммоль), N,N-диэтилэтанамин (771 мкл, 5.53 ммоль) и безводный диацетат меди (1.004 г, 5.53 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Значение pH устанавливали на 3 с помощью хлористоводородной кислоты (2н.). Осадок фильтровали, промывали три раза водой (1 мл) и сушили в вакууме при 50°C в течение ночи. Твердые вещества растирали в порошок со смесью дихлорметан/метанол 1:1, фильтровали и сушили в вакууме при 50°C с получением 942 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.88 (s, 3H), 5.50 (d, 2H), 7.56 (br d, 2H), 8.00 (br d, 2H), 8.40-

8.69 (m, 1H).

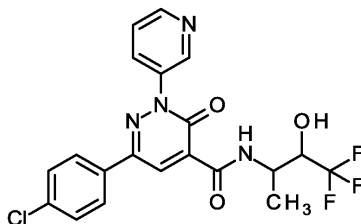
Промежуточное соединение 103. 6-[4-(Фторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-[4-(фторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (915 мг, 2.70 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (24 мл). Добавляли гидроксид лития (194 мг, 8.09 ммоль) в воде (2.91 мл). Добавляли дополнительное количество воды (3 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), перемешивали в течение 30 мин и затем значение pH устанавливали на 3 с помощью хлористоводородной кислоты (4 мл, 2н.). Осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме при 50°C с получением 728 мг (78%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t =0.53 мин; МС (ESI положит.): m/z =326.4 $[M+H]^+$.

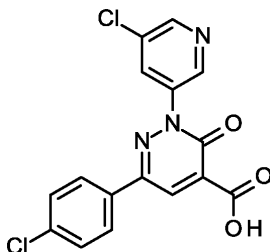
Промежуточное соединение 104. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (245 мг, 0.75 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (10 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид 3-амино-1,1,1-трифторбутан-2-ола 1:1 (174.5 мг, 0.97 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.59 мл, 3.36 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 0.71 г, 50% в ДМФА, 1.12 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакцию смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%))/ацетонитрил, градиент) с получением 52.8 мг (16%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t =1.22 мин; МС (ESI положит.): m/z =454.3 $[M+H]^+$.

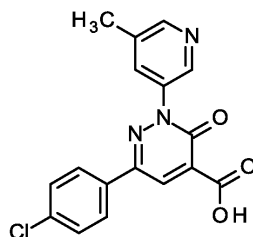
Промежуточное соединение 105. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Этил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (250 мг, 0.9 ммоль) растворяли в ДМФА (12 мл). Добавляли (5-хлорпиридин-3-ил)бороновую кислоту (282 мг, 1.79 ммоль), 2,2'-бипиридин (700.5 мг, 4.48 ммоль), карбонат натрия (0.114 г, 1.076 ммоль) и безводный диацетат меди (407 мг, 2.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C, охлаждали с последующим добавлением 2.7 мл 2н. водного раствора гидроксида натрия. Смесь перемешивали в течение ночи, добавляли воду и осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 402 мг указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t =1.25 мин; МС (ESI положит.): m/z =364.0 $[M+H]^+$.

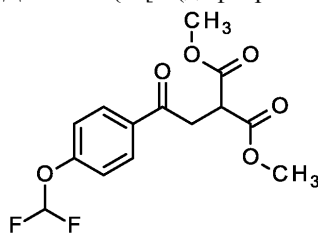
Промежуточное соединение 106. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-метилпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Этил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (250 мг, 0.9 ммоль) растворяли в ДМФА (12 мл). Добавляли 5-метилпиридин-3-бороновая кислота (245.7 мг, 1.79 ммоль), 2,2'-бипиридин (700.5 мг, 4.48 ммоль), карбонат натрия (0.114 г, 1.076 ммоль) и безводный диацетат меди (407 мг, 2.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C, охлаждали с последующим добавлением 2.7 мл 2н. водного раствора гидроксида натрия. Смесь перемешивали в течение ночи, добавляли воду и осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 317 мг указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t =1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z =342.2 $[M+H]^+$.

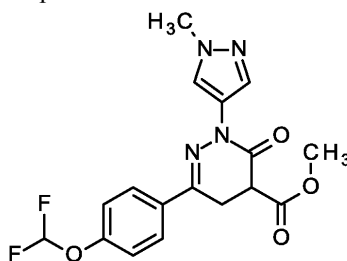
Промежуточное соединение 107. Диметил {2-[4-(дифторметокси)фенил]-2-оксоэтил} малонат



4.5 г диметилмалоната и 3.6 г карбоната калия добавляли к раствору 4.8 г 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этан-1-она в 120 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем гасили водой. Ацетон упаривали и оставшуюся водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: гексан/этилацетат с вплоть до 40% этилацетата) с получением 4.3 г диметил {2-[4-(дифторметокси)фенил]-2-оксоэтил} малоната.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.=3.60-3.65 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.98 (t, 1H), 7.22-7.66 (m, 3H), 8.05-8.11 (m, 2H).

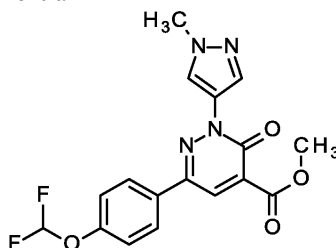
Промежуточное соединение 108. Метил 6-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь диметил {2-[4-(дифторметокси)фенил]-2-оксоэтил} малоната (1 г, 3.16 ммоль), дигидрохлорида 4-гидразино-1-метил-1Н-пиразола (1.23 г, 6.32 ммоль) и ацетата натрия (1.17 г, 14.23 ммоль) в 30 мл уксусной кислоты перемешивали при 45°C в течение 3 ч и при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительное количество дигидрохлорида 4-гидразино-1-метил-1Н-пиразола (1 г, 3.16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь вносили в воду, осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 1.05 г (88%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д.=3.35-3.45 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.99-4.05 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.94-8.03 (m, 2H), 8.08 (s, 1H).

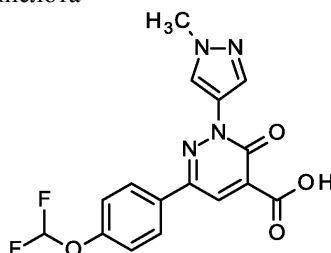
Промежуточное соединение 109. Метил 6-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь метил 6-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата (1.05 г, 2.77 ммоль) и хлорида меди(II) (1.12 г, 8.3 ммоль) в 37.5 мл ацетонитрила перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь вносили в воду и осадок отфильтровывали с получением 1.08 г (количественно) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.=3.88 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H), 8.10-8.14 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

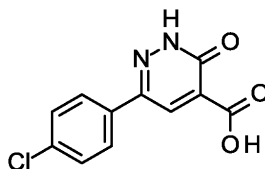
Промежуточное соединение 110. 6-[4-(Дифторметокси)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (3.8 г, 10.1 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл). При КТ добавляли 2М раствора гидроксида натрия (12.6 мл, 25.2 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли водой и обрабатывали посредством 1М HCl. Значение pH устанавливали на 3 и осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали три раза водой и сушили в вакууме с получением 276 мг (50%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.=3.92 (s, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 8.09-8.18 (m, 3H), 8.43-8.48 (m, 1H), 8.50-8.55 (m, 1H).

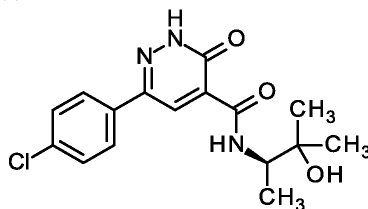
Промежуточное соединение 111. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Этил 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (2.0 г, 7.2 ммоль) растворяли в ТГФ (37 мл). При КТ добавляли 2М раствора гидроксида натрия (9 мл, 18 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли водой и обрабатывали посредством 2М HCl. Значение pH устанавливали на 3 и осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали три раза водой и сушили в вакууме с получением 1.79 г (99%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.=7.55-7.59 (d, 2H), 7.95-7.99 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 14.1 (brs, 2H).

Промежуточное соединение 112. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

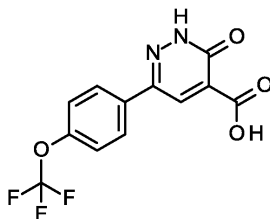


6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (1425 мг, 5.68 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (30 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (3R)-3-амино-2-метилбутан-2-ола 1:1 (1191 мг, 8.53 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4.46 мл, 25.6 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 5.43 г, 50% в ДМФА, 8.53 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи с последующим добавлением воды и насыщенного раствора хлорида аммония. Вновь образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 626 мг (33%)

указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.=1.09-1.11 (m, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.15 (s, 3H), 3.85-3.97 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.53 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 13.86 (br s, 1H).

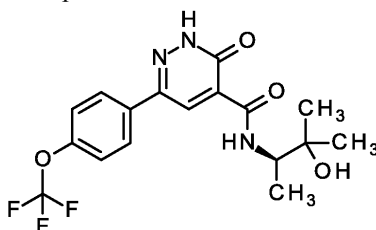
Промежуточное соединение 113. 3-Оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Синтез осуществляли по аналогии с синтезом промежуточного соединения 111 из этил 3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t =1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z =301.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

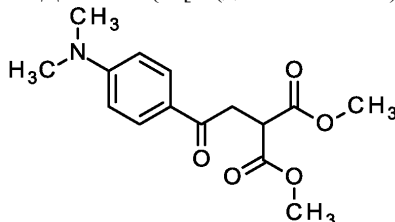
Промежуточное соединение 114. N-[(2R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Синтез осуществляли по аналогии с синтезом промежуточного соединения 112 из 3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.=1.10 (s, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.15 (s, 3H), 3.85-3.97 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.97-8.09 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.75 (br d, 1H), 14.02 (br s, 1H).

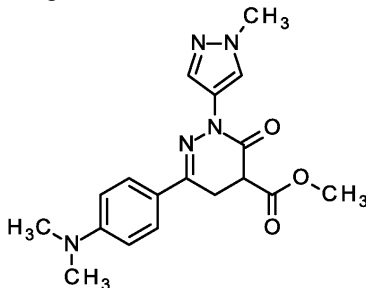
Промежуточное соединение 115. Диметил {2-[4-(диметиламино)фенил]-2-оксоэтил}малонат



Диметилмалонат (5.45 г, 41.3 ммоль) и карбонат калия (4.3 г, 31 ммоль) добавляли к раствору 4-(диметиламино)фенацилбромид (5.0 г, 20.6 ммоль) в 145 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем гасили водой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 4.66 г (77%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.=3.02 (s, 6H), 3.48 (d, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.93 (t, 1H), 6.72 (d, 2H), 7.81 (d, 2H).

Промежуточное соединение 116. Метил 6-[4-(диметиламино)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат

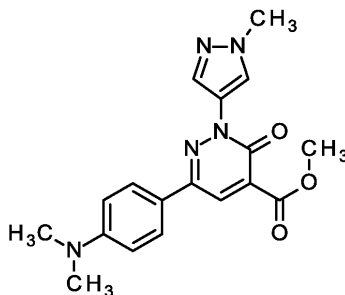


Смесь диметил {2-[4-(диметиламино)фенил]-2-оксоэтил}малоната (500 мг, 1.7 ммоль), дигидрохлорида 4-гидразино-1-метил-1Н-пиразола (336 мг, 2.2 ммоль) и ацетата натрия (629 мг, 7.6 ммоль) в 14 мл АсОН перемешивали при КТ в течение ночи, а затем при 50°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное

количество дигидрохлорида 4-гидразино-1-метил-1Н-пиразола (258 мг, 1.7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, а затем при 50°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь вносили в воду и смесь экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали (фильтровальная бумага MN 617 WA) и концентрировали в вакууме с получением 516 мг (85%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): $R_t=1.05$ мин; МС (ESI положит.): $m/z=356.5$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 117. Метил 6-[4-(диметиламино)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат

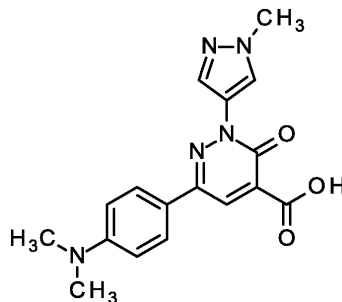


Смесь метил 6-[4-(диметиламино)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата (516 мг, 1.45 ммоль) и йодида (737 мг, 2.9 ммоль) в 11 мл уксусной кислоты перемешивали при КТ в течение 48 ч. Добавляли дополнительное количество йодида (368.5 мг, 1.45 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь вносили в насыщенный раствор тиосульфата натрия и этилацетата. Фазы разделяли и органическую фазу промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия и соляным раствором, фильтровали (фильтровальная бумага MN 617 WA) и концентрировали в вакууме с получением 936 мг (чистота 55%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В;

поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): $R_t=1.7$ мин; МС (ESI положит.): $m/z=354.4$ $[M+H]^+$.

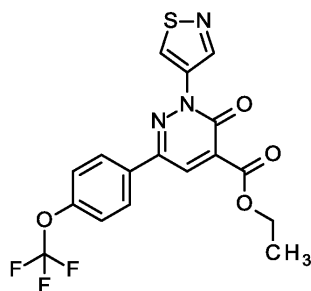
Промежуточное соединение 118. 6-[4-(Диметиламино)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-[4-(диметиламино)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (936 мг, 1.45 ммоль, 55%) растворяли в ТГФ (5 мл). При КТ добавляли 2М раствора гидроксида натрия (1.5 мл, 3.0 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли водой и обрабатывали посредством 1М HCl. Значение pH устанавливали на 3 с последующим добавлением этилацетата. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали (фильтровальная бумага MN 617 WA) и концентрировали в вакууме с получением 99 мг (20%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): $R_t=1.11$ мин; МС (ESI положит.): $m/z=340.3$ $[M+H]^+$.

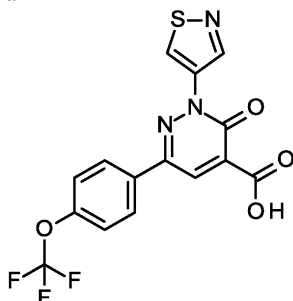
Промежуточное соединение 119. Этил 3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Этил 3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (207 мг, 0.63 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6 мл) с последующим добавлением молекулярных сит (4 Å, порошок, 0.176 г), 4-(тетрамethyl-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)-1,2-тиазола (200 мг, 0.95 ммоль), триэтиламина (0.18 мл, 1.26 ммоль), пиридина (0.10 мл, 1.26 ммоль) и безводного диацетата меди (229.5 мг, 1.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C, фильтровали через целит, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент: гексан/этилацетат с вплоть до 50% этилацетата) с получением 95 мг (36%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.=1.34 (t, 3H), 4.36 (q, 2H), 7.53 (dd, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.51 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.59 (s, 1H).

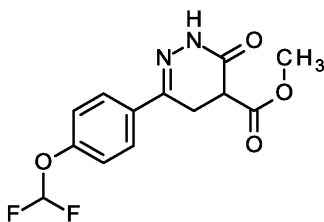
Промежуточное соединение 120. 3-Оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Этил 3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (90 мг, 0.22 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл). При КТ добавляли 2М раствор гидроксида натрия (0.33 мл, 0.66 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли водой и обрабатывали посредством 1М HCl. Значение pH устанавливали на 3 и осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 74 мг (88%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.=7.48-7.55 (m, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).

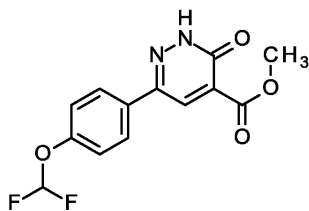
Промежуточное соединение 121. Метил 6-[4-(дифторметокси)фенил]-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь диметил {2-[4-(дифторметокси)фенил]-2-оксоэтил}малоната (709 мг, 2.24 ммоль), гидразина в ТГФ (1М, 4.5 мл, 4.5 ммоль) и ацетата натрия (828 мг, 10.1 ммоль) в 21 мл AcOH перемешивали при КТ в течение ночи, а затем 6 ч при 50°C. Добавляли дополнительное количество гидразина в ТГФ (1М, 6.7 мл, 6.7 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Затем реакцию смесь вносили в воду, осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 334 мг (50%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.=3.13-3.30 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.71-3.77 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.81 (d, 2H), 11.27 (s, 1H).

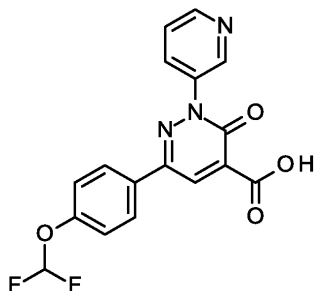
Промежуточное соединение 122. Метил 6-[4-(дифторметокси)фенил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Смесь метил 6-[4-(диформетокси)фенил]-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилата (1.3 г, 4.4 ммоль) и хлорида меди(II) (1.77 г, 13.2 ммоль) в 60 мл ацетонитрила перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь вносили в воду и осадок отфильтровывали с получением 1.13 г (87%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.=3.85 (s, 3H), 7.29 (br d, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 13.66 (s, 1H).

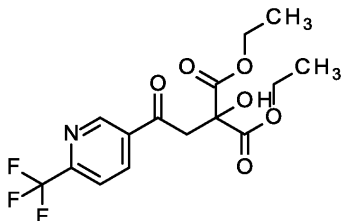
Промежуточное соединение 123. 6-[4-(Диформетокси)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



Метил 6-[4-(диформетокси)фенил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (550 мг, 1.86 ммоль) растворяли в ДМФА (12 мл) с последующим добавлением пиридин-3-илбороновой кислоты (456 мг, 3.7 ммоль), 2,2'-бипиридина (1.45 г, 9.3 ммоль), карбоната натрия (236 мг, 2.23 ммоль) и безводного диацетата меди (843.1 мг, 4.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C, а затем 48 ч при КТ. Затем добавляли 2М раствора гидроксида натрия (1.86, 3.7 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч с последующим добавлением воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 610 мг (91%) указанного в заголовке соединения.

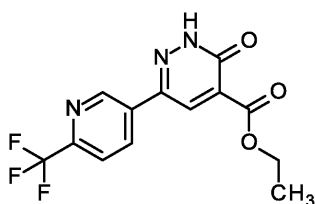
ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t =1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z =360.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 124. Диэтил гидрокси{2-оксо-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}малонат



В 100-мл круглодонную колбу помещали 1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этанон (10 г, 52.87 ммоль) и 1,3-диэтил 2-оксопропандиоат (15.65 г, 89.9 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при 130°C с последующим добавлением ещё 1,3-диэтил 2-оксопропандиоата (13.81 г, 79.30 ммоль) и нагреванием в течение ещё 13 ч при 130°C. Полученную в результате смесь охлаждали до КТ и выливали в пентан. Осадок отфильтровывали, промывали пентаном и водой с получением 22.6 г (сырого) диэтил гидрокси{2-оксо-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}малоната, который использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 125. Этил 3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат

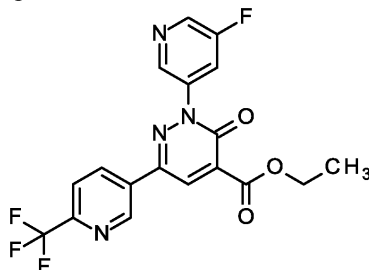


К раствору диэтил гидрокси{2-оксо-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}малоната (22.6 г, 62.2

ммоль) в этаноле (255 мл) добавляли гидрохлорид гидразина (7.2 г, 68.5 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при 80°C. Реакционную смесь затем гасили путем добавления воды. Полученный в результате осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 13.26 г (68%) этил 3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.=1.32 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 8.01-8.06 (m, 1H), 8.47-8.51 (m, 1H), 8.52-8.57 (m, 1H), 9.23-9.26 (m, 1H), 13.92 (s, 1H).

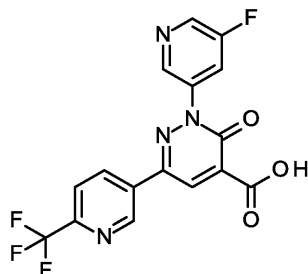
Промежуточное соединение 126. Этил 2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Этил 3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (5 г, 15.96 ммоль) растворяли в ацетонитриле (141 мл) с последующим добавлением (5-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты (3.37 г, 23.94 ммоль), триэтиламина (4.45 мл, 31.9 ммоль), пиридина (2.58 мл, 31.9 ммоль) и безводного диацетата меди (7.25 г, 39.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C с последующим добавлением воды. Раствор устанавливали на значение pH 3 посредством добавления 1M водной хлористоводородной кислоты с последующим экстрагированием этилацетатом три раза. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5.6 г (86%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t=1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z=409.2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 127. 2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота

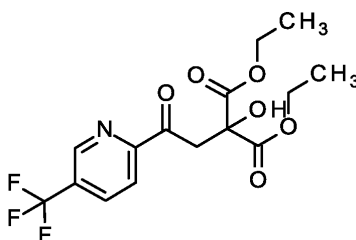


Этил 2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат (5.6 г, 13.7 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) с последующим добавлением 20.5 мл (41.1 ммоль) 2N. водного раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Добавляли воду к реакционной смеси и значение pH устанавливали на pH 3 с помощью 1M водной хлористоводородной кислоты. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 3.19 г (70%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В;

поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t=1.00 мин; МС (ESI положит.): m/z=381.6 [M+H]⁺.

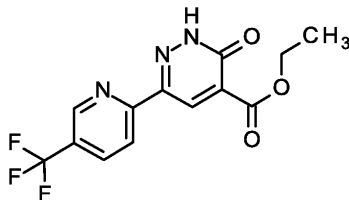
Промежуточное соединение 128. Диэтил гидроксид{2-оксо-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}малонат



1-[5-(Трифторметил)пиридин-2-ил]этанон (3.8 г, 20.1 ммоль) и диэтилкетомалонат (7.0 г, 40.2 ммоль) смешивали и перемешивали при 130°C в течение 24 ч. После охлаждения до КТ, смесь вносили в этилацетат и воду. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали (фильтровальная бумага MN 617 WA) и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, градиент: гексан/этилацетат) с получением 4.64 г (64%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1.18 (t, 6H), 3.91 (q, 2H), 4.17 (q, 4H), 6.50 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.42-8.47 (m, 1H), 9.17 (dd, 1H).

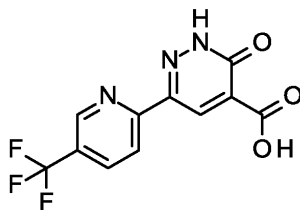
Промежуточное соединение 129. Этил 3-оксо-6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилат



Диэтил гидрокси{2-оксо-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}малонат (4.6 г, 12.66 ммоль) и дигидрохлорид гидразина (1.79, 17.1 ммоль) растворяли в этаноле (52 мл) и перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 9 ч. После добавления воды образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 3.19 г (81%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1.31 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 8.24-8.29 (m, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.07-9.11 (m, 1H), 13.94 (s, 1H).

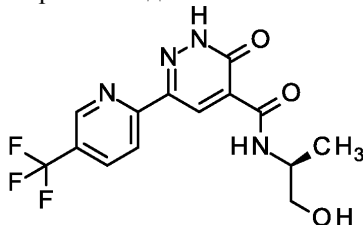
Промежуточное соединение 130. 3-Оксо-6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



3.0 г сырой смеси, содержащей неизвестное количество этил 3-оксо-6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксилата, растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) с последующим добавлением 9.2 мл (18.4 ммоль) 2н. водного раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Добавляли воду к реакционной смеси и значение pH устанавливали на pH 3 с помощью 1М водной хлористоводородной кислоты. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 1.05 г сырой смеси, содержащей указанное в заголовке соединение.

ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD): R_t=1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z=286.1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 131. N-[(2S)-1-Гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



1.051 г сырой смеси, содержащей неизвестное количество 3-оксо-6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты и 312 мг (4.15 ммоль) аланинола, растворяли в 16 мл ДМФА и обрабатывали посредством HATU (2.1 г, 5.54 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (1.07 г, 8.3 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (16.9 мг, 0.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и вносили в воду и этилацетат. Фазы разделяли и органические фазу промывали соляным раствором, фильтровали (фильтровальная бумага MN 617 WA) и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, градиент: гексан/этилацетат) с получением 383 мг указанного в заголовке соединения.

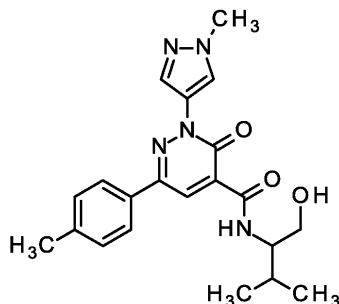
ЖХ-МС (Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-

99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инъекция: 2 мкл; DAD-сканирование: 210-400 нм; ELSD); $R_t=0.93$ мин; МС (ESI положит.): $m/z=343.5$ $[M+H]^+$.

Экспериментальный раздел - примеры.

Следующие примеры описывают вариант осуществления настоящего изобретения, не ограничивая изобретение только этими примерами.

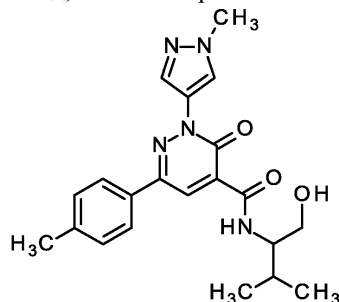
Пример 1. N-(1-Гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 100 мг промежуточного соединения 6, 33.2 мг 2-амино-3-метилбутан-1-ола, 184 мг HATU и 125 мг этилдиизопропиламина в 5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ ((колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил/вода (0.1 об.% муравьиной кислоты)-градиент)) с получением 25.3 мг N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H -ЯМР: (400 МГц, 25°C, Метанол- d_4): δ [м.д.] = 1.00-1.07 (m, 6H); 2.02-2.13 (m, 1H); 2.41 (s, 3H); 3.67-3.75 (m, 2H); 3.95-4.01 (m+s, 4H); 7.34 (d, 2H); 7.88 (d, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.64 (s, 1H).

Пример 2. N-(1-Гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1



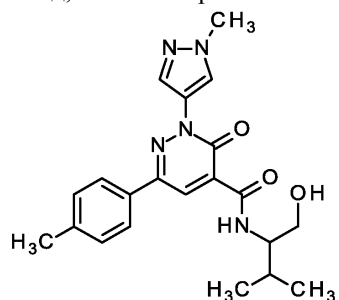
ВЭЖХ-разделение 24 мг N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 1) на хиральной колонке (Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм, элюент: гексаны/этанол, градиент, с 20-50% этанола, поток 40 мл/мин) приводило к получению 6 мг N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 0.90-0.96 (m, 6H); 1.95-2.03 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 3.43-3.50 (m, 1H); 3.53-3.60 (m, 1H); 3.81-3.90 (m, 1H); 3.93 (s, 3H); 4.82 (t, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.95 (d, 2H); 8.10 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 9.55 (d, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: $R_t=3.65$ мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IB 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: гексаны/этанол 50:50, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.

Пример 3. N-(1-Гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2



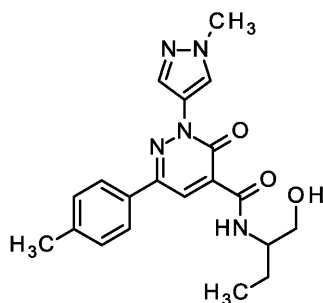
Разделение 24 мг примера 1 в соответствии с примером 2 дополнительно приводило к получению 6 мг N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.90-0.96 (m, 6H); 1.95-2.03 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 3.43-3.50 (m, 1H); 3.53-3.60 (m, 1H); 3.81-3.90 (m, 1H); 3.93 (s, 3H); 4.82 (t, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.95 (d, 2H); 8.10 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 9.55 (d, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 6.15 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IB 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: гексаны/этанол 50:50, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.

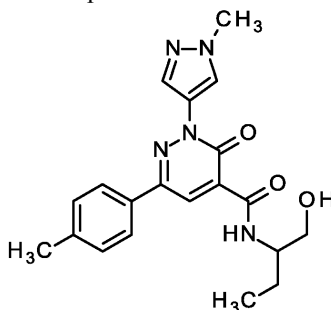
Пример 4. N-(1-Гидроксибутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 100 мг промежуточного соединения 7, 40.7 мг 2-аминобутан-1-ола и 85 мкл триэтиламина в 10 мл дихлорметана перемешивали на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Затем реакционную смесь гасили водой и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия фильтровали и упаривали досуха. Остаток подвергали флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир 1:2) с получением 34 мг N-(1-гидроксибутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H-ЯМР: (400 МГц, 25°C, метанол-d₄): δ [м.д.] = 1.02 (t, 3H); 1.59-1.83 (m, 2H); 2.41 (s, 3H); 3.68 (d, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.01-4.07 (m, 1H); 7.34 (d, 2H); 7.87 (d, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.62 (s, 1H).

Пример 5. N-(1-Гидроксибутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1



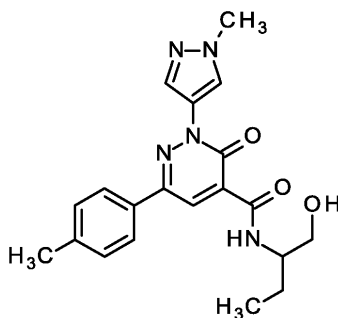
ВЭЖХ-разделение 33 мг N-(1-гидроксибутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 4) на хиральной колонке (Chiralpak IC 5 мкм 250×30 мм, элюент: гексаны (0.1% диэтиламин)/(этанол/метанол 50:50) градиент с 20-50% (этанол/метанол 50:50), поток 40 мл/мин) приводило к получению 8 мг N-(1-гидроксибутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.91 (t, 3H); 1.47-1.56 (m, 1H); 1.64-1.72 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 3.34-3.49 (m, 1H); 3.51-3.56 (m, 1H); 3.87-3.95 (m+s, 4H); 4.89 (t, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.95 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.56 (s, 2H); 9.51 (d, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 4.68 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IC 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: гексаны (0.1 % диэтиламин)/(этанол/метанол 50:50) градиент с 20-50% (этанол/метанол 50:50), поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.

Пример 6. N-(1-Гидроксибутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2



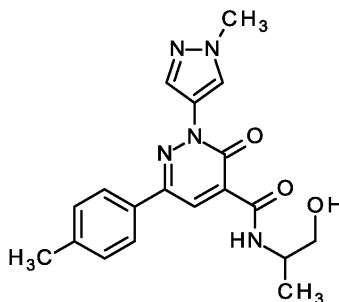
Разделение 33 мг примера 4 в соответствии с примером 5 дополнительно приводило к получению 8 мг N-(1-гидроксибутан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] = 0.91 (t, 3H); 1.47-1.56 (m, 1H); 1.64-1.72 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 3.34-3.49 (m, 1H); 3.51-3.56 (m, 1H); 3.87-3.95 (m+s, 4H); 4.89 (t, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.95 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.56 (s, 2H); 9.51 (d, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 6.25 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IC 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: гексаны (0.1 % диэтиламин)/(этанол/метанол 50:50) градиент с 20-50% (этанол/метанол 50:50), поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.

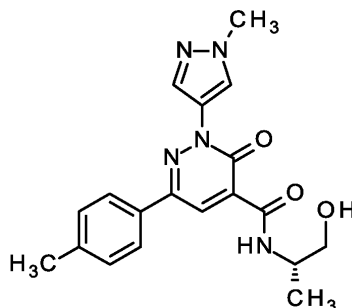
Пример 7. N-(1-Гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 100 мг промежуточного соединения 7, 34.3 мг 2-аминопропан-1-ола и 85 мкл триэтиламина в 10 мл дихлорметана перемешивали на водяной бане со льдом в течение 10 мин. Затем реакционную смесь гасили водой и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток подвергали флэш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир 1:2) с получением 40.8 мг N-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H -ЯМР: (400 МГц, 25°C, Метанол- d_4): δ [м.д.] = 1.30 (d, 3H); 2.41 (s, 3H); 3.61-3.69 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.15-4.23 (m, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.60 (s, 1H).

Пример 8. N-[(2S)-1-Гидроксипропан-2-ил]-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



А: раствор 80 мг промежуточного соединения 6, 38 мг (2S)-2-аминопропан-1-ола, 147 мг НАТУ и 0.135 мл этилдиизопропиламина в 5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь гасили водой и смесь экстрагировали дихлорметаном два раза. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток подвергали флэш-хроматографии (градиент: дихлорметан/метанол с вплоть до 3% метанола) с получением 20 мг N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

В: ВЭЖХ-разделение 39 мг N-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-

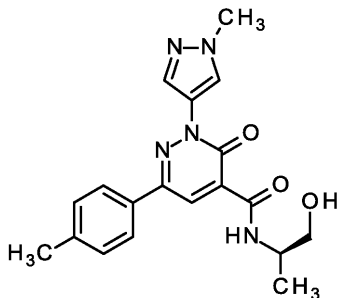
ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 7) на хиральной колонке (Chiralpak IC 5 мкм 250×30 мм, элюент: гексаны (0.1% диэтиламин)/(этанол/метанол 50:50) градиент с 20-50% (этанол/метанол 50:50), поток 40 мл/мин) приводило к получению 9 мг N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.34 (d, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.85 (dd, 1H); 3.70 (ddd, 1H); 3.80 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.26-4.34 (m, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 9.87 (d, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 5.28 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IC 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: гексаны (0.1% диэтиламин)/(этанол/метанол 50:50) градиент с 20-50% (этанол/метанол 50:50), поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.

Пример 9. N-[(2R)-1-Гидроксипропан-2-ил]-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



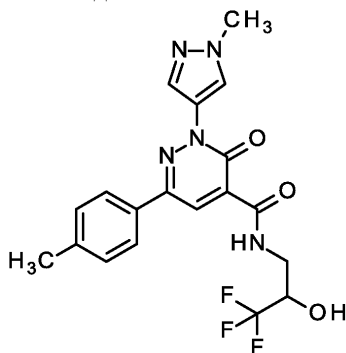
Разделение 39 мг примера 7, в соответствии с примером 8, методикой В, дополнительно приводило к получению 13 мг N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.34 (d, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.85 (dd, 1H); 3.70 (ddd, 1H); 3.80 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.26-4.34 (m, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 9.87 (d, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 7.07 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IC 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: гексаны (0.1% диэтиламин)/(этанол/метанол 50:50) градиент с 20-50% (этанол/метанол 50:50), поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.

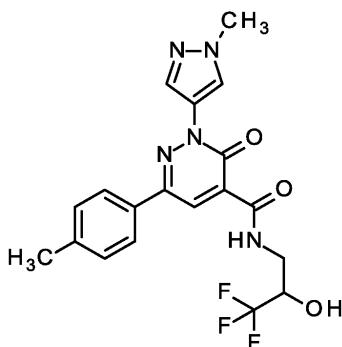
Пример 10. 6-(4-Метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 100 мг промежуточного соединения 6, 83.2 мг 3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ола, 184 мг НАТУ и 0.17 мл этилдиизопропиламина в 5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь гасили водой и смесь экстрагировали дихлорметаном два раза. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток подвергали флэш-хроматографии (градиент: дихлорметан/метанол с вплоть до 2% метанола) с получением 65 мг 6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 2.44 (s, 3H); 3.78 (ddd, 1H); 3.90 (ddd, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.18-4.27 (m, 1H); 4.56 (d, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 10.24 (bt, 1H).

Пример 11. (-)-6-(4-Метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1



ВЭЖХ-разделение 63 мг 6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 10) на хиральной колонке (Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм, элюент: метанол (0.1% диэтиламин)/этанол 50:50, поток 30 мл/мин) приводило к получению 29 мг (-)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

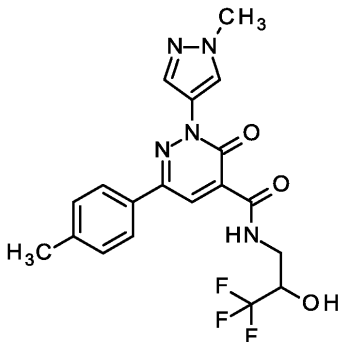
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 2.44 (s, 3H); 3.78 (ddd, 1H); 3.90 (ddd, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.18-4.27 (m, 1H); 4.56 (d, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 10.24 (bt, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 2.69 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IC 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: метанол (0.1 % диэтиламин)/этанол 50:50, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{20}$ = -6.7° +/- 0.62° (с=1.00, метанол).

Пример 12. (+)-6-(4-Метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2



Разделение 63 мг примера 10 в соответствии с примером 11 дополнительно приводило к получению 29 мг (+)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

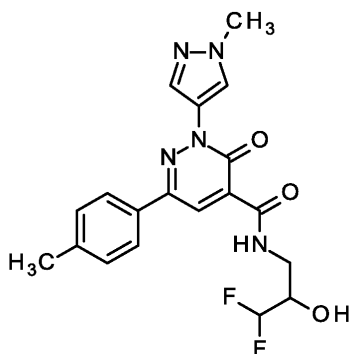
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 2.44 (s, 3H); 3.78 (ddd, 1H); 3.90 (ddd, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.18-4.27 (m, 1H); 4.56 (d, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 10.24 (bt, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 3.11 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IC 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: метанол (0.1% диэтиламин)/этанол 50:50, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{20}$ = 5.6° +/- 0.47° (с=1.00, метанол).

Пример 13. N-(3,3-Дифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

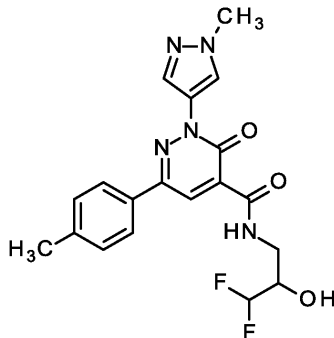


Раствор 100 мг промежуточного соединения 6, 71.6 мг 3-амино-1,1-дифторпропан-2-ола, 184 мг НАТУ и 0.17 мл этилдиизопропиламина в 5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в те-

чение 14 ч. Затем реакционную смесь гасили водой и смесь экстрагировали дихлорметаном два раза. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток подвергали флэш-хроматографии (градиент: дихлорметан/метанол с вплоть до 2% метанола) с получением 55 мг N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 2.43 (s, 3H); 3.67-3.77 (m, 1H); 3.84 (ddd, 1H); 3.95-4.09 (m+s, 4H); 4.11 (d, 1H); 5.79 (dt, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.16 (bt, 1H).

Пример 14. N-(3,3-Дифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1



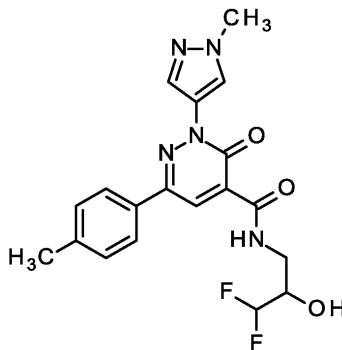
ВЭЖХ-разделение 53 мг N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 13) на хиральной колонке (Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм, элюент: метанол (0.1% диэтиламин)/этанол 50:50, поток 30 мл/мин) приводило к получению 24 мг N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 2.43 (s, 3H); 3.67-3.77 (m, 1H); 3.84 (ddd, 1H); 3.95-4.09 (m+s, 4H); 4.11 (d, 1H); 5.79 (dt, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.16 (bt, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 3.92 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: метанол (0.1% диэтиламин)/этанол 50:50, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.

Пример 15. N-(3,3-Дифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2



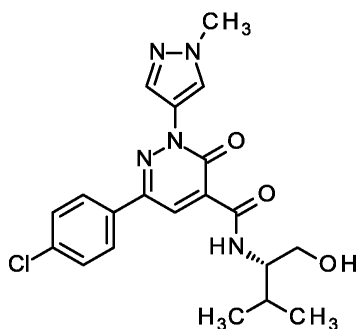
Разделение 53 мг примера 13, в соответствии с примером 14, дополнительно приводило к получению 24 мг N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-6-(4-метилфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 2.43 (s, 3H); 3.67-3.77 (m, 1H); 3.84 (ddd, 1H); 3.95-4.09 (m+s, 4H); 4.11 (d, 1H); 5.79 (dt, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.16 (bt, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 4.78 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: метанол (0.1% диэтиламин)/этанол 50:50, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.

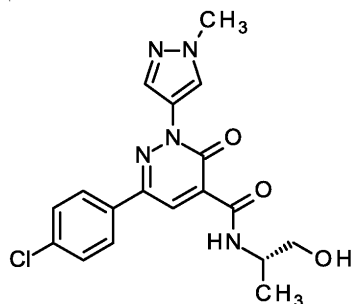
Пример 16. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 80 мг промежуточного соединения 11, 49.9 мг (2S)-2-амино-3-метилбутан-1-ола, 138 мг НАТУ и 0.13 мл этилдиизопропиламина в 5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакцию смесь гасили водой и смесь экстрагировали дихлорметаном два раза. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ ((колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил/вода (0.1 об.% муравьиной кислоты)-градиент)) с получением 45 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.05 (d, 3H), 1.06 (d, 3H), 2.01-2.14 (m, 1H), 2.79 (t, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 4H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.85-7.90 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.93 (br d, 1H).

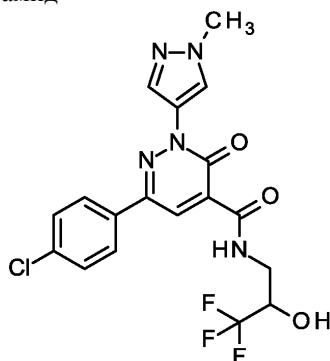
Пример 17. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 80 мг промежуточного соединения 11, 29.1 мг (2S)-2-аминопропан-1-ола, 110 мг НАТУ и 0.1 мл этилдиизопропиламина в 5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакцию смесь гасили водой и смесь экстрагировали дихлорметаном два раза. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ ((колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил/вода (0.1 об.% муравьиной кислоты)-градиент)) с получением 50 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.34 (d, 3H); 2.73-2.82 (m, 1H); 3.66-3.73 (m, 1H); 3.77-3.84 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.26-4.36 (m, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.87 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 9.82 (bd, 1H).

Пример 18. 6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида

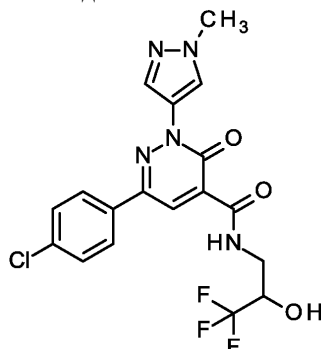


Раствор 130 мг промежуточного соединения 11, 101 мг 3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ола, 224 мг НАТУ и 0.21 мл этилдиизопропиламина в 10 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакцию смесь гасили водой и смесь экстрагировали дихлорметаном два раза. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток подвергали флэш-хроматографии (градиент: дихлорметан/метанол с вплоть до 2% метанола) с получением 160 мг

6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 3.70-3.79 (m, 1H); 3.93 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.21-4.28 (m, 1H); 4.64 (br s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.15 (bt, 1H).

Пример 19. (-)-6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



ВЭЖХ-разделение 158 мг 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 18) на хиральной колонке (Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм, элюент: CO_2 /2-пропанол 77:23, поток 100 мл/мин, $p=150$ бар, $T=40^\circ\text{C}$) приводило к получению 50 мг (-)-6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

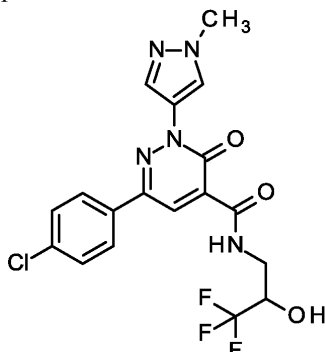
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 3.70-3.79 (m, 1H); 3.93 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.21-4.28 (m, 1H); 4.64 (br s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.15 (bt, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: $R_t=2.76$ мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: CO_2 /2-пропанол 77:23, поток 4 мл/мин, $p=100$ бар, $T=37.5^\circ\text{C}$; DAD-сканирование: 254 нм.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{20} = -5.2^\circ \pm 0.35^\circ$ ($c=1.00$, метанол).

Пример 20. (+)-6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Разделение 158 мг примера 18 в соответствии с примером 19 дополнительно приводило к получению 55 мг (+)-6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 3.70-3.79 (m, 1H); 3.93 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.21-4.28 (m, 1H); 4.64 (br s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.15 (bt, 1H).

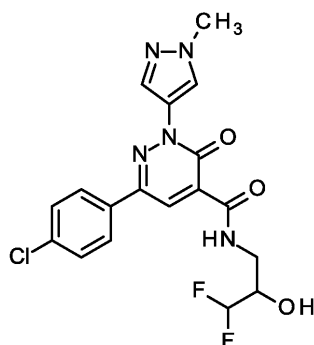
Хиральная ВЭЖХ: $R_t=3.75$ мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: CO_2 /2-пропанол 77:23, поток 4 мл/мин, $p=100$ бар, $T=37.5^\circ\text{C}$; DAD-сканирование: 254 нм.

Оптическое вращение:

$[\alpha]_D^{20} = 6.9^\circ \pm 0.23^\circ$ ($c=1.00$, метанол).

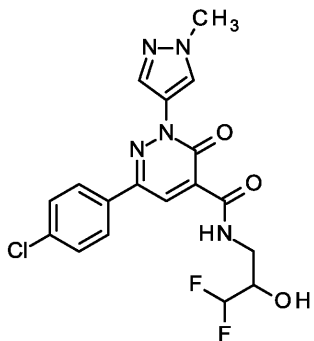
Пример 21. 6-(4-Хлорфенил)-N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 110 мг промежуточного соединения 11, 59.1 мг 3-амино-1,1-дифторпропан-2-ола, 152 мг НАТУ и 0.14 мл этилдиизопропиламина в 5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь гасили водой и смесь экстрагировали дихлорметаном два раза. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ ((колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил/вода (0.1 об.% муравьиной кислоты)-градиент)) с получением 65 мг 6-(4-хлорфенил)-N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 3.68-3.77 (m, 1H); 3.85 (ddd, 1H); 3.96-4.08 (m+s, 5H); 5.79 (dt, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.10 (bt, 1H).

Пример 22. (-)-6-(4-Хлорфенил)-N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



ВЭЖХ-разделение 63 мг 6-(4-хлорфенил)-N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 21) на хиральной колонке (Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм, элюент: CO_2 /2-пропанол 71:29, поток 100 мл/мин, $p=150$ бар, $T=40^\circ\text{C}$) приводило к получению 15 мг (-)-6-(4-хлорфенил)-N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

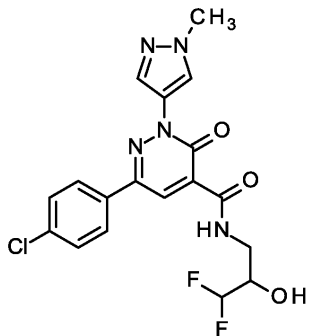
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 3.68-3.77 (m, 1H); 3.85 (ddd, 1H); 3.96-4.08 (m+s, 5H); 5.79 (dt, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.10 (bt, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: $R_t=2.50$ мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: CO_2 /2-пропанол 71:29, поток 4 мл/мин, $p=100$ бар, $T=37.5^\circ\text{C}$; DAD-сканирование: 254 нм.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{20} = -6.6^\circ \pm 0.41^\circ$ ($c=1.00$, метанол).

Пример 23. (+)-6-(4-Хлорфенил)-N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Разделение 63 мг пример 21 в соответствии с примером 22 дополнительно приводило к получению 20 мг (+)-6-(4-хлорфенил)-N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

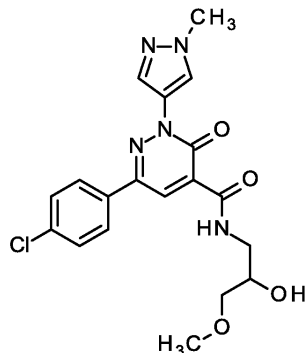
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 3.68-3.77 (m, 1H); 3.85 (ddd, 1H); 3.96-4.08 (m+s, 5H); 5.79 (dt, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.10 (bt, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 4.12 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: CO₂/2-пропанол 71:29, поток 4 мл/мин, р = 100 бар, T = 37.5°C; DAD-сканирование: 254 нм.

Оптическое вращение: [α]_D²⁰ = 8.4° +/- 0.32° (с = 1.00, метанол).

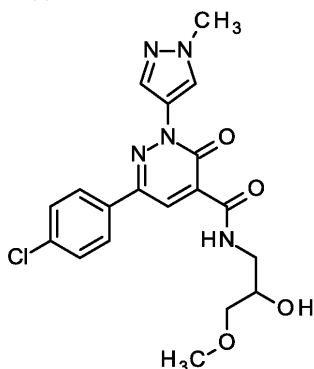
Пример 24. 6-(4-Хлорфенил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 110 мг промежуточного соединения 11, 55.9 мг 1-амино-3-метоксипропан-2-ола, 152 мг НАТУ и 0.14 мл этилдиизопропиламина в 5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь гасили водой и смесь экстрагировали дихлорметаном два раза. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ ((колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил/вода (0.1 об.% муравьиной кислоты)-градиент)) с получением 40 мг 6-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 3.06 (d, 1H); 3.40-3.46 (m+s, 4H); 3.47-3.60 (m, 2H); 3.74 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.01-4.08 (m, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.88 (d, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 9.97 (bt, 1H).

Пример 25. (-)-6-(4-Хлорфенил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



ВЭЖХ-разделение 38 мг 6-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (пример 24) на хиральной колонке (Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, элюент: ацетонитрил (0.1 об.% диэтиламин)/этанол 90:10, поток 50 мл/мин) приводило к получению 18 мг (-)-6-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид.

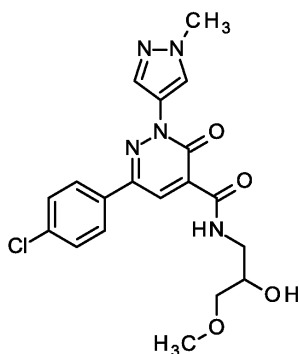
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 3.06 (d, 1H); 3.40-3.46 (m+s, 4H); 3.47-3.60 (m, 2H); 3.74 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.01-4.08 (m, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.88 (d, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 9.97 (bt, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 3.83 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak AD-H 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: ацетонитрил (0.1 об.% диэтиламин)/этанол 90:10, поток: 1.4 мл/мин, DAD-сканирование: 254 нм.

Оптическое вращение: [α]_D²⁰ = -5.2° +/- 0.44° (с = 1.00, метанол).

Пример 26. (+)-6-(4-Хлорфенил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Разделение 38 мг примера 24 в соответствии с примером 25 дополнительно приводило к получению 15 мг (+)-6-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

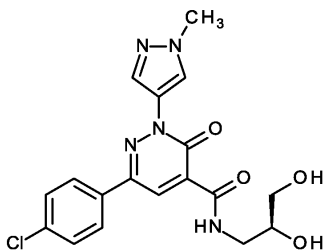
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 3.06 (d, 1H); 3.40-3.46 (m+s, 4H); 3.47-3.60 (m, 2H); 3.74 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.01-4.08 (m, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.88 (d, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 9.97 (bt, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 4.88 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak AD-H 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: ацетонитрил (0.1 об.% диэтиламин)/этанол 90:10, поток: 1.4 мл/мин, DAD-сканирование: 254 нм.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{20}$ = 6.2° +/- 0.31° (c=1.00, метанол).

Пример 27. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-2,3-дигидроксипропил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида

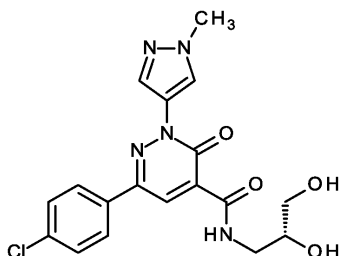


6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.1 мл). Последовательно добавляли (2S)-3-аминопропан-1,2-диол (27.5 мг, 0.30 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.118 мл, 0.68 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 132 мкл, 50% в ДМФА, 227 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 21.5 мг (35%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ [м.д.] = 3.20-3.30 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H и сигнал воды), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.70 (t, 1H), 5.03 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.63 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -5.5° (c=1.00, ДМСО).

Пример 28. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



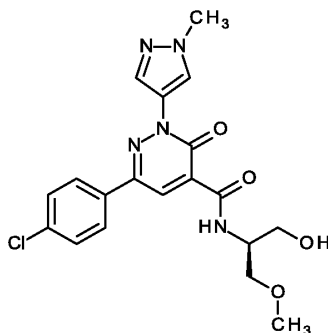
6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.1 мл). Последовательно добавляли (2R)-3-аминопропан-1,2-диол (27.5 мг, 0.30 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.118 мл, 0.68 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 132 мкл, 50% в ДМФА, 227 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 17.5 мг (29%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ [м.д.] = 3.21-3.30 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H и сигнал воды), 3.38-3.44

(m, 1H), 3.58-3.67 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.70 (t, 1H), 5.03 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.63 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +14.3^\circ$ (c=1.00, ДМСО).

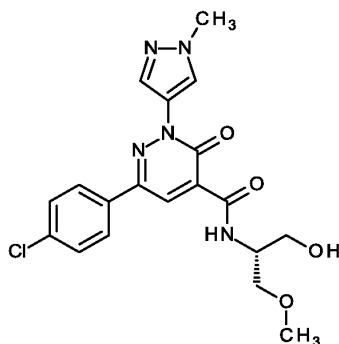
Пример 29. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.1 мл). Последовательно добавляли (2S)-2-амино-3-метоксипропан-1-ол (31.8 мг, 0.30 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.118 мл, 0.68 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 132 мкл, 50% в ДМФА, 227 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 33 мг (52%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.30 (s, 3H), 3.44-3.61 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.08-8.12 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.64 (d, 1H).

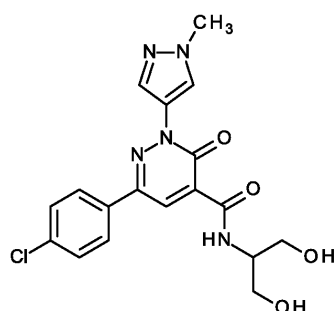
Пример 30. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2R)-1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.1 мл). Последовательно добавляли (2R)-2-амино-3-метоксипропан-1-ол (31.8 мг, 0.30 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.118 мл, 0.68 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 132 мкл, 50% в ДМФА, 227 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 26 мг (41%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.30 (s, 3H), 3.44-3.61 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.08-8.12 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.64 (d, 1H).

Пример 31. 6-(4-Хлорфенил)-N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

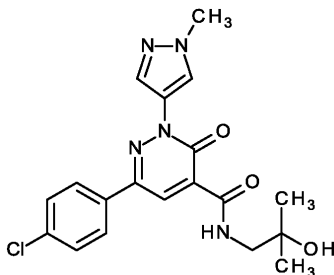


6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту

(50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.1 мл). Последовательно добавляли 2-аминопропан-1,3-диол (27.5 мг, 0.30 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.118 мл, 0.68 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 132 мкл, 50% в ДМФА, 227 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 29 мг (48%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.47-3.54 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.89 (t, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.07-8.13 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.63 (d, 1H).

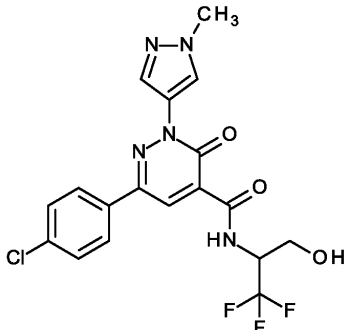
Пример 32. 6-(4-Хлорфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.1 мл). Последовательно добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (27 мг, 0.30 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.118 мл, 0.68 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 132 мкл, 50% в ДМФА, 227 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 20 мг (33%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.15 (s, 6H), 3.32-3.35 (m, 2H и сигнал воды), 3.93 (s, 3H), 4.70 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.07-8.13 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.65 (t, 1H).

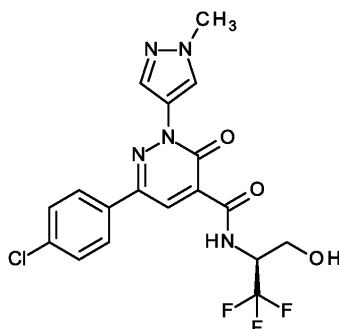
Пример 33. 6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2RS)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0.30 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2.3 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (2RS)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола (1:1) (100 мг, 0.61 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (342 мкл, 1.97 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 265 мкл, 50% в ДМФА, 454 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 48 ч при КТ. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 35 мг (26%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.68-3.76 (m, 1H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.81-4.93 (m, 1H), 5.45-5.49 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.10-8.14 (m, 3H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.12 (d, 1H).

Пример 34. (-)-6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (27.7 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонок: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: изократический режим (82:18) смеси диоксида углерода/2-пропанол, 100 мл/мин, температура 40°C, BPR: 150 бар, УФ: 254 нм) с получением 14 мг (51%) указанного в заголовке соединения.

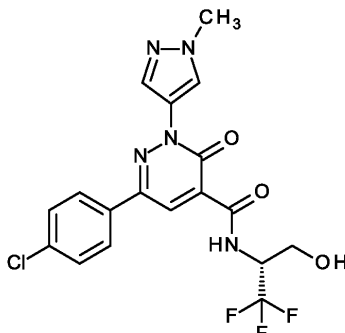
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.68-3.76 (m, 1H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.81-4.93 (m, 1H), 5.47 (br s, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 8.09-8.15 (m, 3H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.12 (d, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 2.54 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; Chiralpak IB 5 мкм 100×4.6 мм; элюент: диоксид углерода/2-пропанол, изократический режим: 82:18, поток: 4 мл/мин, температура: 37.5°C, BPR: 100 бар, УФ: 254 нм.

$[\alpha]_D^{20}$ = -34.5° (с = 1.00, метанол).

Пример 35. (+)-6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (27.7 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонок: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: изократический режим (82:18) смеси диоксида углерода/2-пропанол, 100 мл/мин, температура 40°C, BPR: 150 бар, УФ: 254 нм) с получением 14 мг (51%) указанного в заголовке соединения.

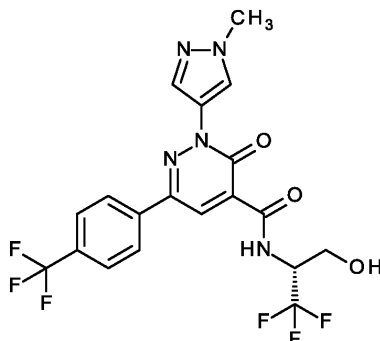
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.68-3.76 (m, 1H), 3.84 (dt, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.81-4.94 (m, 1H), 5.47 (t, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.10-8.15 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.12 (d, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 3.61 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; Chiralpak IB 5 мкм 100×4.6 мм; элюент: диоксид углерода/2-пропанол, изократический режим: 82:18, поток: 4 мл/мин, температура: 37.5°C, BPR: 100 бар, УФ: 254 нм.

$[\alpha]_D^{20}$ = +40.1° (с = 1.00, метанол).

Пример 36. 2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

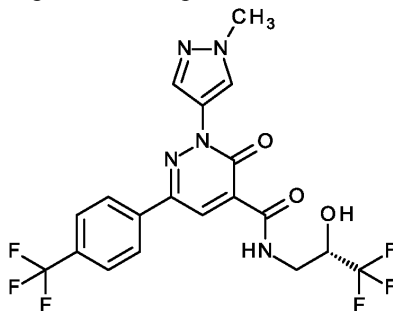


2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоно-

вую кислоту (50 мг, 0.137 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола (1:1) (35.5 мг, 0.215 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.108 мл, 0.62 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 121 мкл, 50% в ДМФА, 207 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент, дважды) с получением 10.9 мг (17%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.69-3.77 (m, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.88 (dt, 1H), 5.48 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.10 (d, 1H).

Пример 37. 2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаимид

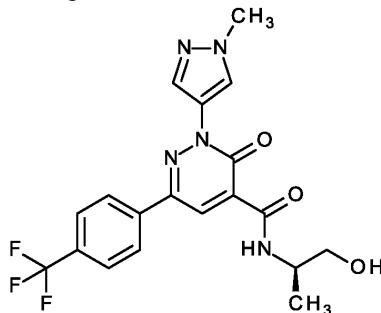


2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.137 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол (35.5 мг, 0.262 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.108 мл, 0.62 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 121 мкл, 50% в ДМФА, 207 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент, дважды) с получением 12.7 мг (19%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.46-3.54 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.19-4.30 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.72 (t, 1H).

[α]_D²⁰ = -4.1° (c=1.00, метанол).

Пример 38. (-)-[(2R)-1-Гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаимид

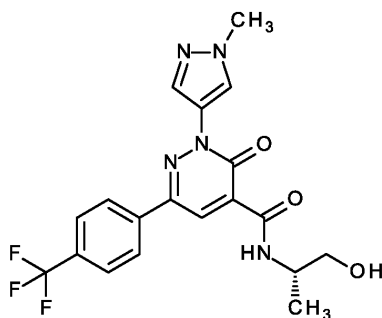


2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.137 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли (2R)-2-аминопропан-1-ол (21 мг, 0.28 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.108 мл, 0.62 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 121 мкл, 50% в ДМФА, 207 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент, дважды) с получением 12.5 мг (21%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.19 (d, 3H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.01-4.11 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.52 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = -14.0° (c=1.00, метанол).

Пример 39. (+)-N-[(2S)-1-Гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаимид

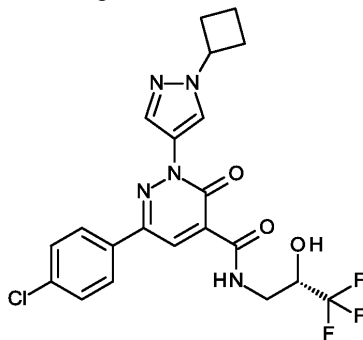


2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (45 мг, 0.124 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли (2S)-2-аминопропан-1-ол (18.6 мг, 0.25 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.097 мл, 0.56 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 108 мкл, 50% в ДМФА, 185 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонок: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент, дважды) с получением 10 мг (19%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.19 (d, 3H), 3.43-3.53 (m, 2H), 4.01-4.11 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.52 (d, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.0^\circ$ (c=1.00, метанол).

Пример 40. 6-(4-Хлорфенил)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

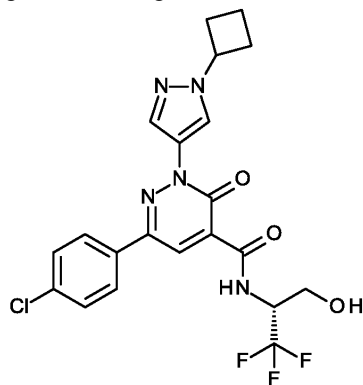


6-(4-Хлорфенил)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.135 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол (35 мг, 0.27 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.106 мл, 0.61 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 118 мкл, 50% в ДМФА, 202 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонок: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент, дважды) с получением 23 мг (35%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.75-1.86 (m, 2H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.46-2.58 (m, 2H и ДМСО сигнал), 3.49 (ddd, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 4.19-4.24 (m, 1H), 4.91-5.01 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.73 (t, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.7^\circ$ (c=1.00, метанол).

Пример 41. 6-(4-Хлорфенил)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



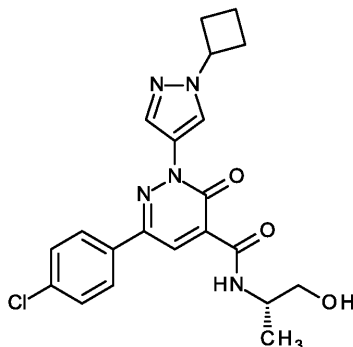
6-(4-Хлорфенил)-2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую

кислоту (45 мг, 0.121 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли гидроклорид (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола (1:1) (40 мг, 0.24 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.137 мл, 0.79 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 106 мкл, 50% в ДМФА, 182 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент, дважды) с получением 22 мг (38%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.75-1.88 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 2H), 2.46-2.60 (m, 2H и ДМСО сигнал), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H), 4.81-5.02 (m, 2H), 5.47 (t, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 8.10-8.15 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.09 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = +36.7° (c=1.00, метанол).

Пример 42. 6-(4-Хлорфенил)-2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

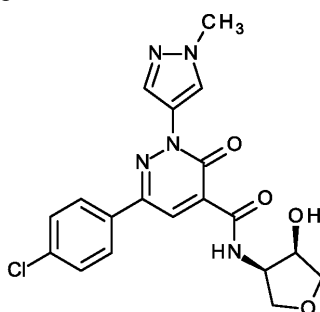


6-(4-Хлорфенил)-2-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (47 мг, 0.127 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли (2S)-2-аминопропан-1-ол (19 мг, 0.25 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (99.3 мкл, 0.57 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 111 мкл, 50% в ДМФА, 190 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%))/ацетонитрил, градиент, DAD: 210-400 нм) с получением 15.5 мг (29%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.18 (d, 3H), 1.75-1.89 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 2H), 2.46-2.59 (m, 2H и ДМСО сигнал), 3.42-3.52 (m, 2H), 4.00-4.11 (m, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.08-8.12 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.52 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = +20.5° (c=1.00, метанол).

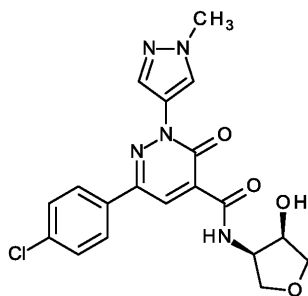
Пример 43. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 150 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 126,6 мг гидрохлорида цис-4-аминотетрагидро-3-фуранола (1:1), 344,9 мг НАТУ, 0.32 мл этилдиизопропиламина и 4 мг 4-диметиламинопиридина в 3.1 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (Прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 127 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 3.47 (t, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 5.70 (d, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.90 (d, 1H).

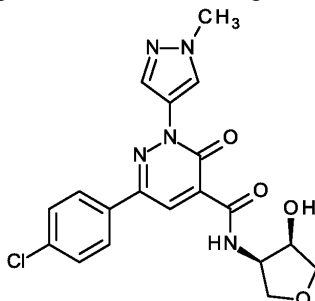
Пример 44. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1



ВЭЖХ-разделение 127 мг 6-(4-хлорфенил)-N-(4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 43) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IE 5 мкм 250×30 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир; элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 280 нм) приводило к получению 48 мг указанного в заголовке соединения.

Хиральная ВЭЖХ: R_t =2.46 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IE 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 280 нм).

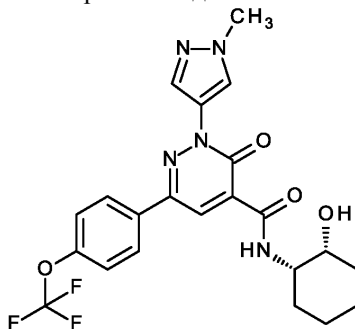
Пример 45. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2



Разделение 127 мг 6-(4-хлорфенил)-N-(4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 43), в соответствии с примером 44, дополнительно приводило к получению 46 мг указанного в заголовке соединения.

Хиральная ВЭЖХ: R_t =2.02 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IE 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 280 нм).

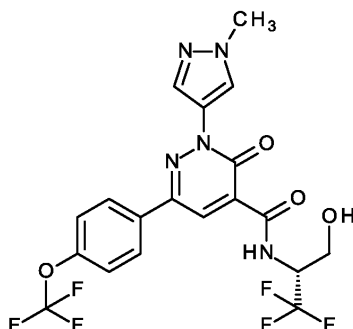
Пример 46. N-[(1S,2R)-2-Гидроксициклогексил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 75 мг промежуточного соединения 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 63 мг гидрохлорида (1R,2S)-2-аминоциклогексанола (1:1), 150 мг НАТУ, 0.14 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 1.5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (Прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 42 мг N-[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]=1.27-1.40 (m, 2H), 1.49-1.76 (m, 6H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 4.90 (d, 1H), 7.47-7.58 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.17-8.22 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.72 (d, 1H).

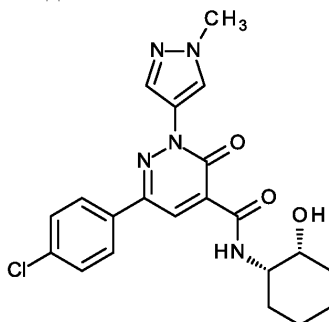
Пример 47. 2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 75 мг промежуточного соединения 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 65.3 мг гидрохлорида (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола (1:1), 150 мг НАТУ, 0.14 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 1.5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (Прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 56 мг 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 3.65-3.77 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.81-4.96 (m, 1H), 5.47 (t, 1H), 7.36-7.54 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.17-8.31 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.12 (d, 1H).

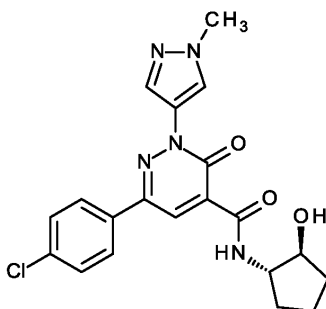
Пример 48. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаимид



Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 44 мг гидрохлорида (1R,2S)-2-аминоциклогексанола (1:1), 105 мг НАТУ, 0.14 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 1 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (Прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 43 мг указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.28-1.41 (m, 2H), 1.49-1.76 (m, 6H), 3.80 (br s, 1H), 3.93 (s, 4H), 4.90 (br d, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.72 (d, 1H).

Пример 49. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаимид

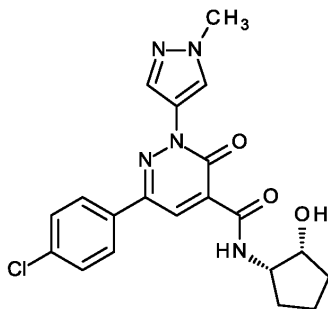


Раствор 128 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты (46%), 50 мг гидрохлорида (1S,2S)-2-аминоциклопентанола (1:1), 135 мг НАТУ, 0.13 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 1 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labo-

matic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 3 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.38-1.58 (m, 2H), 1.60-1.79 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 1H), 2.03-2.18 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.94-3.99 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H), 8.07-8.14 (m, 3H), 8.52-8.60 (m, 2H), 9.44 (d, 1H).

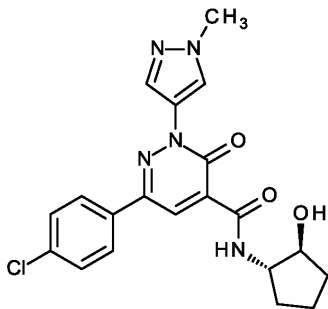
Пример 50. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты (61%), 38.5 мг гидрохлорида (1R,2S)-2-аминоциклопентанола (1:1), 105 мг НАТУ, 0.1 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 1 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 16 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.50-1.67 (m, 3H), 1.71-1.89 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.02-4.15 (m, 2H), 5.05 (br s, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 8.07-8.13 (m, 3H), 8.55-8.58 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.77 (d, 1H).

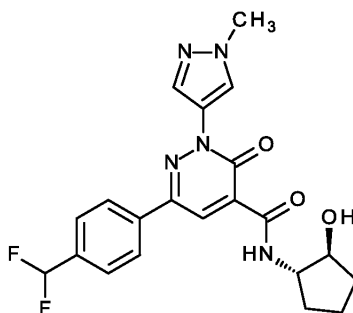
Пример 51. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(транс)-2-гидроксициклопентил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 65 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 56 мг гидрохлорида (транс)-2-аминоциклопентанола (1:1), 149.5 мг НАТУ, 0.14 мл этилдиизопропиламина и 1.2 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 56 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(транс)-2-гидроксициклопентил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.41-1.57 (m, 2H), 1.61-1.78 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 3H), 8.53-8.58 (m, 2H), 9.44 (d, 1H).

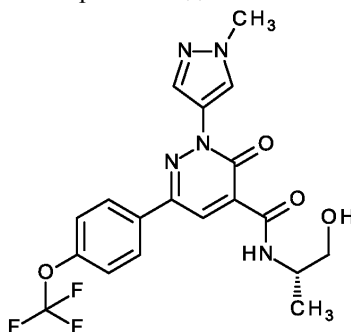
Пример 52. 6-[4-(Диформетил)фенил]-N-[(транс)-2-гидроксициклопентил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 47 мг промежуточного соединения 6-[4-(дифторметил)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 37.4 мг гидрохлорида (транс)-2-аминоциклопентанола (1:1), 103 мг НАТУ, 0.1 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 1 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 41 мг 6-[4-(дифторметил)фенил]-N-[(транс)-2-гидроксициклопентил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] = 1.42-1.57 (m, 2H), 1.61-1.80 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.74 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.44 (d, 1H).

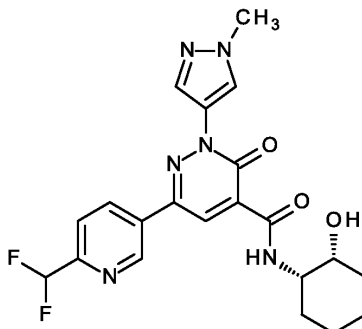
Пример 53. N-[(2S)-1-Гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 75 мг промежуточного соединения 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 65.3 мг (S)-(+)-2-амино-1-пропанола, 150 мг НАТУ, 0.1 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 1.5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (Прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 53 мг N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] = 1.19 (d, 3H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.00-4.13 (m, 1H), 4.96 (t, 1H), 7.53 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.16-8.24 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.53 (d, 1H).

Пример 54. 6-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида

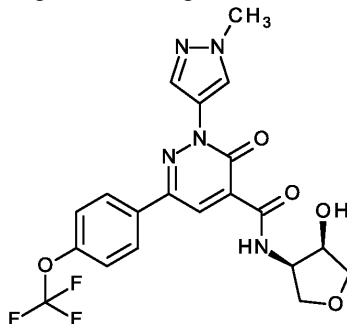


Раствор 55 мг промежуточного соединения 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 50.5 мг гидрохлорида (1R,2S)-2-

аминоциклогексанола (1:1), 120 мг HATU, 0.11 мл этилдиизопропиламина и 1.5 мг 4-диметиламинопиридина в 1 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (Прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 39 мг 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.35 (br d, 2H), 1.51-1.75 (m, 6H), 3.81 (br s, 1H), 3.93 (m, 4H), 4.92 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.36 (d, 1H), 9.70 (d, 1H).

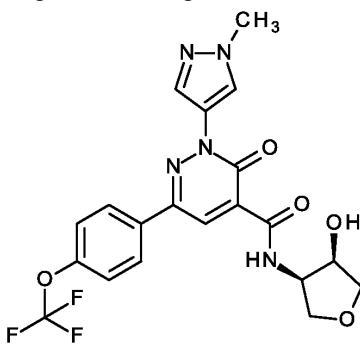
Пример 55. N-[(цис)-4-Гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 153 мг промежуточного соединения 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 112,3 мг гидрохлорида цис-4-аминотетрагидро-3-фуранола (1:1), 306 мг HATU, 0.28 мл этилдиизопропиламина и 4 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (Прибор: Waters Autopurification MS Single-Quad; колонка: Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 120 мг N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 3.48 (t, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.01 (t, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 5.70 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.17-8.23 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.90 (d, 1H).

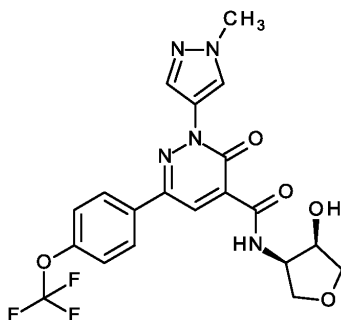
Пример 56. N-[(цис)-4-Гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1



ВЭЖХ-разделение 115 мг рац-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 55) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IE 5 мкм 250×30 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир; элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 280 нм) приводило к получению 42 мг N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

Хиральная ВЭЖХ: R_t=1.76 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IE 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 280 нм).

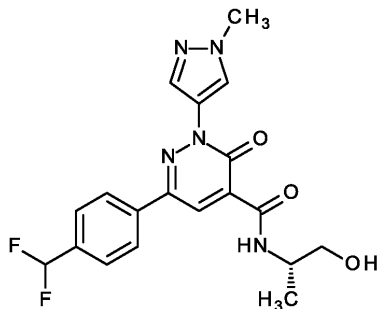
Пример 57. N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2



ВЭЖХ-разделение 115 мг N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 55) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IE 5 мкм 250×30 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир; элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 280 нм) приводило к получению 42 мг N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифтор-метокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

Хиральная ВЭЖХ: R_t =2.19 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IE 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 280 нм).

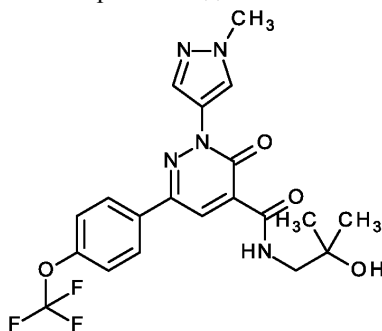
Пример 58. 6-[4-(Дифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 47 мг промежуточного соединения 6-[4-(дифторметил)фенил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 20.4 мг (2S)-2-аминопропан-1-ола, 103 мг НАТУ, 0.1 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 1 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Добавляли ещё 50 мг НАТУ, 0.05 мл этилдиизопропиламина, 1 мг 4-диметиламинопиридина и 10 мг (2S)-2-аминопропан-1-ола с последующим перемешиванием при 50°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (Прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 41 мг 6-[4-(дифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]=1.19 (d, 3H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.99-4.12 (m, 1H), 4.96 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.74 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.53 (d, 1H).

Пример 59. N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида

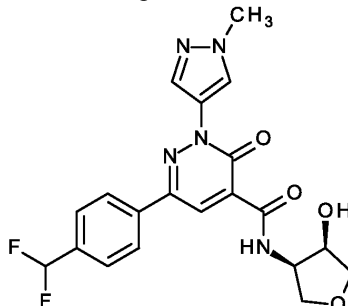


Раствор 75 мг промежуточного соединения 2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 51 мг гидрохлорида 1-амино-2-метилпропан-2-ола (1:1), 150 мг НАТУ, 0.14 мл этилдиизопропиламина и 1.2 мг 4-диметиламинопиридина в

1.5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (Прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 56 мг N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.15 (s, 6H), 3.33 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.70 (s, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.16-8.23 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.65 (t, 1H).

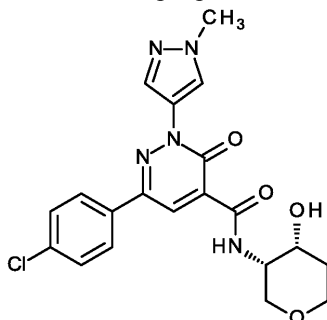
Пример 60. 6-[4-(Дифторметил)фенил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 47 мг промежуточного соединения 6-[4-(дифторметил)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 38 мг гидрохлорида цис-4-аминотетрагидро-3-фуранола (1:1), 103 мг НАТУ, 0.1 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 1 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (Прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 38 мг 6-[4-(дифторметил)фенил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 3.48 (t, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.02 (t, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.74 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.90 (d, 1H).

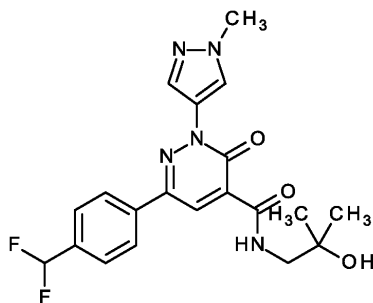
Пример 61. 1,5-Ангидро-2-({[6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил]карбонил}амино)-2,4-дидеокси-D-эритропентитол



Раствор 95 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 56 мг гидрохлорида (3S,4R)-3-аминооксан-4-ола (1:1), 133.3 мг НАТУ, 0.12 мл этилдиизопропиламина и 1.6 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 30 мг 1,5-ангидро-2-({[6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил]карбонил}амино)-2,4-дидеокси-D-эритропентитола.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.60-1.71 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 3H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 8.07-8.13 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.76 (d, 1H).

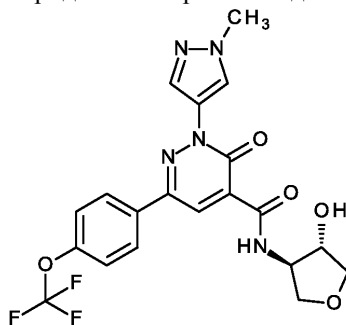
Пример 62. 6-[4-(Дифторметил)фенил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 47 мг промежуточного соединения 6-[4-(дифторметил)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 24 мг 1-амино-2-метилпропан-2-ола, 103 мг НАТУ, 0.1 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 1 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (Прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 27 мг 6-[4-(дифторметил)фенил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксиамида.

^1H ЯМР (400 МГц, дихлорметан- d_2) δ [м.д.] = 1.13 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 4.68 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.62 (t, 1H).

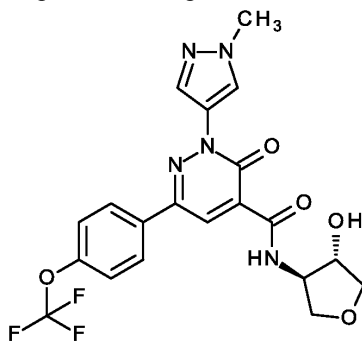
Пример 63. N-[(транс)-4-Гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксиамид



Раствор 122 мг промежуточного соединения 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 89.6 мг гидрохлорида транс-4-амино-тетрагидро-3-фуранола (1:1), 244 мг НАТУ, 0.22 мл этилдиизопропиламина и 3 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (Прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 41 мг N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксиамида.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] = 3.56 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.90-3.95 (m, 4H), 3.99 (dd, 1H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 5.51 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.17-8.23 (m, 2H), 8.56-8.59 (m, 2H), 9.56 (d, 1H).

Пример 64. N-[(транс)-4-Гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксиамид, энантиомер 1

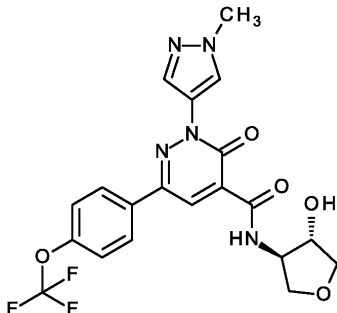


ВЭЖХ-разделение 39 мг N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксиамида (пример 63) на хираль-

ной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IE 5 мкм 250×30 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир; элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 280 нм) приводило к получению 16 мг N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

Хиральная ВЭЖХ: R_t =1.91 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IE 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 280 нм).

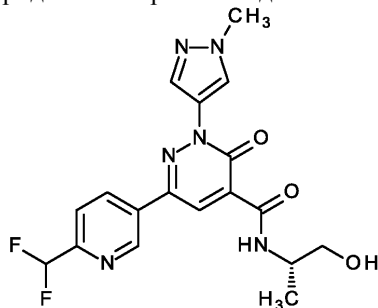
Пример 65. N-[(транс)-4-Гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2



Разделение 38 мг N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 63), в соответствии с примером 64, дополнительно приводило к получению 15 мг N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

Хиральная ВЭЖХ: R_t =2.33 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IE 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 280 нм).

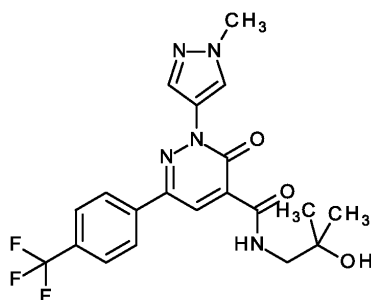
Пример 66. 6-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 55 мг промежуточного соединения 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 23.8 мг (S)-(+)-2-амино-1-пропанола, 120 мг НАТУ, 0.11 мл этилдиизопропиламина и 1.5 мг 4-диметиламинопиридина в 1 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (Прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: А 90%/В 10% → А 50%/В 50%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 22 мг 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 1.19 (d, 3H), 3.43-3.51 (m, 2 ч и сигнал воды), 3.93 (s, 3H), 4.00-4.11 (m, 1H), 5.00 (t, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.35 (d, 1H), 9.50 (d, 1H).

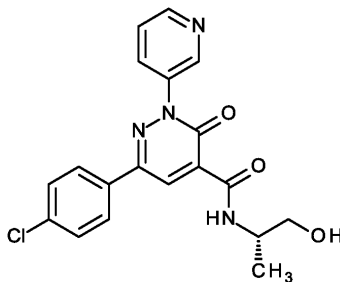
Пример 67. N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.137 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (24.5 мг, 0.28 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.108 мл, 0.62 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 121 мкл, 50% в ДМФА, 207 мкмоль). После перемешивания в течение 5.5 ч при КТ последовательно добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (12.5 мг, 0.14 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (72 мкл, 0.41 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 80 мкл, 50% в ДМФА, 137 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент, дважды) с получением 8 мг (13%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.15 (s, 6H), 3.31-3.36 (m, 2H и сигнал воды), 3.94 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.63 (t, 1H).

Пример 68. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

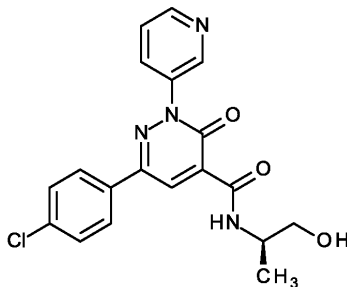


6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (70 мг, 0.21 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.6 мл). Последовательно добавляли (2S)-2-аминопропан-1-ол (32.1 мг, 0.43 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.167 мл, 0.96 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 187 мкл, 50% в ДМФА, 320 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 31 мг (38%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.16 (d, 3H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.41 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = +13.8° (c=1.00, ДМСО).

Пример 69. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



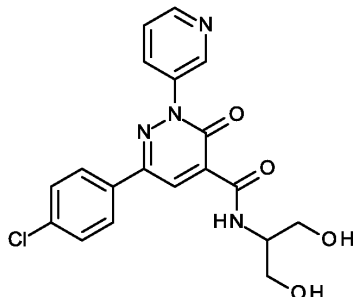
6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (70 мг, 0.21 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.6 мл). Последовательно добавляли (2R)-2-аминопропан-1-ол (32.1 мг, 0.43 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.167 мл, 0.96 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 187 мкл, 50% в ДМФА, 320 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 29

мг (35%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.16 (d, 3H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (br d, 1H), 8.91 (br s, 1H), 9.41 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -5.5^\circ$ ($c=1.00$, DMSO).

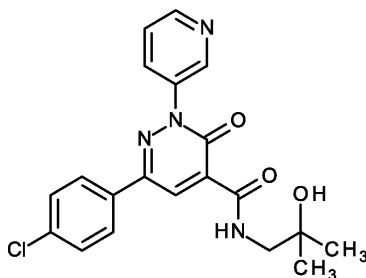
Пример 70. 6-(4-Хлорфенил)-N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (70 мг, 0.21 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.6 мл). Последовательно добавляли 2-аминопропан-1,3-диол (38.9 мг, 0.43 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.167 мл, 0.96 ммоль) и ангидрид пропанфосоновой кислоты (ТЗР, 187 мкл, 50% в ДМФА, 320 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 39 мг (46%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.44-3.52 (m, 2H), 3.54-3.61 (m, 2H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.87 (t, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.66-8.73 (m, 2H), 8.91 (br s, 1H), 9.51 (d, 1H).

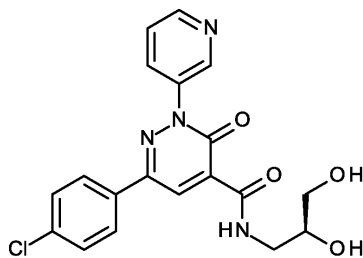
Пример 71. 6-(4-Хлорфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (70 мг, 0.21 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.6 мл). Последовательно добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (38.1 мг, 0.43 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.167 мл, 0.96 ммоль) и ангидрид пропанфосоновой кислоты (ТЗР, 187 мкл, 50% в ДМФА, 320 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 27 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.13 (s, 6H), 3.31 (d, 2H), 4.67 (s, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.52 (t, 1H).

Пример 72. (-)-6-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-2,3-дигидроксипропил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



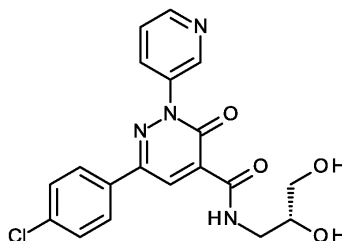
6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (70 мг, 0.21 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.6 мл). Последовательно добавляли (2S)-3-аминопропан-1,2-диол (38.9 мг, 0.43 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.167 мл, 0.96 ммоль) и ангидрид пропанфосоновой кислоты (ТЗР, 187 мкл, 50% в ДМФА, 320 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в

течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 34 мг (40%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.19-3.32 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 4.69 (t, 1H), 5.00 (d, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.14-8.19 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 9.51 (t, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.0^\circ$ (c=1.00, DMSO).

Пример 73. (+)-6-(4-Хлорфенил)-N-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

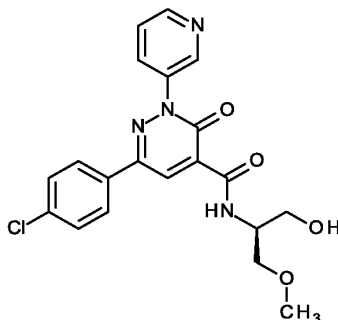


6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (70 мг, 0.21 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.6 мл). Последовательно добавляли (2R)-3-аминопропан-1,2-диол (38.9 мг, 0.43 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.167 мл, 0.96 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 187 мкл, 50% в ДМФА, 320 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 26 мг (30%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.19-3.32 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 2H), 4.69 (t, 1H), 5.00 (d, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.51 (t, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.2^\circ$ (c=1.00, DMSO).

Пример 74. (+)-6-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

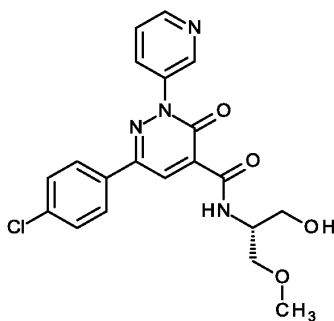


6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (70 мг, 0.21 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.6 мл). Последовательно добавляли (2S)-2-амино-3-метоксипропан-1-ол (44.9 мг, 0.43 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.167 мл, 0.96 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 187 мкл, 50% в ДМФА, 320 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 40 мг (30%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.28 (s, 3H), 3.41-3.58 (m, 4H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.66-8.73 (m, 2H), 8.91 (br s, 1H), 9.51 (d, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.2^\circ$ (c=1.00, DMSO).

Пример 75. (-)-6-(4-Хлорфенил)-N-[(2R)-1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

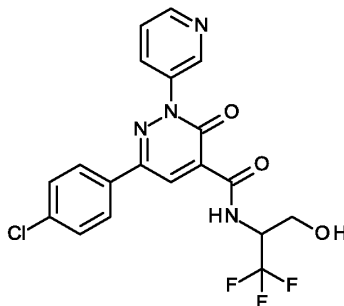


6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (70 мг, 0.21 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.6 мл). Последовательно добавляли (2R)-2-амино-3-метоксипропан-1-ол (44.9 мг, 0.43 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.167 мл, 0.96 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 187 мкл, 50% в ДМФА, 320 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 40 мг (30%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.28 (s, 3H), 3.41-3.59 (m, 4H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.63 (br dd, 1H), 7.98-8.03 (m, 2H), 8.16 (br d, 1H), 8.66-8.75 (m, 2H), 8.91 (br s, 1H), 9.51 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = -6.1° (c=1.00, ДМСО).

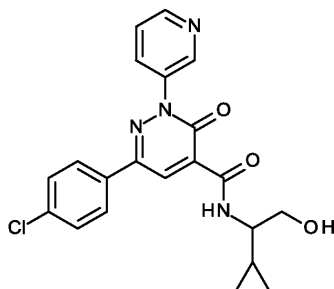
Пример 76. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2RS)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0.31 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2.3 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (2RS)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола (1:1) (101 мг, 0.61 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.345 мл, 1.98 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 267 мкл, 50% в ДМФА, 458 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 33 мг (25%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.65-3.73 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.79-4.92 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.64 (br dd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.18 (br d, 1H), 8.63-8.79 (s, 2H), 8.93 (br s, 1H), 9.97 (d, 1H).

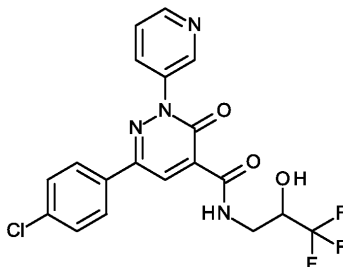
Пример 77. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(1RS)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0.31 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2.3 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (2RS)-2-амино-2-циклопропилэтанол (1:1) (84 мг, 0.61 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.345 мл, 1.98 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 267 мкл, 50% в ДМФА, 458 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 37.5 мг (30%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.26-0.50 (m, 4H), 1.03-1.13 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.70 (br d, 1H), 8.92 (br s, 1H), 9.53 (d, 1H).

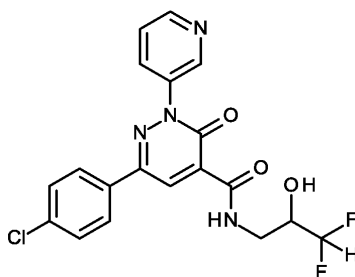
Пример 78. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2RS)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0.31 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2.3 мл). Последовательно добавляли (2RS)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол (78.8 мг, 0.61 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.239 мл, 1.37 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 267 мкл, 50% в ДМФА, 458 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 23 мг (23%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.43-3.52 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.66-8.73 (m, 2H), 8.92 (br s, 1H), 9.61 (t, 1H).

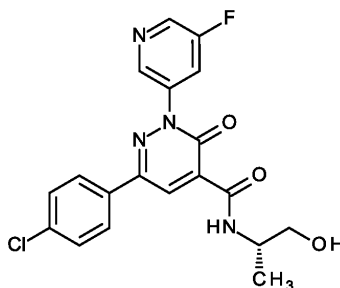
Пример 79. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2RS)-3,3-дифтор-2-гидроксипропил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0.31 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2.3 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (2RS)-3-амино-1,1-дифторпропан-2-ола (1:1) (90 мг, 0.61 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.345 мл, 1.98 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 267 мкл, 50% в ДМФА, 458 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 28.3 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.36-3.43 (m, 1H), 3.66 (dt, 1H), 3.78-3.91 (m, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.99 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.64 (br dd, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.17 (br d, 1H), 8.64-8.75 (m, 2H), 8.93 (br s, 1H), 9.54 (t, 1H).

Пример 80. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



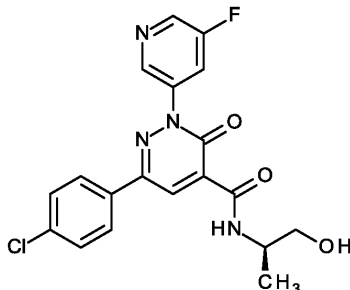
6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли (2S)-2-аминопропан-1-ол (18 мг, 0.25 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.113 мл, 0.65 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 127 мкл, 50% в ДМФА, 217 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5

мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 31 мг (51%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.16 (d, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 8.01-8.05 (m, 2H), 8.25 (dt, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.34 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = +9.5° (c=1.00, метанол).

Пример 81. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

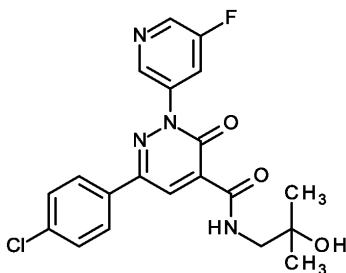


6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли (2R)-2-аминопропан-1-ол (18 мг, 0.25 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.113 мл, 0.65 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 127 мкл, 50% в ДМФА, 217 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 27 мг (46%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.17 (d, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 8.01-8.05 (m, 2H), 8.25 (dt, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.34 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = -8.9° (c=1.00, метанол).

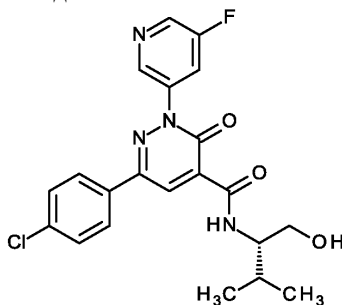
Пример 82. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (22 мг, 0.25 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.113 мл, 0.65 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 127 мкл, 50% в ДМФА, 217 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 35 мг (58%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.13 (s, 6H), 3.32 (d, 2H), 4.68 (s, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.25 (dt, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 9.45 (t, 1H).

Пример 83. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



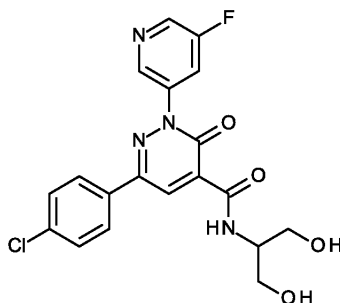
6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли (2S)-2-амино-3-

метилбутан-1-ол (25 мг, 0.25 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.113 мл, 0.65 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 127 мкл, 50% в ДМФА, 217 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонок: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 33 мг (53%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.89 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.91-2.03 (m, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 1H), 4.82 (t, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.01-8.05 (m, 2H), 8.26 (dt, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = -20.2° (c=1.00, метанол).

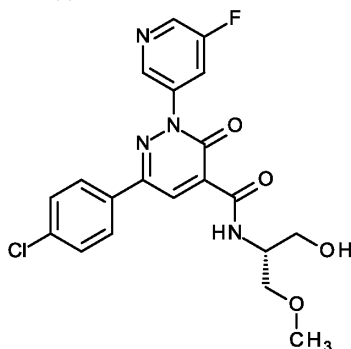
Пример 84. 6-(4-Хлорфенил)-N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли 2-аминопропан-1,3-диол (22 мг, 0.25 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.113 мл, 0.65 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 127 мкл, 50% в ДМФА, 217 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонок: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 45 мг (74%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.44-3.52 (m, 2H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.88 (t, 2H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.01-8.05 (m, 2H), 8.25 (br d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 9.45 (d, 1H).

Пример 85. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(2R)-1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

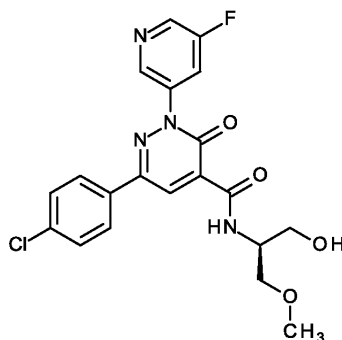


6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли (2R)-2-амино-3-метоксипропан-1-ол (26 мг, 0.25 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.113 мл, 0.65 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 127 мкл, 50% в ДМФА, 217 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонок: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 40 мг (64%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.28 (s, 3H), 3.42-3.58 (m, 4H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.01-8.05 (m, 2H), 8.25 (ddd, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.44 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = -0.94° (c=1.00, метанол).

Пример 86. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

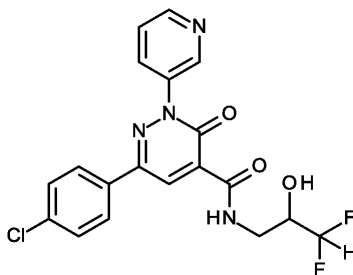


6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли (2S)-2-амино-3-метоксипропан-1-ол (26 мг, 0.25 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.113 мл, 0.65 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 127 мкл, 50% в ДМФА, 217 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 41 мг (65%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] = 3.28 (s, 3H), 3.42-3.59 (m, 4H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.01-8.05 (m, 2H), 8.25 (dt, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.44 (d, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.47^\circ$ (c=1.00, метанол).

Пример 87. (-)-6-(4-Хлорфенил)-N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-N-[(2RS)-3,3-дифтор-2-гидроксипропил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (23.7 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: YMC Amylose SA 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: изократический режим (1:1) смеси метанол/этанол, 40 мл/мин, УФ: 254 нм) с получением 9.4 мг (40%) указанного в заголовке соединения.

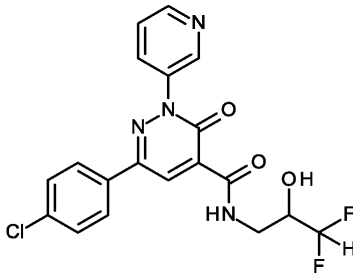
^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] = 3.35-3.41 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.78-3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (d, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.54 (t, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 3.34 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260: YMC Amylose SA 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: (А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%))/В: этанол, изократический режим: 1:1, поток: 1.4 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 254 нм.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.8^\circ$ (c=1.00, метанол).

Пример 88. (+)-6-(4-Хлорфенил)-N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-N-[(2RS)-3,3-дифтор-2-гидроксипропил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (23.7 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: YMC Amylose SA 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: метанол/этанол, изократический режим: 1:1, 40 мл/мин, УФ: 254 нм) с получением 9.4 мг (40%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] = 3.35-3.41 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.78-3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (br d, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H),

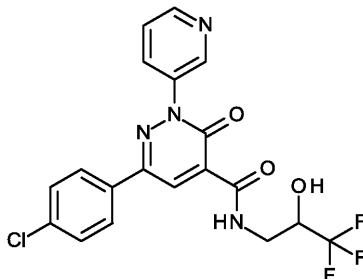
8.69 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.54 (t, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: $R_t=4.33$ мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260: YMC Amylose SA 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: (А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%))/В: этанол, изократический режим: 1:1, поток: 1.4 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 254 нм.

$[\alpha]_D^{20}=+11.0^\circ$ (с=1.00, метанол).

Пример 89. (-)-6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаимид



6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2RS)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаимид (19.3 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: YMC Amylose SA 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: метанол/этанол, изократический режим: 1:1, 40 мл/мин, УФ: 254 нм) с получением 7.3 мг (38%) указанного в заголовке соединения.

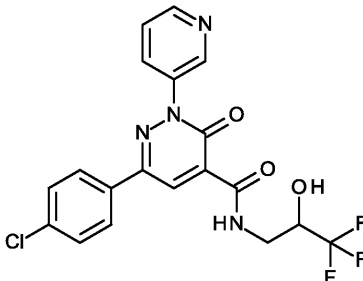
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.48 (ddd, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67-8.71 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.61 (t, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: $R_t=2.23$ мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260: YMC Amylose SA 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: (А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%))/В: этанол, изократический режим: 1:1, поток: 1.4 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 254 нм.

$[\alpha]_D^{20}=-13.2^\circ$ (с=1.00, метанол).

Пример 90. (+)-6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаимид



6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2RS)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаимид (19.3 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: YMC Amylose SA 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: метанол/этанол, изократический режим: 1:1, 40 мл/мин, УФ: 254 нм) с получением 7.5 мг (39%) указанного в заголовке соединения.

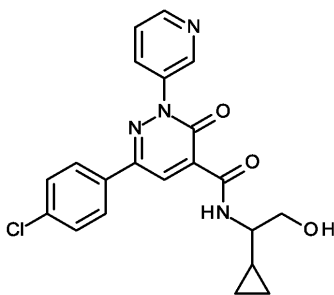
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.48 (ddd, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 6.67 (br d, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67-8.72 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.61 (t, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: $R_t=3.70$ мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260: YMC Amylose SA 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: (А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%))/В: этанол, изократический режим: 1:1, поток: 1.4 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 254 нм.

$[\alpha]_D^{20}=+12.7^\circ$ (с=1.00, метанол).

Пример 91. (+)-6-(4-Хлорфенил)-N-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаимид



6-(4-Хлорфенил)-N-[(1R)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (32 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: Cellulose SC 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: метанол/этанол, изократический режим: 1:1, 30 мл/мин, УФ: 280 нм) с получением 14 мг (47%) указанного в заголовке соединения.

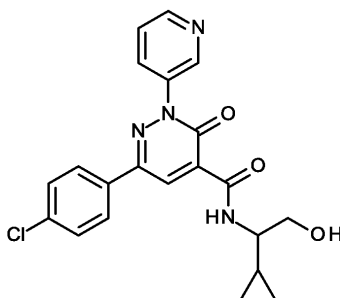
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.25-0.50 (m, 4H), 1.03-1.11 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.63 (ddd, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.53 (d, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 1.75 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260: Cellulose SC 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: (А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%))/В: этанол, изократический режим: 1:1, поток: 1.4 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 280 нм.

$[\alpha]_D^{20}$ = +29.2° (с = 1.00, метанол).

Пример 92. (-)-6-(4-Хлорфенил)-N-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-(4-Хлорфенил)-N-[(1R)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (32 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: Cellulose SC 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: метанол/этанол, изократический режим: 1:1, 30 мл/мин, УФ: 280 нм) с получением 13 мг (41%) указанного в заголовке соединения.

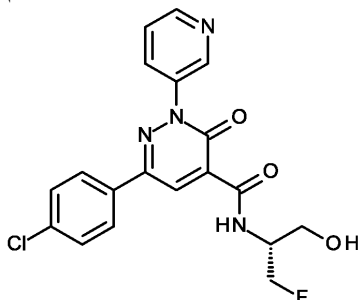
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.26-0.50 (m, 4H), 1.03-1.11 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.53 (d, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 2.75 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260: Cellulose SC 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: (А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%))/В: этанол, изократический режим: 1:1, поток: 1.4 мл/мин, температура: 25°C, УФ: 280 нм.

$[\alpha]_D^{20}$ = -26.7° (с = 1.00, метанол).

Пример 93. (+)-6-(4-Хлорфенил)-N-[(2R)-1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



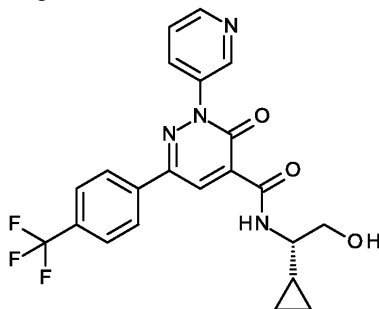
6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.15 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (2R)-2-амино-3-фторпропан-1-ола (1:1) (36 мг, 0.28 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (167 мкл, 0.96 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 134 мкл, 50% в ДМФА, 229 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Сырую реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка:

X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) и ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%))/ацетонитрил, градиент) с получением 3 мг (5%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] = 3.48-3.56 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 4.18-4.32 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 4.58-4.67 (m, 1H), 5.16 (t, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.67-8.71 (m, 2H), 8.91 (dd, 1H), 9.59 (d, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.0^\circ$ (c=1.00, метанол).

Пример 94. N-[(1S)-1-Циклопропил-2-гидроксиэтил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида

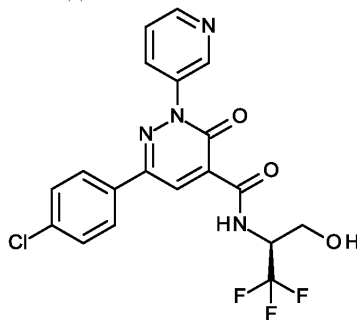


3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (150 мг, 0.42 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (3.0 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (2S)-2-амино-2-циклопропилэтанола (1:1) (114 мг, 0.83 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (470 мкл, 2.70 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 364 мкл, 50% в ДМФА, 624 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением масла, к которому добавляли трет-бутилметиловый эфир. Смесь обрабатывали в течение 10 мин ультразвуком с получением белого твердого вещества. Растворитель удаляли в вакууме, твердое вещество сушили в вакууме при 50°C в течение ночи с получением 84 мг (46%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] = 0.26-0.50 (m, 4H), 1.04-1.13 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.16-8.24 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.52 (d, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.4$ (c=1.00, метанол).

Пример 95. (-)-6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2RS)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (29 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: изократический режим (80:20) смеси диоксида углерода/2-пропанол, 80 мл/мин, температура 40°C, BPR: 150 бар, УФ: 254 нм) с получением 12.3 мг (42%) указанного в заголовке соединения.

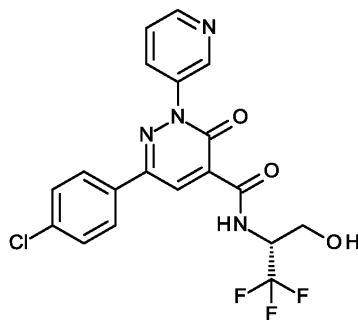
^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] = 3.66-3.73 (m, 1H), 3.82 (dt, 1H), 4.80-4.91 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.01-8.05 (m, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.97 (d, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: $R_t = 2.54$ мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260: Chiralpak IB 5 мкм 100×4.6 мм; элюент: диоксид углерода/2-пропанол, изократический режим: 80:20, поток: 4 мл/мин, температура: 37.5°C, BPR: 100 бар, УФ: 254 нм.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.5^\circ$ (c=1.00, метанол).

Пример 96. (+)-6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2RS)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (29 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: изократический режим (80:20) смеси диоксида углерода/2-пропанол, 80 мл/мин, температура 40°C, BPR: 150 бар, УФ: 254 нм) с получением 11.5 мг (40%) указанного в заголовке соединения.

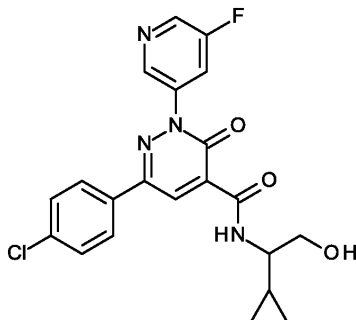
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.65-3.73 (m, 1H), 3.82 (dt, 1H), 4.80-4.91 (m, 1H), 5.44 (t, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.97 (d, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 3.40 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260: Chiralpak IB 5 мкм 100×4.6 мм; элюент: диоксид углерода/2-пропанол, изократический режим: 80:20, поток: 4 мл/мин, температура: 37.5°C, BPR: 100 бар, УФ: 254 нм.

[α]_D²⁰ = +14.4° (c = 1.00, метанол).

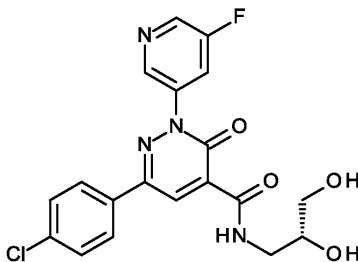
Пример 97. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(1RS)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0.29 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2.2 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (2RS)-2-амино-2-циклопропилэтанола (1:1) (80 мг, 0.58 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (328 мкл, 1.88 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 254 мкл, 50% в ДМФА, 434 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли метанолом и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%))/ацетонитрил, градиент) с получением 43.8 мг (35%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.26-0.50 (m, 4H), 1.03-1.13 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.26 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 9.47 (t, 1H).

Пример 98. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



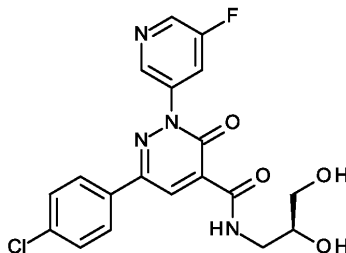
6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.145 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.1 мл). Последовательно добавляли (2R)-3-аминопропан-1,2-диол (26.4 мг, 0.29 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (164 мкл, 0.94 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 127 мкл, 50% в ДМФА, 217 мкмоль). Смесь перемешивали

при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли метанолом и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%))/ацетонитрил, градиент) с получением 19.2 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.19-3.43 (m, 3H и сигнал воды), 3.55-3.64 (m, 2H), 4.69 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.25 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 9.44 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +13.4^\circ$ (с=1.00, метанол).

Пример 99. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-2,3-дигидроксипропил]-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

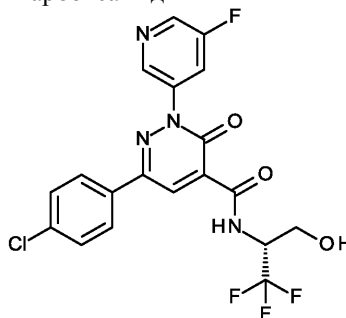


6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.145 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.1 мл). Последовательно добавляли (2S)-3-аминопропан-1,2-диол (26.4 мг, 0.29 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (164 мкл, 0.94 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 127 мкл, 50% в ДМФА, 217 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли метанолом и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%))/ацетонитрил, градиент) с получением 9.2 мг (15%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.20-3.43 (m, 3H и сигнал воды), 3.56-3.64 (m, 2H), 4.69 (br t, 1H), 5.01 (br d, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.02-8.06 (m, 2H), 8.25 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.44 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -8.4^\circ$ (с=1.00, метанол).

Пример 100. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

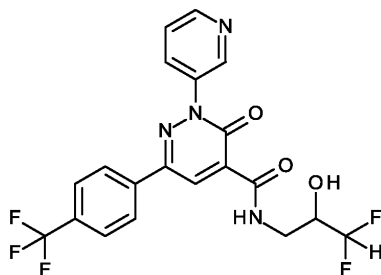


6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.145 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.1 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола (1:1) (47.9 мг, 0.29 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (164 мкл, 0.94 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 127 мкл, 50% в ДМФА, 217 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли метанолом и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%))/ацетонитрил, градиент) с получением 27.9 мг (42%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.66-3.73 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.80-4.92 (m, 1H), 5.45 (br s, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.03-8.07 (m, 2H), 8.26 (ddd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 9.90 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +11.0^\circ$ (с=1.00, метанол).

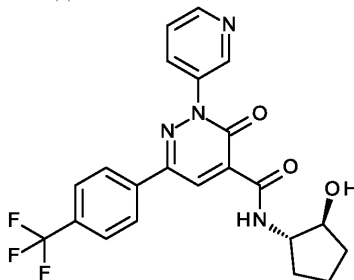
Пример 101. N-[(2RS)-3,3-Дифтор-2-гидроксипропил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0.277 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2.1 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (2RS)-3-амино-1,1-дифторпропан-2-ола (1:1) (81.7 мг, 0.55 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (314 мкл, 1.80 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 243 мкл, 50% в ДМФА, 415 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли метанолом и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 90.1 мг (72%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.36-3.44 (m, 1H), 3.66 (dt, 1H), 3.79-3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16-8.25 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.53 (t, 1H).

Пример 102. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

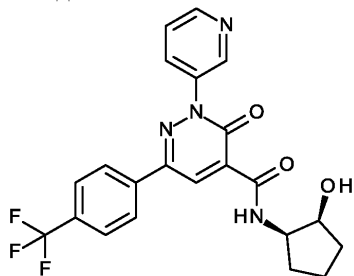


3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.05 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (1S,2S)-2-аминоциклопентанола (1:1) (38 мг, 0.28 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (157 мкл, 0.90 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 122 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли метанолом и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 22.2 мг (36%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.41-1.56 (m, 2H), 1.57-1.87 (m, 3H), 2.04-2.14 (m, 1H), 3.94 (quin, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.69-8.73 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.29 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = +40.1° (c=1.00, метанол).

Пример 103. N-[(1R,2S)-2-Гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



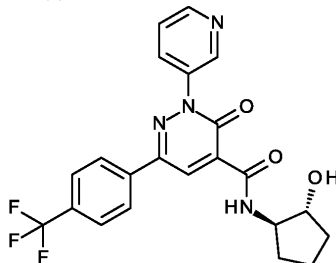
3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.05 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (1S,2R)-2-аминоциклопентанола (1:1) (38 мг, 0.28 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (157 мкл, 0.90 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 122 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли метанолом и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 36.5 мг (59%) указанного в заголовке соединения.

занного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.46-1.65 (m, 3H), 1.70-1.88 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 1H), 3.99-4.12 (m, 2H), 5.05 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.66 (d, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.1^\circ$ ($c=1.00$, метанол).

Пример 104. N-[(1R,2R)-2-Гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида

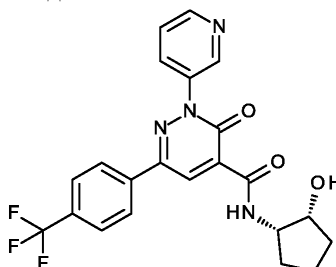


3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.05 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклопентанола (1:1) (38 мг, 0.28 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (157 мкл, 0.90 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 122 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли метанолом и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 19 мг (31%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.41-1.56 (m, 2H), 1.57-1.87 (m, 3H), 2.04-2.14 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.69-8.72 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.29 (d, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.6^\circ$ ($c=1.00$, метанол).

Пример 105. N-[(1S,2R)-2-Гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида

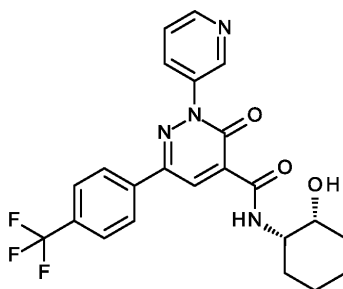


3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.05 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (1R,2S)-2-аминоциклопентанола (1:1) (38 мг, 0.28 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (157 мкл, 0.90 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 122 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли метанолом и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 19 мг (31%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.47-1.64 (m, 3H), 1.70-1.88 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 1H), 3.99-4.12 (m, 2H), 5.05 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.66 (d, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.7^\circ$ ($c=1.00$, метанол).

Пример 106. N-[(1S,2R)-Гидроксициклогексил]-3-оксо-2-пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



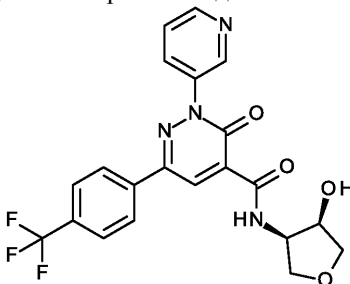
3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.05 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (1R,2S)-2-аминоциклогексанола (1:1) (44.2 мг, 0.28 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (157 мкл, 0.90 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 122 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи.

Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 30.1 мг (47%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] = 1.25-1.38 (m, 2H), 1.48-1.69 (m, 6H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.16-8.23 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.60 (d, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.0^\circ$ (c=1.00, метанол).

Пример 107. N-[(3RS,4RS)-4-Гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

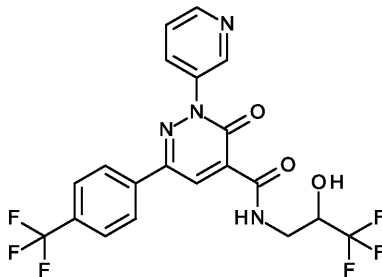


3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0.277 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2.1 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (3RS,4RS)-4-аминотетрагидрофуран-3-ола (1:1) (77.3 мг, 0.55 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (314 мкл, 1.80 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 243 мкл, 50% в ДМФА, 415 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи.

Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 70.2 мг (57%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] = 3.46 (t, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 5.70 (br s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.80 (d, 1H).

Пример 108. 3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[4-(2RS)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

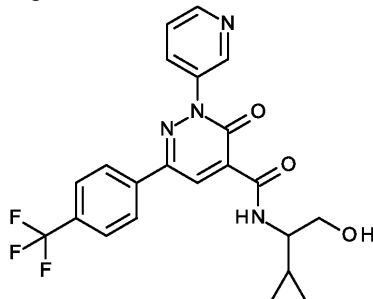


3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0.277 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2.1 мл). Последовательно добавляли (2RS)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол (71.5 мг, 0.55 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (314 мкл, 1.80 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 243 мкл, 50% в ДМФА, 415 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная

фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 57.3 мг (44%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.49 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.18-4.29 (m, 1H), 6.68 (br s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.59 (t, 1H).

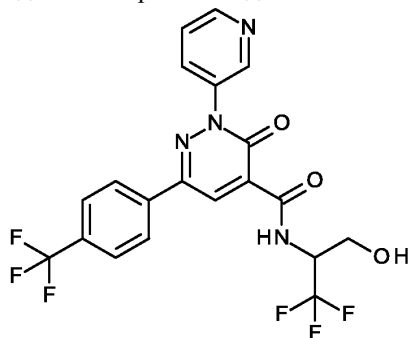
Пример 109. N-[(1RS)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0.277 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2.1 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (2RS)-2-амино-2-циклопропилэтанола (1:1) (76.2 мг, 0.55 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (314 мкл, 1.80 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 243 мкл, 50% в ДМФА, 415 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 52.5 мг (43%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.26-0.50 (m, 4H), 1.03-1.13 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.52-3.68 (m, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.16-8.24 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.52 (d, 1H).

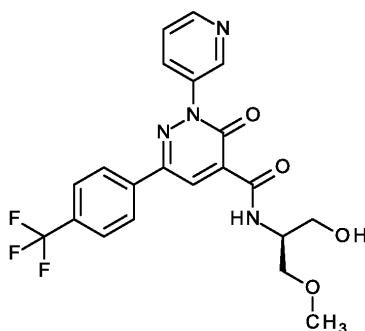
Пример 110. 3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2RS)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0.277 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2.1 мл). Последовательно добавляли (2RS)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ол (71.5 мг, 0.55 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (217 мкл, 1.25 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 243 мкл, 50% в ДМФА, 415 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 64.4 мг (49%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.66-3.75 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 4.81-4.91 (m, 1H), 5.43 (br s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.19 (ddd, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.72 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.96 (d, 1H).

Пример 111. N-[(2S)-1-Гидрокси-3-метоксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

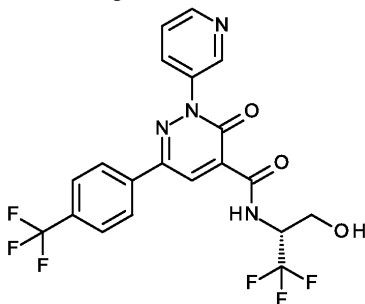


3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.05 мл). Последовательно добавляли (2S)-2-амино-3-метоксипропан-1-ол (29.1 мг, 0.28 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (109 мкл, 0.62 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 122 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%))/ацетонитрил, градиент) с получением 26 мг (42%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.28 (s, 3H), 3.42-3.59 (m, 4H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.50 (d, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.1^\circ$ (c=1.00, метанол).

Пример 112. 3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

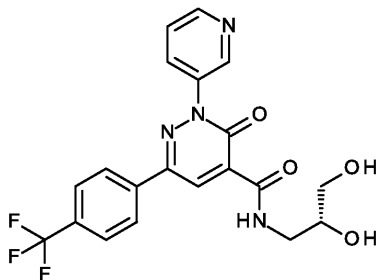


3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.05 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола (1:1) (45.8 мг, 0.28 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (108.5 мкл, 0.62 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 121.2 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 17 мг (26%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.66-3.74 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.81-4.92 (m, 1H), 5.45 (br t, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.19 (ddd, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.72 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.96 (d, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.2^\circ$ (c=1.00, метанол).

Пример 113. N-[(2R)-2,3-Дигидроксипропил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



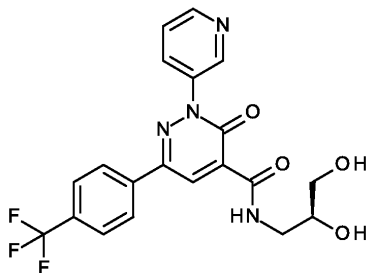
3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.05 мл). Последовательно добавляли (2R)-3-аминопропан-1,2-диол (25.2 мг, 0.28 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (108.5 мкл, 0.62 ммоль)

и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 121.2 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 24.5 мг (41%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.20-3.32 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 2H), 4.70 (t, 1H), 5.01 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (dd, 1H), 9.50 (t, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.6^\circ$ (c=1.00, метанол).

Пример 114. N-[(2S)-2,3-Дигидроксипропил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

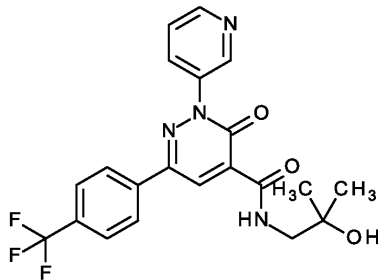


3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.05 мл). Последовательно добавляли (2S)-3-аминопропан-1,2-диол (25.2 мг, 0.28 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (109 мкл, 0.62 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 122 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 17.3 мг (29%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.20-3.30 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 2H), 4.70 (br t, 1H), 5.01 (br d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (dd, 1H), 9.50 (t, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.7^\circ$ (c=1.00, метанол).

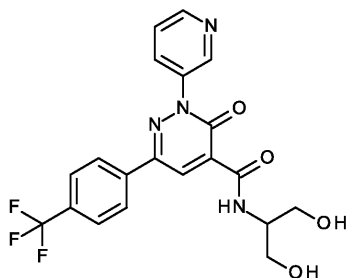
Пример 115. N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (21 мг, 0.24 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (108 мкл, 0.62 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 121 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент и колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%))/ацетонитрил, градиент) с получением 25 мг (42%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.13 (s, 6H), 3.31-3.33 (m, 2H и сигнал воды), 4.68 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.17-8.24 (m, 3H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.50 (t, 1H).

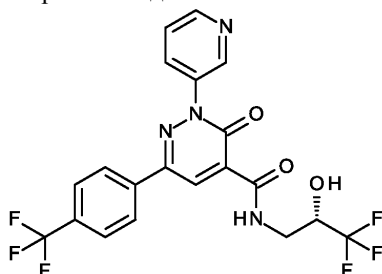
Пример 116. N-(1,3-Дигидроксипропан-2-ил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли 2-аминопропан-1,3-диол (21 мг, 0.24 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (108 мкл, 0.62 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 121 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 33 мг (55%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.45-3.52 (m, 2H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.93-4.01 (m, 1H), 4.89 (t, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.50 (d, 1H).

Пример 117. 3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

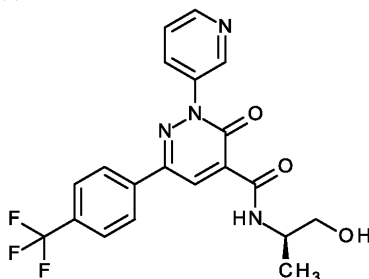


3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол (30 мг, 0.24 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (108 мкл, 0.62 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 121 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 32 мг (49%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.49 (ddd, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 4.18-4.29 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.59 (t, 1H).

[α]_D²⁰ = -12.3° (c=1.00, метанол).

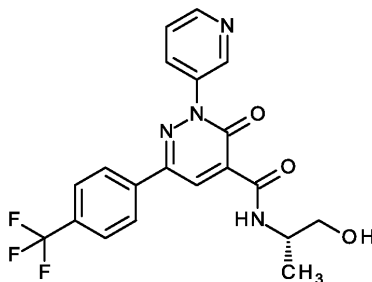
Пример 118. N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли (2R)-2-аминопропан-1-ол (18 мг, 0.24 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (108 мкл, 0.62 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 121 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент и колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%))/ацетонитрил, градиент) с получением 22 мг (38%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.17 (d, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.39 (d, 1H).
[α]_D²⁰ = -8.9° (c=1.00, метанол).

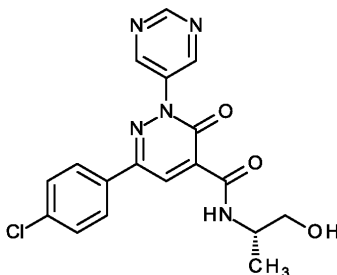
Пример 119. N-[(2S)-1-Гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0.138 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.5 мл). Последовательно добавляли (2S)-2-аминопропан-1-ол (18 мг, 0.24 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (108 мкл, 0.62 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 121 мкл, 50% в ДМФА, 208 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент и колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%))/ацетонитрил, градиент) с получением 25 мг (43%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.17 (d, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 4.00-4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.39 (d, 1H).
[α]_D²⁰ = +12.1 (c=1.00, метанол).

Пример 120. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

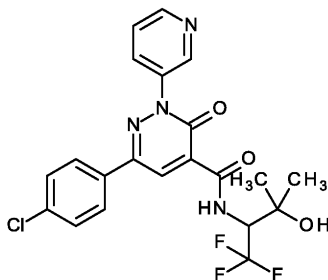


6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (60 мг, 0.183 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1.4 мл). Последовательно добавляли (2S)-2-аминопропан-1-ол (27.4 мг, 0.37 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (143 мкл, 0.82 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 160 мкл, 50% в ДМФА, 274 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч при 55°C. Реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент и колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%))/ацетонитрил, градиент) с получением 5.3 мг (8%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.17 (d, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.96 (t, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.03-8.07 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.29-9.32 (m, 2H).

[α]_D²⁰ = +1.1 (c=1.00, метанол).

Пример 121. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

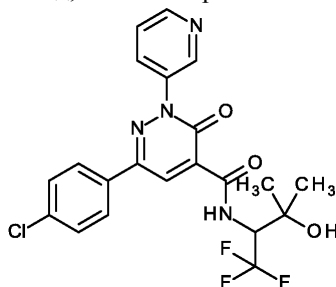


Раствор 150 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 177 мг гидрохлорида 3-амино-4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-

ола (1:1), 348 мг НАТУ, 0.32 мл этилдиизопропиламина и 4 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и под-
вергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labo-
matic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты
в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-
детектирование: 254 нм) с получением 98 мг указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]=1.19 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 4.66 (quin, 1H), 5.21 (s, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.00-8.06 (m, 2H), 8.16-8.22 (m, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.01 (d, 1H).

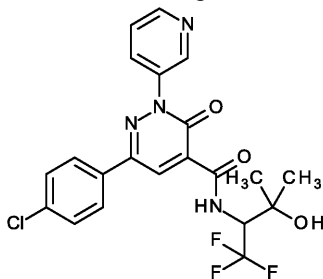
Пример 122. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1



ВЭЖХ-разделение 92 мг 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (пример 121) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм; элюент А: метанол; элюент В: этанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 36 мг 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1.

Хиральная ВЭЖХ: R_f =1.74 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

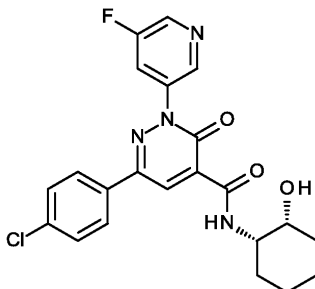
Пример 123. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2



ВЭЖХ-разделение 92 мг 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (пример 121) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм; элюент А: метанол; элюент В: этанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 37.5 мг 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2.

Хиральная ВЭЖХ: R_f =2.27 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

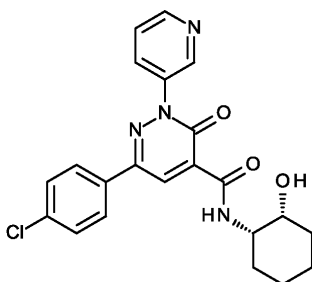
Пример 124. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 66 мг гидрохлорида (1R,2S)-2-аминоциклогексанола (1:1), 165 мг НАТУ, 0.11 мл этилдиизопропиламина и 1.5 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 12 мг 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.33 (br d, 2H), 1.47-1.70 (m, 6H), 3.77 (br d, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 4.89 (d, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.99-8.05 (m, 2H), 8.22-8.28 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.55 (d, 1H).

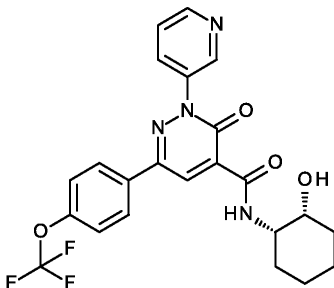
Пример 125. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаид



Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 69 мг гидрохлорида (1R,2S)-2-аминоциклогексанола (1:1), 165 мг НАТУ, 0.16 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 31 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.24-1.38 (m, 2H), 1.47-1.70 (m, 6H), 3.77 (br s, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.63 (dd, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.13-8.19 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (br d, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.62 (d, 1H).

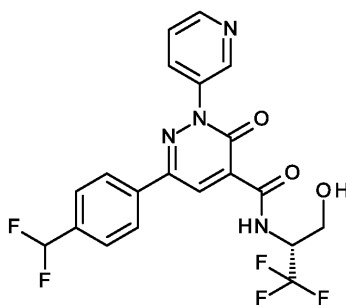
Пример 126. N-[(1S,2R)-Гидроксициклогексил]-3-оксо-2-пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаид



Раствор 75 мг промежуточного соединения 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 60 мг гидрохлорида (1R,2S)-2-аминоциклогексанола (1:1), 151 мг НАТУ, 0.14 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 17 мг N-[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.32 (br s, 2H), 1.46-1.69 (m, 6H), 3.77 (br s, 1H), 3.87-3.98 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.63 (dd, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.14-8.19 (m, 1H), 8.67-8.72 (m, 2H), 8.91 (d, 1H), 9.62 (d, 1H).

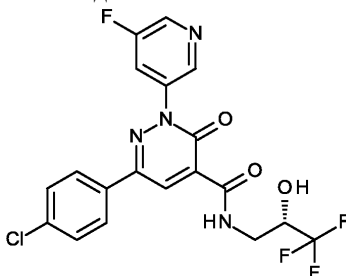
Пример 127. 6-[4-(Дифторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаид



Раствор 65 мг промежуточного соединения 6-[4-(диформетил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 60 мг гидрохлорида (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола (1:1), 144 мг НАТУ, 0.1 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 37 мг 6-[4-(диформетил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]=3.65-3.75 (m, 1H), 3.83 (dt, 1H), 4.81-4.92 (m, 1H), 5.44 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.17-8.22 (m, 1H), 8.69-8.74 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.97 (d, 1H).

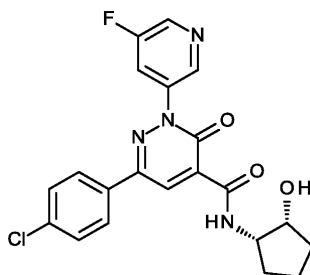
Пример 128. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-пропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаид



Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 56 мг (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ола, 165 мг НАТУ, 0.11 мл этилдиизопропиламина и 1.5 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 14 мг 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-пропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.]=3.48 (ddd, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 4.23 (br s, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.23-8.27 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.54 (t, 1H).

Пример 129. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаид

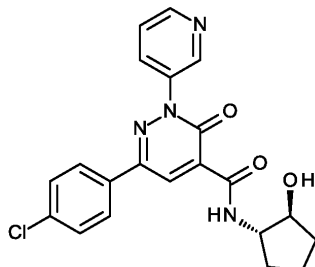


Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 60 мг гидрохлорида (1R,2S)-2-аминоциклопентанола (1:1), 165 мг НАТУ, 0.11 мл этилдиизопропиламина и 1.5 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элю-

ент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 18 мг 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 1.47-1.64 (m, 3H), 1.70-1.89 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 1H), 3.99-4.12 (m, 2H), 5.06 (d, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.99-8.06 (m, 2H), 8.24 (dt, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.62 (d, 1H).

Пример 130. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида

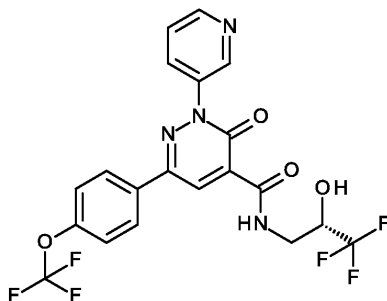


Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 62 мг гидрохлорида (1S,2S)-2-аминоциклопентанола (1:1), 174 мг НАТУ, 0.16 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 31 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 1.39-1.55 (m, 2H), 1.58-1.76 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.94 (d, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.98-8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.31 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +34.5$ (с=1.00, ДМСО).

Пример 131. 3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



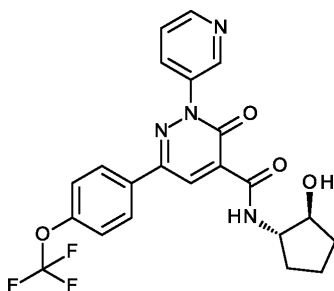
Раствор 75 мг промежуточного соединения 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 51 мг (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ола, 151 мг НАТУ, 0.14 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 24 мг 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 3.48 (ddd, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.08-8.15 (m, 2H), 8.15-8.20 (m, 1H), 8.67-8.72 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.61 (t, 1H).

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 1.74 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: YMC Amylose SA 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%), элюент В: этанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм.

$[\alpha]_D^{20} = -8.4$ (с=1.00, ДМСО).

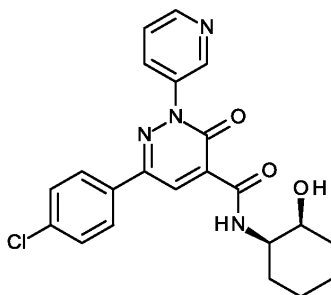
Пример 132. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 150 мг промежуточного соединения 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 109 мг (1S,2S)-2-аминоциклопентанола, 302 мг НАТУ, 0.28 мл этилдиизопропиламина и 2 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 75 мг N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.39-1.55 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.63 (dd, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.14-8.19 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.31 (d, 1H).

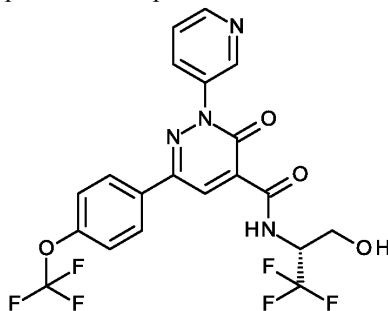
Пример 133. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(цис)-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 69 мг гидрохлорида цис-2-амино-1-циклогексанола (1:1), 174 мг НАТУ, 0.16 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 39 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.26-1.37 (m, 2H), 1.46-1.69 (m, 6H), 3.77 (m, 1H), 3.86-3.97 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.97-8.03 (m, 2H), 8.13-8.19 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.62 (d, 1H).

Пример 134. 3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



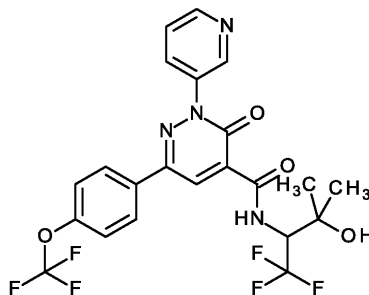
Раствор 52 мг промежуточного соединения 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 46.6 мг гидрохлорида (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола (1:1), 105 мг НАТУ, 0.07 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 1 мл ДМФА

перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 24 мг 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 3.65-3.74 (m, 1H), 3.82 (dt, 1H), 4.80-4.91 (m, 1H), 5.44 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.10-8.16 (m, 2H), 8.16-8.21 (m, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.98 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = 10.2° (c=1.00, ДМСО).

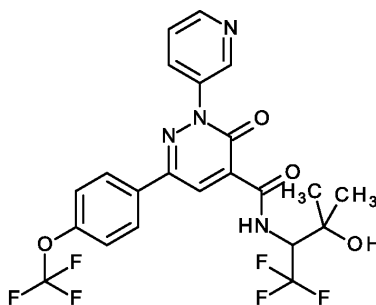
Пример 135. 3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 150 мг промежуточного соединения 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 154 мг гидрохлорида 3-амино-4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ола (1:1), 302 мг НАТУ, 0.3 мл этилдиизопропиламина и 4 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 63 мг 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.20 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 4.67 (quin, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.61-7.67 (m, 1H), 8.11-8.15 (m, 2H), 8.19 (ddd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.02 (d, 1H).

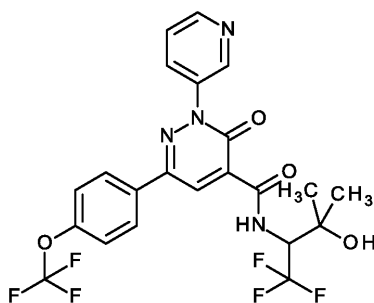
Пример 136. 3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1



ВЭЖХ-разделение 58 мг 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 135) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 23 мг 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 1.57 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IB 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

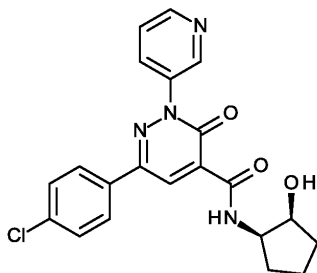
Пример 137. 3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2



ВЭЖХ-разделение 58 мг 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (пример 135) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 20 мг 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2.

Хиральная ВЭЖХ: R_t =3.29 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IB 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

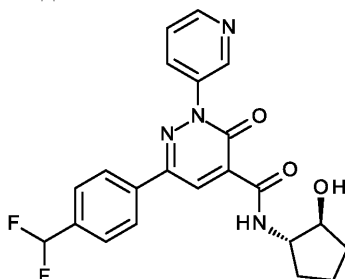
Пример 138. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 63 мг гидрохлорида (1S,2R)-2-аминоциклопентанола (1:1), 174 мг НАТУ, 0.16 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 35 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]=1.46-1.64 (m, 3H), 1.70-1.88 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 1H), 3.99-4.12 (m, 2H), 5.04 (d, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.97-8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.66-8.70 (m, 2H), 8.91 (d, 1H), 9.67 (d, 1H).

Пример 139. 6-[4-(Дифторметил)фенил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

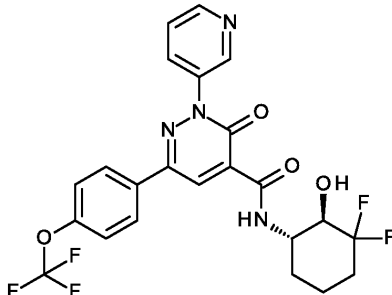


Раствор 65 мг промежуточного соединения 6-[4-(дифторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 60 мг гидрохлорида (1S,2S)-2-аминоциклопентанола (1:1), 144 мг НАТУ, 0.1 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование:

254 нм) с получением 13 мг 6-[4-(диформетил)фенил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 1.39-1.56 (m, 2H), 1.58-1.76 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 3.94 (br d, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.95 (br d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.15-8.20 (m, 1H), 8.66-8.72 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.31 (d, 1H).

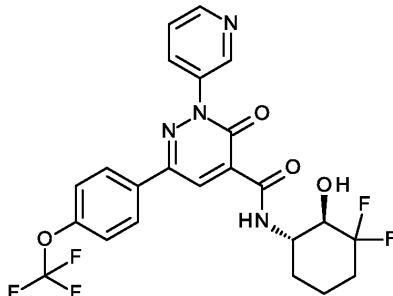
Пример 140. N-[(транс)-3,3-Дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 150 мг промежуточного соединения 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 149 мг гидрохлорида транс-6-амино-2,2-дифторциклогексан-1-ола (1:1), 302 мг HATU, 0.3 мл этилдиизопропиламина и 4 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 66 мг N-[(транс)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 1.40-1.54 (m, 2H), 1.66 (br s, 1H), 1.72-1.90 (m, 1H), 1.94-2.11 (m, 2H), 3.69-3.82 (m, 1H), 3.97 (br s, 1H), 5.78 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.08-8.14 (m, 2H), 8.15-8.20 (m, 1H), 8.68-8.72 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.52 (d, 1H).

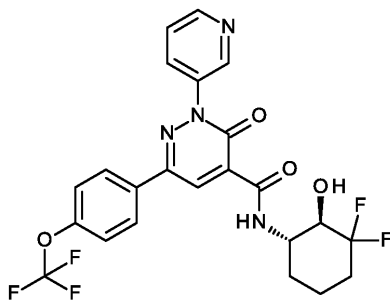
Пример 141. N-[(транс)-3,3-Дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1



ВЭЖХ-разделение 58 мг N-[(транс)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 140) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм; элюент А: этанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 21 мг N-[(транс)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 1.48 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: этанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

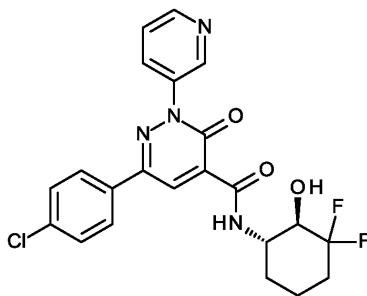
Пример 142. N-[(транс)-3,3-Дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2



ВЭЖХ-разделение 58 мг N-[(транс)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 140) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм; элюент А: этанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 23 мг N-[(транс)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

Хиральная ВЭЖХ: R_t =1.78 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: этанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

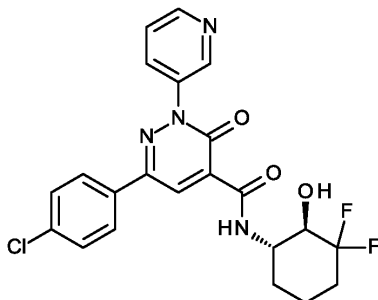
Пример 143. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(транс)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 150 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 172 мг гидрохлорида (транс)-6-амино-2,2-дифторциклогексан-1-ола (1:1), 348 мг НАТУ, 0.3 мл этилдиизопропиламина и 4 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 66 мг рац-6-(4-хлорфенил)-N-[(транс)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]=1.40-1.53 (m, 2H), 1.66 (br s, 1H), 1.72-1.89 (m, 1H), 1.92-2.11 (m, 2H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.96 (br s, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.14-8.18 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.51 (d, 1H).

Пример 144. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(транс)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1

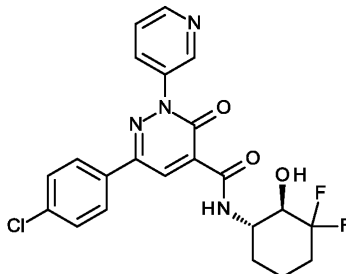


ВЭЖХ-разделение 58 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(транс)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 143) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: YMC Cellulose SC 5 мкм 250×30 мм; элюент А: метанол; элюент В: этанол; изократический режим: 50%А+10%В; поток 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 20 мг 6-(4-хлорфенил)-M-[(транс)-3,3-дифтор-2-гидрокси-

циклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

Хиральная ВЭЖХ: R_t =1.74 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: YMC Cellulose SC 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

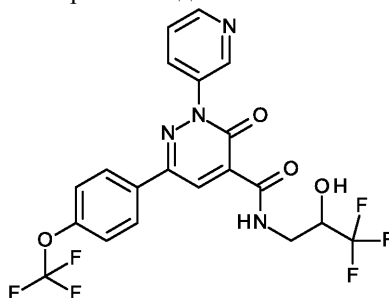
Пример 145. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(транс)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2



ВЭЖХ-разделение 58 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(транс)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 143) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: YMC Cellulose SC 5 мкм 250×30 мм; элюент А: метанол; элюент В: этанол; изократический режим: 50%А+10%В; поток 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 19 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(транс)-3,3-дифтор-2-гидроксициклогексил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

Хиральная ВЭЖХ: R_t =2.29 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: YMC Cellulose SC 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

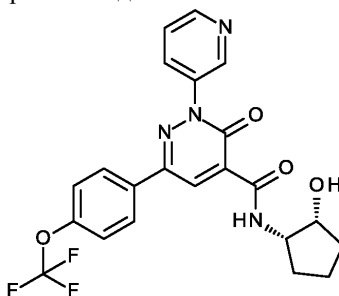
Пример 146. 3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 50 мг промежуточного соединения 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 34 мг 3-амино-1,1,1-трифтор-2-пропанола, 101 мг НАТУ, 0.1 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 1 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 8 мг рац-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]=3.48 (ddd, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 8.15-8.20 (m, 1H), 8.67-8.72 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.61 (t, 1H).

Пример 147. N-[(1S,2R)-2-Гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

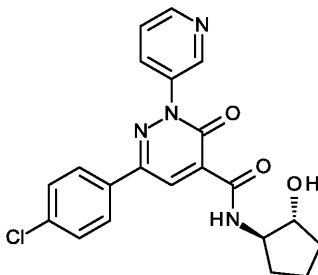


Раствор 75 мг промежуточного соединения 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-

2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 54 мг гидрохлорида (1R,2S)-2-аминоциклопентанола (1:1), 151 мг НАТУ, 0.14 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 19 мг N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.46-1.64 (m, 3H), 1.69-1.88 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 1H), 3.99-4.09 (m, 2H), 5.04 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.60-7.66 (m, 1H), 8.07-8.14 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67-8.71 (m, 2H), 8.91 (d, 1H), 9.68 (d, 1H).

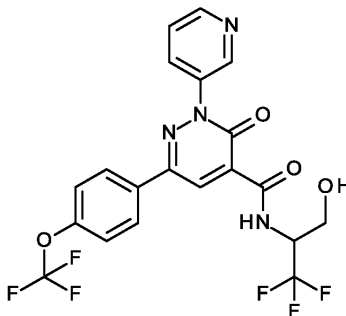
Пример 148. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(транс)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 63 мг гидрохлорида транс-2-аминоциклопентанола (1:1), 174 мг НАТУ, 0.16 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 48 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 26 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(транс)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.39-1.56 (m, 2H), 1.59-1.67 (m, 1H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 3.93 (quin, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.94 (d, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.98-8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.31 (d, 1H).

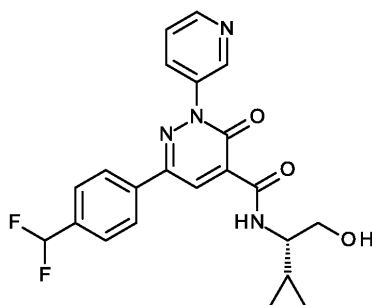
Пример 149. 3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 75 мг промежуточного соединения 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 68 мг гидрохлорида 2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола (1:1), 151 мг НАТУ, 0.14 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 46 мг 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 3.66-3.74 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 4.86 (dt, 1H), 5.44 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.11-8.16 (m, 2H), 8.16-8.21 (m, 1H), 8.68-8.72 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.98 (d, 1H).

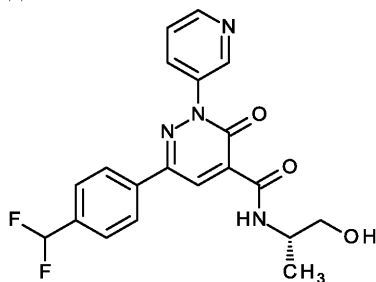
Пример 150. N-[(1S)-1-Циклопропил-2-гидроксиэтил]-6-[4-(дифторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 85 мг промежуточного соединения 6-[4-(дифторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 69 мг гидрохлорида (2S)-2-аминоциклопропилэтан-1-ола (1:1), 190 мг НАТУ, 0.17 мл этилдиизопропиламина и 1.5 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 43 мг N-[(1S)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-6-[4-(дифторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 0.25-0.32 (m, 1H), 0.32-0.39 (m, 1H), 0.40-0.50 (m, 2H), 1.03-1.13 (m, 1H), 3.45 (tt, 1H), 3.58 (tq, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.16-8.21 (m, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.53 (d, 1H).

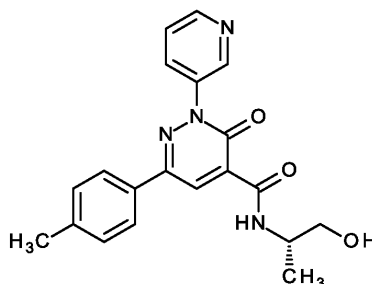
Пример 151. 6-[4-(Дифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 65 мг промежуточного соединения 6-[4-(дифторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 28 мг (2S)-2-амино-1-пропанола, 144 мг НАТУ, 0.1 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 14 мг 6-[4-(дифторметил)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.17 (d, 3H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.15-8.19 (m, 1H), 8.68-8.72 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.41 (d, 1H).

Пример 152. N-[(2S)-1-Гидроксипропан-2-ил]-6-(4-метилфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида

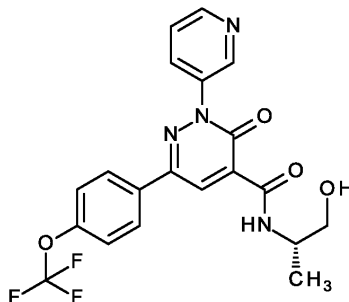


Раствор 17 мг промежуточного соединения 6-(4-метилфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 28 мг (2S)-2-амино-1-пропанола, 43 мг НАТУ, 0.03 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 0.5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: гра-

диентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 14 мг N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-6-(4-метилфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] = 1.16 (d, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.99-4.08 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.44 (d, 1H).

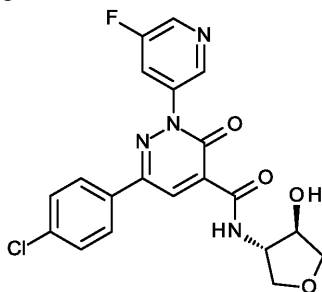
Пример 153. N-[(2S)-1-Гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 75 мг промежуточного соединения 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 30 мг (S)-(+)-2-амино-1-пропанола, 151 мг НАТУ, 0.14 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 54 мг N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] = 1.16 (d, 3H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.63 (dd, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67-8.71 (m, 2H), 8.91 (d, 1H), 9.41 (d, 1H).

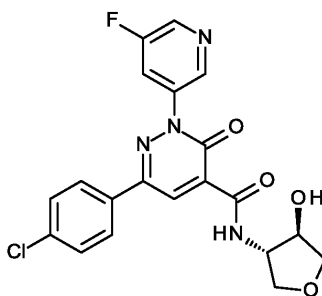
Пример 154. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 150 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 124 мг гидрохлорида транс-4-аминотетрагидро-3-фуранола (1:1), 330 мг НАТУ, 0.23 мл этилдиизопропиламина и 2.6 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем добавляли воду и осадок подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 55 мг 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] = 3.54 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.18 (dt, 1H), 4.25 (td, 1H), 5.49 (d, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.22-8.27 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.34 (d, 1H).

Пример 155. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1

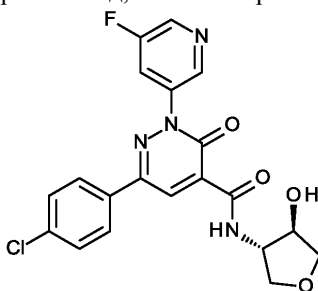


ВЭЖХ-разделение 49 мг 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 154) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 14 мг 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

Хиральная ВЭЖХ: $R_t=2.36$ мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IB 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

$[\alpha]_D^{20} = -21.2^\circ$ ($c=1.00$, ДМСО).

Пример 156. 6-(4-Хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2

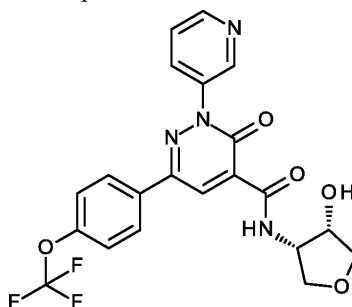


ВЭЖХ-разделение 49 мг 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 154) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 11 мг 6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

Хиральная ВЭЖХ: $R_t=2.72$ мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IB 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

$[\alpha]_D^{20} = 27.2^\circ$ ($c=1.00$, ДМСО).

Пример 157. N-[(цис)-4-Гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

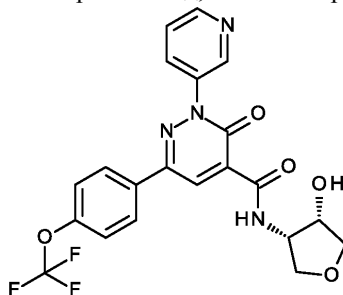


Раствор 200 мг промежуточного соединения 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 148 мг гидрохлорида цис-4-аминотетрагидро-3-фуранола (1:1), 403 мг HATU, 0.37 мл этилдиизопропиламина и 3 мг 4-диметиламинопиридина в 4 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (ВЭЖХ (Прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 12×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты

в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 89 мг N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] = 3.45 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 5.69 (d, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.64 (br dd, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 8.17 (br d, 1H), 8.71 (m, 2H), 8.93 (brs, 1H), 9.81 (d, 1H).

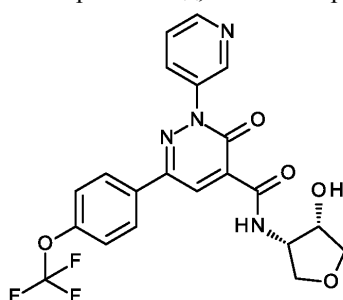
Пример 158. N-[(цис)-4-Гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1



ВЭЖХ-разделение 89 мг N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 157) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak ID 5 мкм 250×30 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 50%А + 50%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 18 мг N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

Хиральная ВЭЖХ: R_t=1.73 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak ID 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

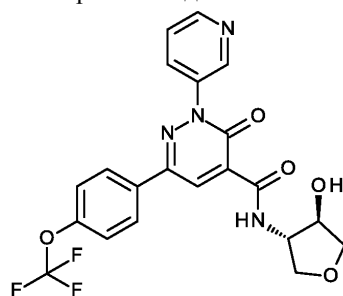
Пример 159. N-[(цис)-4-Гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2



ВЭЖХ-разделение 89 мг N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 157) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak ID 5 мкм 250×30 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 50%А + 50%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 18 мг N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

Хиральная ВЭЖХ: R_t=2.58 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak ID 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

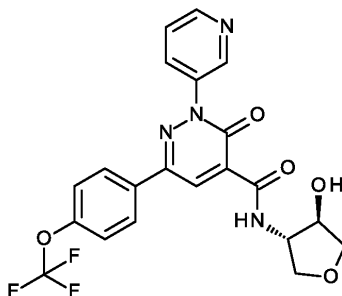
Пример 160. N-[(транс)-4-Гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 150 мг промежуточного соединения 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 113 мг гидрохлорида транс-4-аминотетрагидро-3-фуранола (1:1), 302 мг НАТУ, 0.2 мл этилдиизопропиламина и 2.5 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 48 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (ВЭЖХ (Прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 56 мг N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]=3.54 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.18 (br s, 1H), 4.25 (td, 1H), 5.50 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.63 (dd, 1H), 8.08-8.14 (m, 2H), 8.15-8.19 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.70 (br d, 1H), 8.92 (br s, 1H), 9.42 (d, 1H).

Пример 161. N-[(транс)-4-Гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1

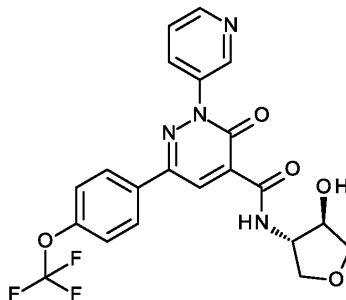


ВЭЖХ-разделение 49 мг N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 160) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 20 мг N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

Хиральная ВЭЖХ: R_t =2.37 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IB 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

$[\alpha]_D^{20} = -30.1^\circ$ ($c=1.00$, MeOH).

Пример 162. N-[(транс)-4-Гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2

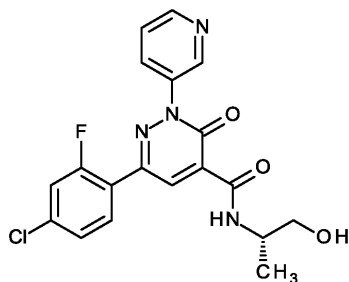


ВЭЖХ-разделение 49 мг N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 160) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 20 мг N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

Хиральная ВЭЖХ: R_t =2.94 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IB 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

$[\alpha]_D^{20} = 30.5^\circ$ ($c=1.00$, MeOH).

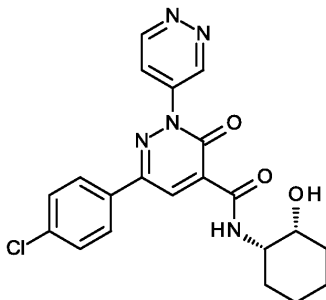
Пример 163. 6-(4-Хлор-2-фторфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлор-2-фторфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 32.5 мг (2S)-2-амино-1-пропанола, 164 мг HATU, 0.15 мл этилдиизопропиламина и 1.5 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 43 мг 6-(4-хлор-2-фторфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.15 (d, 3H), 3.44 (br d, 2H), 3.97-4.08 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.16 (dt, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.39 (d, 1H).

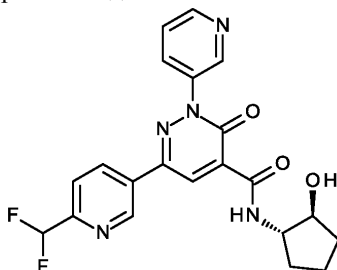
Пример 164. 3-(4-Хлорфенил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид



Раствор 80 мг промежуточного соединения 3-(4-хлорфенил)-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоновой кислоты, 66 мг гидрохлорида (1R,2S)-2-аминоциклогексанола (1:1), 185 мг HATU, 0.17 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 12 мг 3-(4-хлорфенил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.34 (br d, 2H), 1.48-1.73 (m, 6H), 3.78 (br d, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 4.91 (d, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 8.04-8.10 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.45 (d, 1H), 9.48 (dd, 1H), 9.74 (dd, 1H).

Пример 165. 6-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

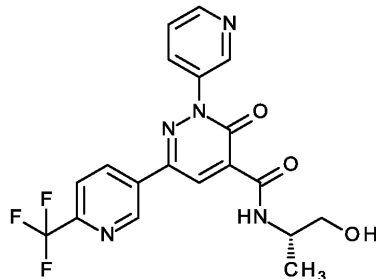


Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 60 мг гидрохлорида (1S,2S)-2-аминоциклопентанола (1:1), 166 мг HATU, 0.15 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм)

с получением 54 мг 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]=1.39-1.56 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 3.94 (quin, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.19 (ddd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.24-9.29 (m, 2H).

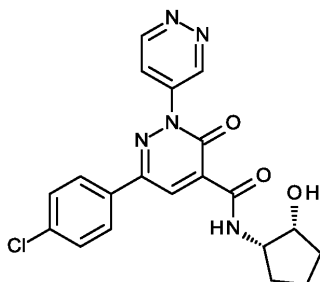
Пример 166. N-[(2S)-1-Гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (48 мг, 140 мкмоль) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (CAS № [329214-79-1]; 2.0 экв. 57 мг, 279 мкмоль) в ДМФА (5 мл) в атмосфере аргона обрабатывали 2,2'-бипиридином (CAS № [366-18-7]; 2.5 экв. 55 мг, 349 мкмоль), гидрокарбонатом натрия (2.0 экв. 30 мг, 279 мкмоль) и ацетатом меди (1.3 экв. 32 мг, 175 мкмоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение трех дней. Реакционную смесь разбавляли водой (2 мл), устанавливали значение pH на 3 с помощью 2М водной хлористоводородной кислоты и подвергали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с последующей лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (7 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]=1.17 (d, 3H), 3.42-3.49 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.95 (br s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.20 (ddd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.35-9.37 (m, 2H).

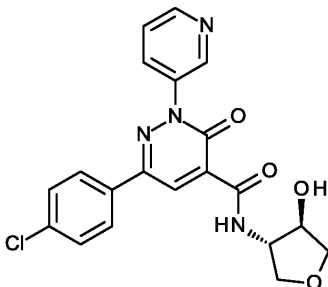
Пример 167. 3-(4-Хлорфенил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-6-оксо-6H-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамида



Раствор 65 мг промежуточного соединения 3-(4-хлорфенил)-6-оксо-6H-1,4'-бипиридазин-5-карбоновой кислоты, 54 мг гидрохлорида (1R,2S)-2-аминоциклопентанола (1:1), 150 мг НАТУ, 0.14 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 12 мг 3-(4-хлорфенил)-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]-6-оксо-6H-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]=1.47-1.66 (m, 3H), 1.70-1.89 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 2H), 5.08 (d, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.48 (dd, 1H), 9.53 (d, 1H), 9.74 (dd, 1H).

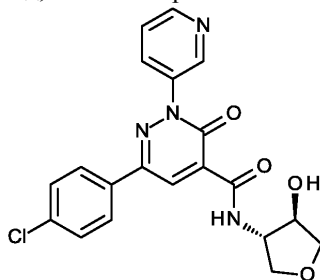
Пример 168. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 150 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 130 мг гидрохлорида транс-4-аминотетрагидро-3-фуранола (1:1), 348 мг НАТУ, 0.24 мл этилдиизопропиламина и 2.8 мг 4-диметиламинопиридина в 3.5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем добавляли воду и осадок подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 68 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] = 3.54 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.17 (tt, 1H), 4.25 (tt, 1H), 5.49 (d, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.42 (d, 1H).

Пример 169. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1

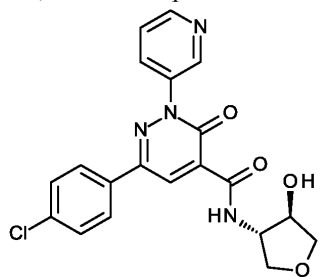


ВЭЖХ-разделение 61 мг рац-6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 168) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 19 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 2.36 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IB 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

$[\alpha]_D^{20}$ = -29.4° (с=1.00, MeOH).

Пример 170. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2

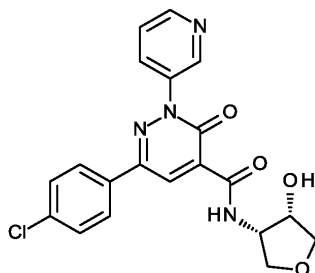


ВЭЖХ-разделение 49 мг рац-6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 168) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 20 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 2.72 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IB 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

$[\alpha]_D^{20}$ = 30.2° (с=1.00, MeOH).

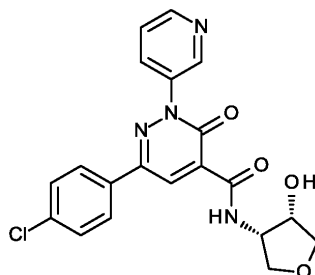
Пример 171. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 64 мг гидрохлорида цис-4-аминотетрагидро-3-фуранола (1:1), 174 мг НАТУ, 0.16 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем добавляли воду и осадок подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 31 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] = 3.45 (t, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 5.68 (d, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.15-8.18 (m, 1H), 8.67-8.73 (m, 2H), 8.91 (d, 1H), 9.81 (d, 1H).

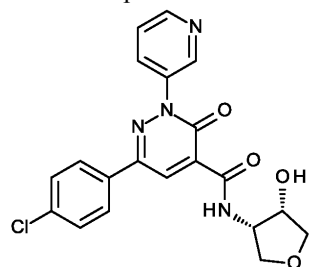
Пример 172. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1



ВЭЖХ-разделение 25 мг рац-6-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (пример 171) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм; элюент А: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 5 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1.

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 2.46 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

Пример 173. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2

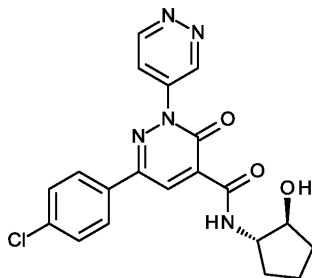


ВЭЖХ-разделение 25 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (пример 171) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250×30 мм; элюент А: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 5 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2.

Хиральная ВЭЖХ: R_t = 3.63 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100×4,6

мм; элюент А: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

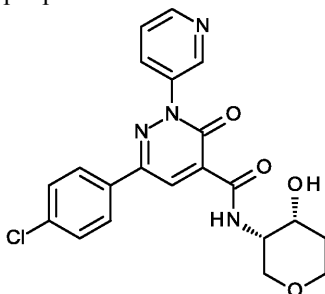
Пример 174. 3-(4-Хлорфенил)-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид



Раствор 65 мг промежуточного соединения 3-(4-хлорфенил)-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоновой кислоты, 54 мг гидрохлорида (1S,2S)-2-аминоциклопентанола (1:1), 150 мг НАТУ, 0.14 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 14 мг 3-(4-хлорфенил)-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.41-1.57 (m, 2H), 1.60-1.76 (m, 2H), 1.79-1.88 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.05-8.11 (m, 2H), 8.22 (dd, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.48 (dd, 1H), 9.75 (dd, 1H).

Пример 175. 1,5-Ангидро-2-({[6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-ил]карбонил}амино)-2,4-дидеокси-D-эритропентитол

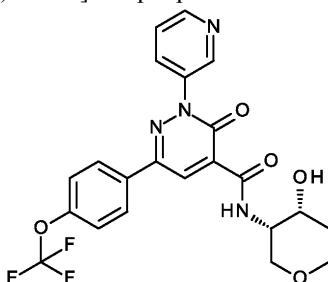


Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 73 мг гидрохлорида (3S,4R)-3-аминооксан-4-ола (1:1), 174 мг НАТУ, 0.16 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем добавляли воду и осадок подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 43 мг 1,5-ангидро-2-({[6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-ил]карбонил}амино)-2,4-дидеокси-D-эритропентитола.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.57-1.65 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.56 (d, 2H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 5.23 (br s, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.98-8.03 (m, 2H), 8.14-8.19 (m, 1H), 8.68-8.71 (m, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.66 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = 41.9° (c=1.00, ДМСО).

Пример 176. 1,5-Ангидро-2,4-дидеокси-2-({[3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-ил]карбонил}амино)-D-эритропентитол

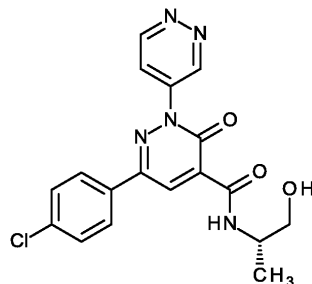


Раствор 75 мг промежуточного соединения 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-

2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 64 мг гидрохлорида (3S,4R)-3-аминооксан-4-ола (1:1), 151 мг HATU, 0.1 мл этилдиизопропиламина и 2 мг 4-диметиламинопиридина в 1.5 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (ВЭЖХ (Прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 210-400 нм) с получением 26 мг 1,5-ангидро-2,4-дидеокси-2-[(3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-ил} карбонил)амино]-D-эритропентитола.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]=1.57-1.66 (m, 1H), 1.77 (td, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.56 (d, 2H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.92 (dq, 1H), 4.03-4.11 (m, 1H), 5.23 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.15-8.19 (m, 1H), 8.67-8.72 (m, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.66 (d, 1H).

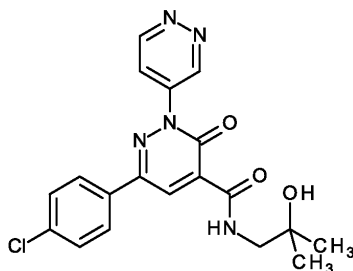
Пример 177. 3-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-6-оксо-6H-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид



Раствор 65 мг промежуточного соединения 3-(4-хлорфенил)-6-оксо-6H-1,4'-бипиридазин-5-карбоновой кислоты, 30 мг (2S)-2-аминопропан-1-ола, 150 мг HATU, 0.14 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч и при 50°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 4 мг 3-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-6-оксо-6H-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]=1.17 (d, 3H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 1H), 4.96 (t, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.22 (dd, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 9.48 (dd, 1H), 9.75 (dd, 1H).

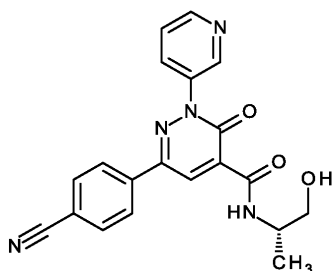
Пример 178. 3-(4-Хлорфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6-оксо-6H-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид



Раствор 80 мг промежуточного соединения 3-(4-хлорфенил)-6-оксо-6H-1,4'-бипиридазин-5-карбоновой кислоты, 43 мг 1-амино-2-метилпропан-2-ола, 185 мг HATU, 0.17 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 2 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч и при 50°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 28 мг 3-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6-оксо-6H-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]=1.14 (s, 6H), 3.32 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.22 (dd, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.34 (t, 1H), 9.48 (dd, 1H), 9.75 (dd, 1H).

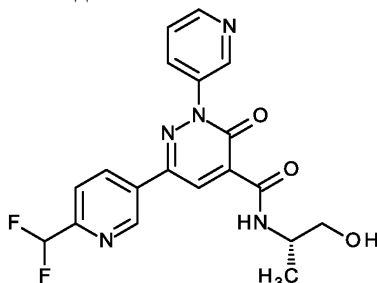
Пример 179. 6-(4-Цианофенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 150 мг промежуточного соединения 6-(4-цианофенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 71 мг (2S)-2-аминопропан-1-ола, 358 мг HATU, 0.33 мл этилдиизопропиламина и 3 мг 4-диметиламинопиридина в 6 мл ДМФА перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 15 мг 6-(4-цианофенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.16 (d, 3H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.16-8.22 (m, 3H), 8.70 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.37 (d, 1H).

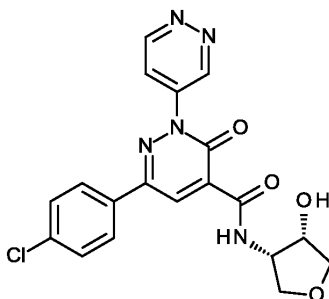
Пример 180. 6-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



Раствор 85 мг промежуточного соединения 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 37 мг (2S)-2-аминопропан-1-ола, 188 мг HATU, 0.17 мл этилдиизопропиламина и 1.5 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 40 мг 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.17 (d, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.27 (d, 1H), 9.37 (d, 1H).

Пример 181. 3-(4-Хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-6-оксо-6H-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид

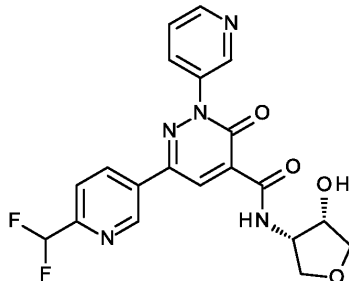


Раствор 125 мг промежуточного соединения 3-(4-хлорфенил)-6-оксо-6H-1,4'-бипиридазин-5-карбоновой кислоты, 106 мг гидрохлорида цис-4-аминотетрагидро-3-фуранола, 289 мг HATU, 0.19 мл этилдиизопропиламина и 3 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч и при 50°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детекти-

рование: 254 нм) с получением 17 мг 3-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-6-оксо-6H-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 3.47 (dd, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.29 (ddt, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 5.73 (d, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.22 (dd, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.48 (dd, 1H), 9.66 (d, 1H), 9.74 (dd, 1H).

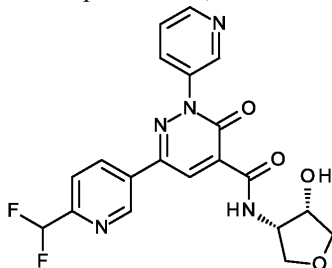
Пример 182. 6-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 125 мг промежуточного соединения 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 101 мг гидрохлорида цис-4-аминотетрагидро-3-фуранола (1:1), 276 мг НАТУ, 0.25 мл этилдиизопропиламина и 2 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 86 мг 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 3.46 (t, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 5.70 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.19 (ddd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.28 (d, 1H), 9.78 (d, 1H).

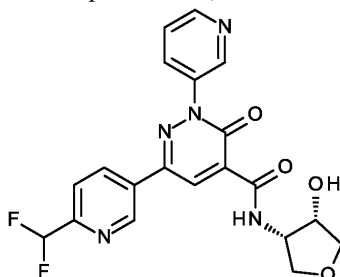
Пример 183. 6-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1



ВЭЖХ-разделение 81 мг 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 182) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Amylose SA 5 мкм 250×30 мм; элюент А: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 50%А+50%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 35 мг 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

Хиральная ВЭЖХ: R_t=1.33 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Amylose SA 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

Пример 184. 6-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2

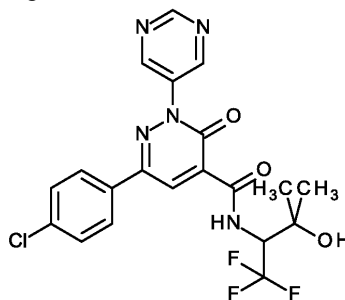


ВЭЖХ-разделение 81 мг 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-

ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 182) на хиральной колонке (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Amylose SA 5 мкм 250×30 мм; элюент А: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 50%А+50%В; поток 50.0 мл/мин; УФ: 254 нм) приводило к получению 35 мг 6-[6-(диформетил)пиридин-3-ил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

Хиральная ВЭЖХ: R_t =1.74 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Amylose SA 3 мкм 100×4,6 мм; элюент А: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм).

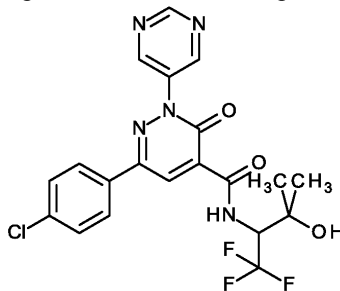
Пример 185. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



Раствор 130 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 153 мг гидрохлорида 3-амино-4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ола, 301 мг НАТУ, 0.21 мл этилдиизопропиламина и 3.6 мг 4-диметиламинопиридина в 3 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1 об.% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 20 мг 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.]=1.19 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 4.60-4.73 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 9.90 (d, 1H).

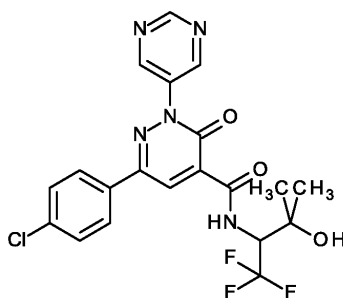
Пример 186. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1



ВЭЖХ-разделение 17 мг 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 185) на хиральной колонке (прибор: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм; элюент А: CO_2 , элюент В: изопропанол; изократический режим: 30%В; поток 100.0 мл/мин; температура: 40°C; BPR: 150 бар; MWD @ 254 нм) приводило к получению 4 мг 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 1.

Хиральная ВЭЖХ: R_t =1.62 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IB 5 мкм 100×4.6 мм; элюент А: CO_2 ; элюент В: этанол; изократический режим: 80%А+20%В; поток 4.0 мл/мин; температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; MWD @ 254 нм).

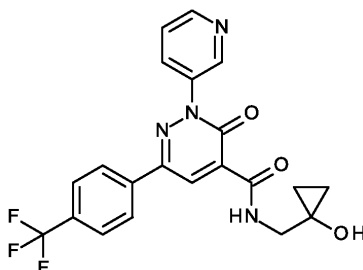
Пример 187. 6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2



ВЭЖХ-разделение 17 мг 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-5-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида (пример 185) на хиральной колонке (прибор: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: Chiralpak IB 5 мкм 250×30 мм; элюент А: CO₂, элюент В: изопропанол; изократический режим: 30%B; поток 100.0 мл/мин; температура: 40°C; BPR: 150 бар; MWD @ 254 нм) приводило к получению 4 мг 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-5-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида, энантиомер 2.

Хиральная ВЭЖХ: R_t=3.68 мин (прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IB 5 мкм 100×4.6 мм; элюент А: CO₂; элюент В: этанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток 4.0 мл/мин; температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; MWD @ 254 нм).

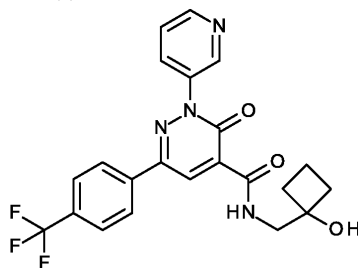
Пример 188. N-[(1-Гидроксициклопропил)метил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида



3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0.28 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2.0 мл). Последовательно добавляли 1-(аминометил)циклопропанол (48.2 мг, 0.55 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (217 мкл, 1.25 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 243 мкл, 50% в ДМФА, 416 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 67 мг (51%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.52-0.57 (m, 2H), 0.59-0.64 (m, 2H), 3.47 (d, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17-8.24 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.94 (dd, 1H), 9.58 (t, 1H).

Пример 189. N-[(1-Гидроксициклобутил)метил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида

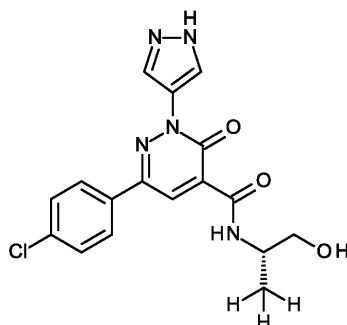


3-Оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0.28 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (2.0 мл). Последовательно добавляли 1-(аминометил)циклобутанол (59.0 мг, 0.55 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (217 мкл, 1.25 ммоль) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 243 мкл, 50% в ДМФА, 416 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 81 мг (66%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.44-1.57 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 4H), 3.49 (d, 2H), 5.41 (s, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16-8.24 (m, 3H), 8.70 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.49 (t, 1H).

Пример 190. (+)-6-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-2,3-

дигидропиридазин-4-карбоксамид

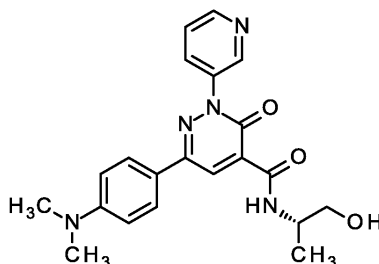


6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (75 мг) растворяли в безводном ДМФА (2 мл). Последовательно добавляли (2S)-2-аминопропан-1-ол (36 мг), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.186 мл) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 207 мкл, 50% в ДМФА). Смесь перемешивали 1 ч при КТ.

Сырую реакцию смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 46 мг указанного в заголовке соединения ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.19 (d, 3H), 3.42-3.52 (m, 2H), 4.00-4.11 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.07-8.13 (m, 2H), 8.14-8.55 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 9.52 (d, 1H), 13.24 (br s, 1H).

[α]_D²⁰ = +18.4° (c=1.00, метанол).

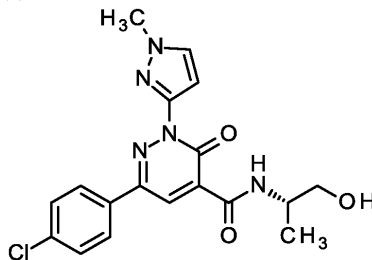
Пример 191. 6-[4-(Диметиламино)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



6-[4-(Диметиламино)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (14 мг) растворяли в ДМФА (0.6 мл). Добавляли пиридин-3-илбороновую кислоту (11 мг), 2,2'-бипиридин (35 мг), карбонат натрия (5.6 мг) и безводный диацетат меди (20 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 80°C, охлаждали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 5 мг 6-[4-(диметиламино)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.16 (d, 3H), 2.98 (s, 6H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.97-4.09 (m, 1H), 4.93 (t, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H), 8.14 (ddd, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.49 (d, 1H).

Пример 192. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

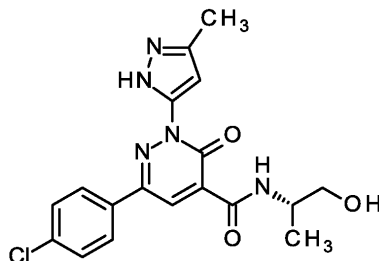


Раствор 94 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 43 мг (2S)-2-амино-1-пропанола, 216 мг HATU, 0.20 мл этилдиизопропиламина и 2 мг 4-диметиламинопиридина в 4 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакцию смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил;

градиент: А 70%/В 30% → А 30%/В 70%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 62 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 1.16 (d, 3H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.93 (t, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.41 (d, 1H).

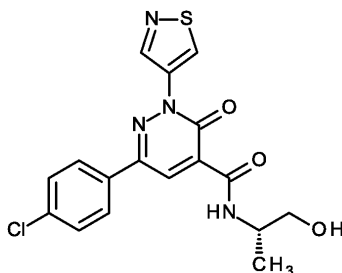
Пример 193. 6-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаимд



Раствор 75 мг промежуточного соединения 6-(4-хлорфенил)-2-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты, 34 мг (2S)-2-амино-1-пропанола, 172 мг НАТУ, 0.16 мл этилдиизопропиламина и 1 мг 4-диметиламинопиридина в 4 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и подвергали ОФ-ВЭЖХ (прибор: градиентный насос Labomatic HD-3000 HPLC, коллектор фракций Labomatic Labocol Vario-2000; колонка: Chromatorex C-18 125×30 мм, элюент А: 0.1% муравьиной кислоты в воде, элюент В: ацетонитрил; градиент: А 85%/В 15% → А 45%/В 55%; поток: 150 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм) с получением 44 мг 6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамида.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.16 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.97-4.08 (m, 1H), 4.93 (t, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.61 (s, 1H), 9.45 (d, 1H), 12.85 (s, 1H).

Пример 194. (+)-6-(4-Хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксаимд



6-(4-Хлорфенил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (70 мг) растворяли в безводном ДМФА (2 мл). Последовательно добавляли (2S)-2-аминопропан-1-ол (31.5 мг), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.164 мл) и ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР, 184 мкл, 50% в ДМФА). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ.

Сырую реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18 5 мкм 100×30 мм, подвижная фаза: (вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%))/ацетонитрил, градиент) с получением 47 мг указанного в заголовке соединения.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.18 (d, 3H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.07-8.12 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.39 (d, 1H), 9.61 (s, 1H).

[α]_D²⁰ = +9.55° (c=1.00, ДМСО).

Следующие примеры получали из исходных веществ, указанных в таблице, используя методику, описанную в примере 107 или 127. Энантиомеры отделяли от их рацемата с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием указанных условий относительно колонки и растворителя.

Таблица 2. Примеры 195-345

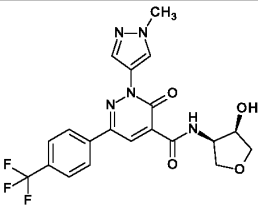
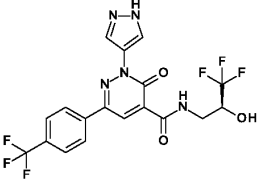
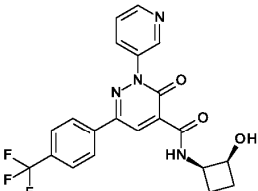
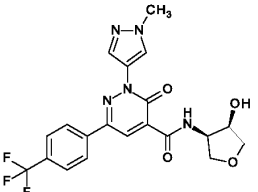
Прим.	Структура	Название согласно ИЮПАК	Исходные вещества	Аналитические данные
195		N-[(1-гидроксицикло-бутил)метил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин	3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-(аминометил)цикло	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.44 - 1.57 (m, 1H), 1.59 - 1.70 (m, 1H), 1.94 - 2.02 (m, 4H), 3.51 (d, 2H), 5.45 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.73 (s, 1H), 9.14 (s, 1H),

		-4-карбоксамид	бутанол	9.49 (t, 1H), 9.62 (s, 1H).
196		N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +29.8^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.12 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.89 - 3.97 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.49 (d, 1H), 9.62 (s, 1H).
197		(+)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2, $[\alpha]_D^{20} = +35.8^\circ$ (с = 1.00, метанол)	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид 3-амино-4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ола, Chiralpak IB 5 мкм 250x30 мм, элюент А: CO ₂ , элюент В: этанол, изократический режим: 22% В, 100 мл/мин, 40°C, BPR: 150 бар, 254 нм	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.20 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 4.67 (quin, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 - 8.25 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.94 (dd, 1H), 10.00 (d, 1H). Rt = 3.69 мин, Chiralpak IB 5мкм 100x4.6 мм, элюент А: CO ₂ , элюент В: этанол, изократический режим: 22% В, 4 мл/мин, 37.5°C, BPR: 100 бар, 254 нм
198		6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +29.8^\circ$ (с = 1.00, метанол)	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H), 4.81 - 4.93 (m, 1H), 5.47 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.09 - 8.13 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.97 (d, 1H).
199		6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -6.9^\circ$ (с = 1.00, метанол)	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.49 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 6.69 (br d, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.07 - 8.12 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.60 (t, 1H).

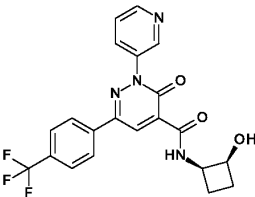
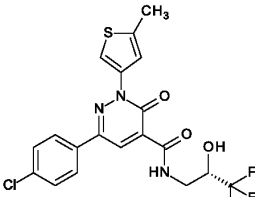
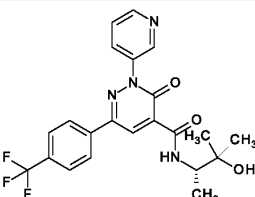
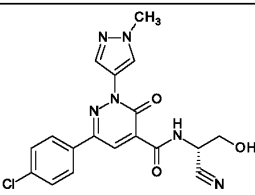
200		6-(4-хлорфенил)-N-[(1-гидроксициклобут-ил)метил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-(аминометил)циклобутанол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.44 - 1.57 (m, 1H), 1.59 - 1.69 (m, 1H), 1.93 - 2.01 (m, 4H), 3.50 (d, 2H), 5.44 (s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.07 - 8.11 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.50 (t, 1H), 9.60 (s, 1H).
201		6-(4-хлорфенил)-N-[(2R)-1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +10.0° (c = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-фторпропан-1-ола	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 4.19 - 4.33 (m, 1H), 4.49 - 4.57 (m, 1H), 4.60 - 4.69 (m, 1H), 5.18 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.07 - 8.13 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.58 (d, 1H), 9.61 (s, 1H).
202		N-[(2R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = -32.4° (c = 1.00, метанол)	2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (3R)-3-амино-2-метилбутан-2-ола	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.99 (m, 4H), 4.68 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.62 (d, 1H).
203		N-[(2R)-1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +6.2° (c = 1.00, ДМСО)	3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-фторпропан-1-ола	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.51 - 3.58 (m, 1H), 3.60 - 3.67 (m, 1H), 4.20 - 4.34 (m, 1H), 4.49 - 4.57 (m, 1H), 4.61 - 4.69 (m, 1H), 5.19 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 8.73 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.57 (d, 1H), 9.63 (s, 1H).
204		N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +11.0° (c = 1.00, метанол)	2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (1R,2S)-2-аминоциклопентан-ола	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.49 - 1.67 (m, 3H), 1.72 - 1.92 (m, 2H), 1.93 - 2.03 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.02 - 4.14 (m, 2H), 5.06 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.76 (d, 1H).

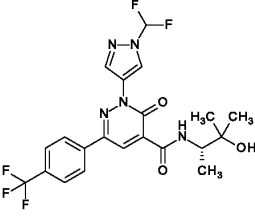
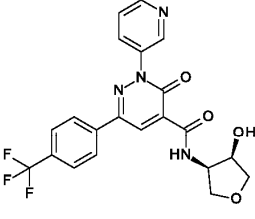
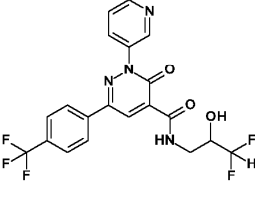
205		N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +24.3^\circ$ (с = 1.00, метанол)	3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-аминопропан-1-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.38 (d, 1H), 9.62 (s, 1H).
206		N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +36.7^\circ$ (с = 1.00, метанол)	2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.99 (m, 4H), 4.68 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.62 (d, 1H).
207		N-[(1S)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +23.3^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2S)-2-амино-2-циклопропилэтанол а	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 0.27 - 0.52 (m, 4H), 1.06 - 1.16 (m, 1H), 3.42 - 3.50 (m, 1H), 3.54 - 3.65 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.51 (d, 1H), 9.63 (s, 1H).
208		N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.15 (s, 6H), 3.33 - 3.35 (m, 2H и сигнал воды), 4.71 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.50 (t, 1H), 9.63 (s, 1H).
209		6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +38.4^\circ$ (с = 1.00, метанол)	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.12 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.17 (s, 3H), 3.89 - 3.97 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.07 - 8.11 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.50 (d, 1H), 9.61 (s, 1H).

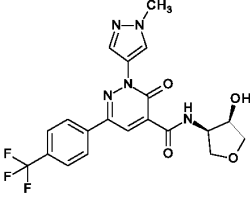
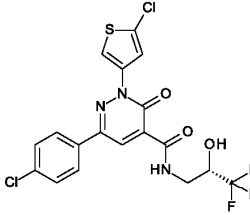
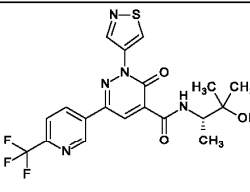
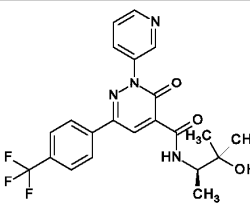
210		N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +48.9^\circ$ (с = 1.00, метанол)	2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (1S,2S)-2-аминоциклопентанол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.43 - 1.58 (m, 2H), 1.60 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.94 - 4.07 (m, 2H), 4.97 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.42 (d, 1H).
211		N-[(2R)-1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +18.0^\circ$ (с = 1.00, метанол)	2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-фторпропан-1-ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.52 - 3.59 (m, 1H), 3.60 - 3.67 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.20 - 4.34 (m, 1H), 4.49 - 4.58 (m, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 5.19 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.71 (d, 1H).
212		3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +34.0^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.69 - 3.77 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H), 4.83 - 4.93 (m, 1H), 5.48 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.09 - 8.36 (m, 3H), 8.37 - 8.66 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.09 (d, 1H), 13.29 (br s, 1H).
213		3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид 3-амино-4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.20 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 4.67 (quin, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 - 8.25 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 10.00 (d, 1H).
214		2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +29.9^\circ$ (с =	2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.70 - 3.76 (m, 1H), 3.83 - 3.89 (m, 1H), 4.82 - 4.95 (m, 1H), 5.48 (br s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.36 (d, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.99 (d, 1H).

215		1.00, ДМСО)	ола	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.48 (t, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.94 - 3.98 (m, 4H), 4.02 (t, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.35 - 4.43 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.89 (d, 1H).
216		3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = -2.0° (c = 1.00, ДМСО)	3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.50 (ddd, 1H), 3.78 (ddd, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 1H), 6.69 (br d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.10 - 8.60 (m, 4H), 8.68 (s, 1H), 9.73 (t, 1H), 13.27 (br s, 1H).
217		(+)-N-цис-2-гидроксиклобутил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1, [α] _D ²⁰ = +34.0° (c = 1.00, ДМСО)	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид цис-2-аминоциклобутанола Chiralpak IB 5 мкм 250x30 мм, элюент А: СО ₂ , элюент В: изопропанол, изократический режим: 24% В, 100 мл/мин, 40°C, BPR: 150 бар, 220 нм	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.74 - 1.92 (m, 2H), 2.06 - 2.16 (m, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.51 - 5.54 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17 - 8.23 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.88 (br d, 1H). Rt = 2.13 мин, Chiralpak IB 5мкм 100x4.6 мм, элюент А: СО ₂ , элюент В: изопропанол, изократический режим: 24% В, 4 мл/мин, 37.5°C, BPR: 100 бар, 220 нм
218		(+)-N-цис-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2, [α] _D ²⁰ = +27.8° (c = 1.00, метанол)	2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид цис-4-аминотетрагидрофуран-3-ола Chiralpak IC 5 мкм 250x30 мм, элюент А: СО ₂ , элюент В: изопропанол,	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.48 (t, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 4H), 4.02 (t, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.35 - 4.43 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.89 (d, 1H). Rt = 2.55 мин, Chiralpak IC 5мкм 100x4.6 мм, элюент А: СО ₂ , элюент

			изократический режим: 36% В, 100 мл/мин, 40°C, BPR: 150 бар, 254 нм	В: изопропанол, изократический режим: 36% В, 4 мл/мин, 37.5°C, BPR: 100 бар, 254 нм
219		N-[(2S)-3,3-дифтор-2-гидроксипропил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -0.1^\circ \pm 0.33^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2S)-3-амино-1,1-дифторпропан-2-ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.42 (ddd, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.81 - 3.96 (m, 4H), 5.96 (dt, 1H), 6.03 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.65 (t, 1H).
220		6-(4-хлорфенил)-2-(5-фтор-2-тиенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +6.4^\circ \pm 0.33^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-2-(5-фтор-2-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2S)-3-амино-1,1-дифторпропан-2-ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.22 (d, 1H).
221		N-[(2R)-1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +9.4^\circ$ (с = 1.00, метанол)	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-фторпропан-1-ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.58 - 3.64 (m, 1H), 4.19 - 4.33 (m, 1H), 4.47 - 4.55 (m, 1H), 4.59 - 4.67 (m, 1H), 5.17 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.57 (d, 1H).
222		6-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.15 (s, 6H), 3.31 - 3.35 (m, 2H и сигнал воды), 4.70 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.07 - 8.12 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.51 (t, 1H), 9.61 (s, 1H).
223		2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота	2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.51 (ddd, 1H), 3.78 (ddd, 1H), 4.20 - 4.32 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.94 (t, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.04 (s, 1H),

		нил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -0.7^\circ \pm 0.39$ (с = 1.00, ДМСО)	кислота, (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол	9.62 (t, 1H).
224		N-цис-2-гидроксициклобутил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидроклорид цис-2-аминоциклобутанола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.74 - 1.92 (m, 2H), 2.06 - 2.16 (m, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.53 (br s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16 - 8.23 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.88 (br d, 1H).
225		6-(4-хлорфенил)-2-(5-метил-3-тиенил)-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -4.4^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-2-(5-метил-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.48 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 6.68 (br d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.02 - 8.07 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.70 (t, 1H).
226		N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +32.6^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.10 (s, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.16 (s, 3H), 3.88 - 3.96 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.17 - 8.23 (m, 3H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.50 (d, 1H).
227		6-(4-хлорфенил)-N-[(1S)-1-циано-2-гидроксиэтил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -19.8^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидроклорид (2S)-2-амино-3-гидроксипропаннитрил	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.73 - 3.80 (m, 1H), 3.81 - 3.87 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.05 - 5.11 (m, 1H), 5.85 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.10 - 8.15 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.08 (d, 1H).

228		2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +20.3^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.13 (s, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.19 (s, 3H), 3.90 - 3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.52 (d, 1H).
229		(+)-N-цис-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1, $[\alpha]_D^{20} = +24.8^\circ$ (с = 1.00, метанол)	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидроклорид цис-4-аминотетрагидрофуран-3-ола Chiralpak IA 5 мкм 250x30 мм, элюент А: CO ₂ , элюент В: метанол, изократический режим: 27% В, 100 мл/мин, 40°C, BPR: 150 бар, 254 нм	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.46 (t, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.01 (t, 1H), 4.25 - 4.31 (m, 1H), 4.32 - 4.40 (m, 1H), 5.70 (br d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.80 (d, 1H). Rt = 3.36 мин, Chiralpak IA 5 мкм 100x4.6 мм, элюент А: CO ₂ , элюент В: метанол, изократический режим: 27% В, 4.0 мл/мин, 37.5°C, BPR: 100 бар, 254 нм
230		(-)-N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2, $[\alpha]_D^{20} = -8.3^\circ$ (с = 1.00, метанол)	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидроклорид 3-амино-1,1-дифторпропан-2-ола Chiralpak IE 5 мкм 250x30 мм, элюент А: 2-метокси-2-метилпропан и 0.1 об.% диэтиламина (99%), элюент В: метанол, изократический режим: 50% В, 40 мл/мин, 254 нм	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.40 (ddd, 1H), 3.66 (ddd, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.53 (t, 1H). Rt = 1.76 мин, Chiralpak IE 3 мкм 100x4.6 мм, элюент А: 2-метокси-2-метилпропан и 0.1 об.% диэтиламина (99%), элюент В: метанол, изократический режим: 50% В, 1.4 мл/мин, 25°C, 254 нм

231		(-)-N-цис-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1, $[\alpha]_D^{20} = -23.2^\circ$ (с = 1.00, метанол)	2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид цис-4-аминотетрагидрофуран-3-ола Chiralpak IC 5 мкм 250х30 мм, элюент А: CO ₂ , элюент В: изопропанол, изократический режим: 36% В, 100 мл/мин, 40°C, BPR: 150 бар, 254 нм	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.48 (t, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 4H), 4.02 (t, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.35 - 4.43 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.89 (d, 1H). Rt = 1.67 мин, Chiralpak IC 5мкм 100х4.6 мм, элюент А: CO ₂ , элюент В: изопропанол, изократический режим: 36% В, 4 мл/мин, 37.5°C, BPR: 100 бар, 254 нм
232		6-(4-хлорфенил)-2-(5-хлор-3-тиенил)-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -2.9^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-2-(5-хлор-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.48 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.05 - 8.09 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.61 (t, 1H).
233		N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +25.2^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.44 (d, 1H), 9.46 (d, 1H), 9.66 (s, 1H).
234		N-[(2R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -29.2^\circ$ (с = 1.00, метанол)	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (3R)-3-амино-2-метилбутан-2-ола	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.10 (s, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.16 (s, 3H), 3.88 - 3.96 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.17 - 8.23 (m, 3H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.50 (d, 1H).

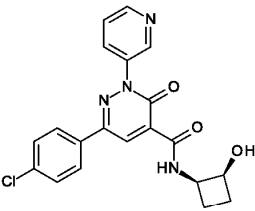
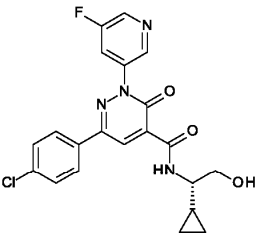
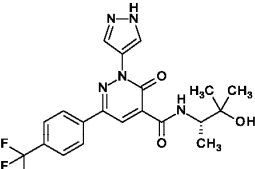
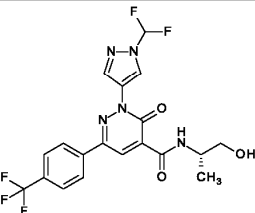
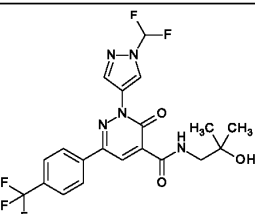
235		6-(4-хлорфенил)-2-(1,2-оксазол-4-ил)-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -7.5^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-2-(1,2-оксазол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.50 (ddd, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 4.18 - 4.30 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 8.16 - 8.20 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.53 (t, 1H), 9.78 (s, 1H).
236		6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +26.8^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.69 - 3.75 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H), 4.82 - 4.94 (m, 1H), 5.47 (t, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.14 - 8.19 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.01 (d, 1H).
237		6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -15.8^\circ$ (с = 1.00, метанол)	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.49 (ddd, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.04 - 8.08 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 9.50 (t, 1H).
238		N-[(1S)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +27.3^\circ$ (с = 1.00, метанол)	2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2S)-2-амино-2-циклопропилэтанол а	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 0.28 - 0.52 (m, 4H), 1.07 - 1.17 (m, 1H), 3.43 - 3.49 (m, 1H), 3.55 - 3.65 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.96 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.65 (d, 1H).
239		N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -7.1^\circ$ (с = 1.00, метанол)	2-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (1S,2R)-2-аминоциклопентан ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.48 - 1.67 (m, 3H), 1.72 - 1.91 (m, 2H), 1.93 - 2.03 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.02 - 4.14 (m, 2H), 5.06 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.76 (d, 1H).

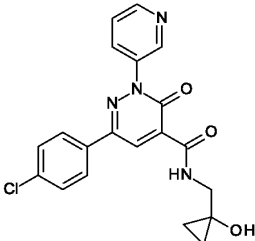
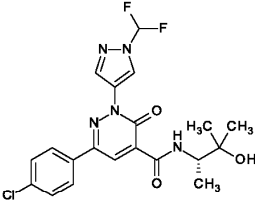
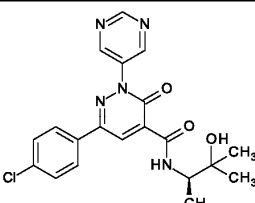
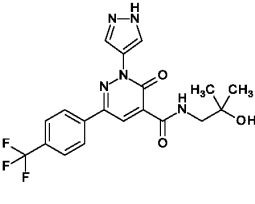
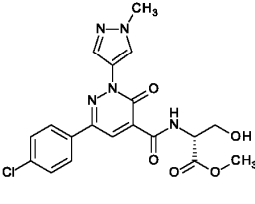
240		N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.15 (s, 6H), 3.32 - 3.36 (m, 2H и сигнал воды), 4.72 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.45 (d, 1H), 9.47 (t, 1H), 9.66 (s, 1H).
241		(-)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1, [α] _D ²⁰ = -20.0° (c = 1.00, метанол)	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид 3-амино-4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ола, Chiralpak IB 5 мкм 250x30 мм, элюент А: СО ₂ , элюент В: этанол, изократический режим: 22% В, 100 мл/мин, 40°C, BPR: 150 бар, 254 нм	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.20 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 4.67 (quin, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 - 8.25 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.94 (dd, 1H), 10.00 (d, 1H). Rt = 1.10 мин, Chiralpak IB 5 мкм 100x4.6 мм, элюент А: СО ₂ , элюент В: этанол, изократический режим: 22% В, 4 мл/мин, 37.5°C, BPR: 100 бар, 254 нм
242		6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(5-метил-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +12.0° (c = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-2-(5-метил-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-аминопропан-1-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.17 (d, 3H), 3.41 - 3.51 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.01 - 8.07 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.48 (d, 1H).
243		6-(4-хлорфенил)-2-(5-хлор-3-тиенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +13.6° (c = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-2-(5-хлор-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-аминопропан-1-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.17 (d, 3H), 3.41 - 3.51 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.04 - 8.08 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.40 (d, 1H).
244		N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +11.8° (c = 1.00, ДМСО)	3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-аминопропан-1-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.27 - 8.47 (m, 4H), 8.66 (s, 1H), 9.51 (d, 1H), 13.26 (br s, 1H).

245		N-[(2S)-3-фтор-2-гидроксипропил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +1.4 \pm 0.47^\circ$ (c = 1.00, ДМСО)	2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2S)-1-амино-3-фторпропан-2-ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.34 - 3.41 (m, 1H), 3.56 (dt, 1H), 3.84 - 3.94 (m, 4H), 4.32 (ddd, 1H), 4.44 (ddd, 1H), 5.50 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.60 (t, 1H).
246		6-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(5-метил-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-2-(5-метил-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.14 (s, 6H), 3.30 - 3.33 (m, 2H и сигнал воды), 4.69 (s, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.02 - 8.06 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 9.60 (t, 1H).
247		(+)-N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1, $[\alpha]_D^{20} = +15.8^\circ$ (c = 1.00, метанол)	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид 3-амино-1,1-дифторпропан-2-ола Chiralpak IE 5 мкм 250x30 мм, элюент А: 2-метокси-2-метилпропан и 0.1 об.% диэтиламина (99%), элюент В: метанол, изократический режим: 50% В, 40 мл/мин, 254 нм	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.40 (ddd, 1H), 3.66 (ddd, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.01 (br d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.53 (t, 1H). Rt = 1.28 мин, Chiralpak IE 3мкм 100x4.6 мм, элюент А: 2-метокси-2-метилпропан и 0.1 об.% диэтиламина (99%), элюент В: метанол, изократический режим: 50% В, 1.4 мл/мин, 25°C, 254 нм
248		N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -32.7^\circ$ (c = 1.00, метанол)	2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (1R,2R)-2-аминоциклопентан ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.43 - 1.58 (m, 2H), 1.60 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 3.91 - 3.99 (m, 4H), 4.00 - 4.07 (m, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.42 (d, 1H).

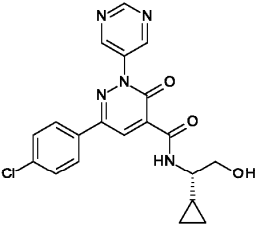
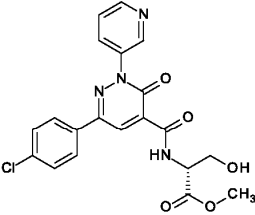
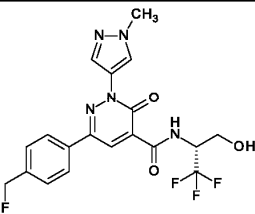
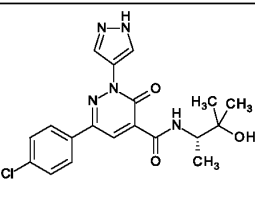
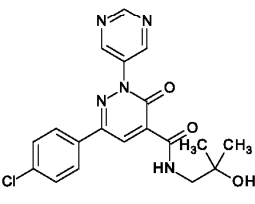
249		(+)-6-(4-хлорфенил)-N-цис-2-гидроксициклобутил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1, $[\alpha]_D^{20} = +13.9^\circ$ (с = 1.00, метанол)	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид цис-2-аминоциклобутанола Chiralpak IB 5 мкм 250x30 мм, элюент А: CO ₂ , элюент В: изопропанол, изократический режим: 28% В, 100 мл/мин, 40°C, BPR: 150 бар, 220 нм	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.74 - 1.92 (m, 2H), 2.06 - 2.16 (m, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.52 (d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.91 - 8.92 (m, 1H), 9.89 (br d, 1H). Rt = 2.98 мин, Chiralpak IB 5мкм 100x4.6 мм, элюент А: CO ₂ , элюент В: этанол, изократический режим: 24% В, 4 мл/мин, 37.5°C, BPR: 100 бар, 220 нм
250		6-(4-хлорфенил)-2-(5-хлор-3-тиенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-2-(5-хлор-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.14 (s, 6H), 3.30 - 3.33 (m, 2H и часть сигнала воды), 4.69 (s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.04 - 8.08 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.51 (t, 1H).
251		N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +9.3^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-аминопропан-1-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.01 - 4.11 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.35 (d, 1H), 9.44 (d, 1H), 9.66 (s, 1H).
252		(-)-N-цис-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2, $[\alpha]_D^{20} = -16.6^\circ$ (с = 1.00, метанол)	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид цис-4-аминотетрагидрофуран-3-ола Chiralpak IA 5 мкм 250x30 мм, элюент А: CO ₂ , элюент В: метанол, изократический режим: 27% В, 100 мл/мин, 40°C, BPR: 150 бар, 254 нм	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.46 (t, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.01 (t, 1H), 4.25 - 4.31 (m, 1H), 4.32 - 4.40 (m, 1H), 5.70 (br d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.80 (d, 1H). Rt = 5.97 мин, Chiralpak IA 5мкм 100x4.6 мм, элюент А: CO ₂ , элюент В: метанол, изократический режим:

				27% В, 4.0 мл/мин, 37.5°C, BPR: 100 бар, 254 нм
253		6-(4-хлорфенил)- N-[(2S)-1- гидроксипропан- 2-ил]-2-(1,2- оксазол-4-ил)-3- оксо-2,3- дигидропиридазин -4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +96.8° (с = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-2- (1,2-оксазол-4-ил)- 3-оксо-2,3- дигидропиридазин- 4-карбоновая кислота, (2S)-2- аминопропан-1-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 4.98 (br s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.15 - 8.20 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).
254		6-(4-хлорфенил)- N-[(1S)-1-циано-2- гидроксиэтил]-3- оксо-2-(пиридин- 3-ил)-2,3- дигидропиридазин -4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = -16.5° (с = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-3- оксо-2-(пиридин-3- ил)-2,3- дигидропиридазин- 4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2S)- 2-амино-3- гидроксипропаннит рила	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.71 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.84 (m, 1H), 5.06 (dt, 1H), 5.82 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.96 (d, 1H).
255		N-[(2S)-3-фтор-2- гидроксипропил]- 3-оксо-2- (пиридин-3-ил)-6- [4- (трифторметил)фе нил]-2,3- дигидропиридазин -4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = -3.9° (с = 1.00, ДМСО)	3-оксо-2-(пиридин- 3-ил)-6-[4- (трифторметил)фен ил]-2,3- дигидропиридазин- 4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2S)- 1-амино-3- фторпропан-2-ола	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.34 - 3.39 (m, 1H), 3.55 (dt, 1H), 3.82 - 3.95 (m, 1H), 4.30 (ddd, 1H), 4.42 (ddd, 1H), 5.48 (d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16 - 8.24 (m, 3H), 8.70 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.48 (t, 1H).
256		6-(4-хлорфенил)- 2-[1- (дифторметил)- 1Н-пиразол-4-ил]- 3-оксо-N-[(2S)- 3,3,3-трифтор-2- гидроксипропил]- 2,3- дигидропиридазин -4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = -2.5° (с = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-2- [1-(дифторметил)- 1Н-пиразол-4-ил]- 3-оксо-2,3- дигидропиридазин- 4-карбоновая кислота, (2S)-3- амино-1,1,1- трифторпропан-2- ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.50 (ddd, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 4.19 - 4.31 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 7.94 (t, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.63 (t, 1H).
257		N-[(2R)-1- гидрокси-3- метоксипропан-2- ил]-3-оксо-2- (пиридин-3-ил)-6- [4- (трифторметил)фе нил]-2,3- дигидропиридазин -4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = -0.95° +/-	3-оксо-2-(пиридин- 3-ил)-6-[4- (трифторметил)фен ил]-2,3- дигидропиридазин- 4-карбоновая кислота, (2R)-2- амино-3- метоксипропан-1- ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.28 (s, 3H), 3.42 - 3.59 (m, 4H), 4.09 - 4.18 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.50 (d, 1H).

		0.33° (c = 1.00, MeOH)		
258		6-(4-хлорфенил)-N-цис-2-гидроксициклобутил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид цис-2-аминоциклобутанола	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.74 - 1.91 (m, 2H), 2.05 - 2.16 (m, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.49 - 5.54 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.89 (br d, 1H).
259		6-(4-хлорфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +30.5° (c = 1.00, MeOH)	6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2S)-2-амино-2-циклопропилэтанола	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 0.26 - 0.50 (m, 4H), 1.03 - 1.13 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.52 - 3.63 (m, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.26 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 9.47 (d, 1H).
260		N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +30.1° (c = 1.00, ДМСО)	3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.13 (s, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.30 (d, 4H), 8.66 (s, 1H), 9.62 (d, 1H), 13.26 (br s, 1H).
261		2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +13.2° (c = 1.00, метанол)	2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-аминопропан-1-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.42 (d, 1H).
262		2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.16 (s, 6H), 3.33 - 3.36 (m, 2H и сигнал воды), 4.71 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.94 (t, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.53 (t, 1H).

263		6-(4-хлорфенил)-N-[(1-гидроксициклопропил)метил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	ол 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-(аминометил)циклопропанол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 0.52 - 0.57 (m, 2H), 0.58 - 0.64 (m, 2H), 3.46 (d, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.67 - 8.71 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.60 (t, 1H).
264		6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +22.8° (с = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.89 - 3.98 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.11 - 8.17 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.53 (d, 1H).
265		6-(4-хлорфенил)-N-[(2R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = -27.7° (с = 1.00, метанол)	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидроксид (3R)-3-амино-2-метилбутан-2-ола	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.10 (s, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.16 (s, 3H), 3.87 - 3.96 (m, 1H), 4.67 (br s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.07 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 9.41 (d, 1H).
266		N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.15 (s, 6H), 3.33 - 3.36 (m, 2H и сигнал воды), 4.71 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.11 - 8.61 (m, 4H), 8.67 (s, 1H), 9.64 (t, 1H), 13.27 (br s, 1H).
267		Метил N-{[6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил]карбонил}-D-серинат, [α] _D ²⁰ = -6.8° (с = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидроксид метил D-серината	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.70 (s, 3H), 3.75 (ddd, 1H), 3.88 - 3.95 (m, 4H), 4.65 - 4.70 (m, 1H), 5.34 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.09 - 8.13 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.11 (d, 1H).

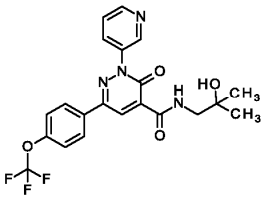
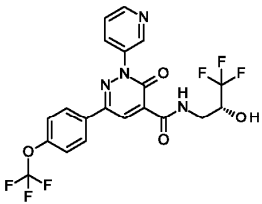
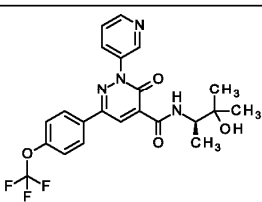
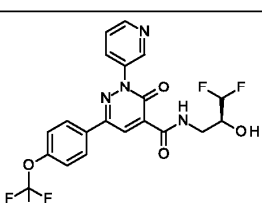
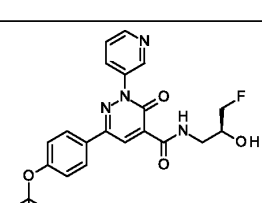
268		(-)-N-дис-2-гидроксициклобутил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2, $[\alpha]_D^{20} = -26.8^\circ$ (с = 1.00, MeOH)	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид дис-2-аминоциклобутанола Chiralpak IB 5 мкм 250x30 мм, элюент А: CO ₂ , элюент В: изопропанол, изократический режим: 24% В, 100 мл/мин, 40°C, BPR: 150 бар, 220 нм	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ [м.д.] = 1.74 - 1.93 (m, 2H), 2.06 - 2.17 (m, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.53 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16 - 8.23 (m, 3H), 8.71 (br d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 9.88 (br d, 1H). Rt = 3.98 мин, Chiralpak IB 5мкм 100x4.6 мм, элюент А: CO ₂ , элюент В: изопропанол, изократический режим: 24% В, 4 мл/мин, 37.5°C, BPR: 100 бар, 220 нм
269		6-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(1,2-оксазол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-2-(1,2-оксазол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ [м.д.] = 1.15 (s, 6H), 3.33 - 3.35 (m, 2H и сигнал воды), 4.71 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.15 - 8.21 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.41 - 9.46 (m, 2H), 9.80 (s, 1H).
270		6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-3-фтор-2-гидроксипропил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +1.7^\circ$ +/- 0.6° (с = 1.00, DMSO)	6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2S)-1-амино-3-фторпропан-2-ола	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ [м.д.] = 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.56 (dt, 1H), 3.84 - 3.96 (m, 4H), 4.27 - 4.36 (m, 1H), 4.39 - 4.48 (m, 1H), 5.50 (d, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.13 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.62 (t, 1H).
271		6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +8.9^\circ$ (с = 1.00, метанол)	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ [м.д.] = 3.66 - 3.74 (m, 1H), 3.83 (dt, 1H), 4.80 - 4.93 (m, 1H), 5.45 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.05 - 8.10 (m, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 9.86 (d, 1H).
272		6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-аминопропан-1-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ [м.д.] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).

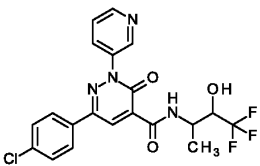
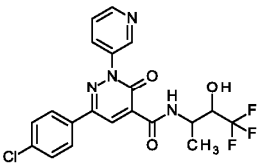
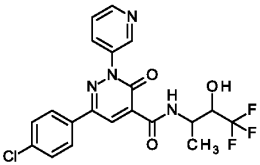
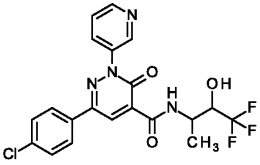
		-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +13.7° (с = 1.00, метанол)		9.05 (s, 1H), 9.43 (d, 1H).
273		6-(4-хлорфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +24.9° (с = 1.00, метанол)	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2S)-2-амино-2-циклопропилэтанол а	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 0.26 - 0.51 (m, 4H), 1.04 - 1.14 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.52 - 3.64 (m, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.08 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 9.43 (d, 1H).
274		Метил N-{[6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-ил]карбонил}-D-серинат	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид метил D-серинат	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.68 (s, 3H), 3.73 (ddd, 1H), 3.88 (ddd, 1H), 4.63 - 4.67 (m, 1H), 5.32 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.00 - 8.04 (m, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.69 - 8.71 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.96 (d, 1H).
275		6-[4-(Фтор-метил)фенил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +38.6° (с = 1.00, ДМСО)	6-[4-(Фтор-метил)фенил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.68 - 3.76 (m, 1H), 3.85 (br dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.81 - 4.93 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.58 (s, 1H), 7.59 (dd, 2H), 8.11 - 8.16 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.14 (d, 1H).
276		6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +37.0° (с = 1.00, метанол)	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.12 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.12 (m, 2H), 8.19 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.63 (d, 1H), 13.24 (br s, 1H).
277		6-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, [α] _D ²⁰ = +24.9° (с = 1.00, метанол)	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.13 (s, 6H), 3.31 - 3.33 (m, 2H и сигнал воды), 4.69 (s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.08 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 9.41 (t, 1H).

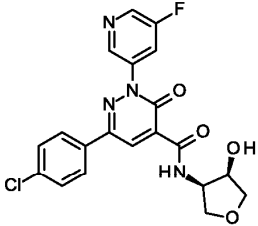
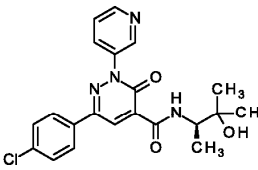
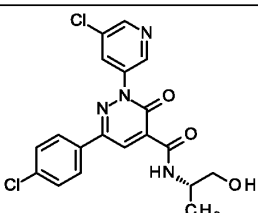
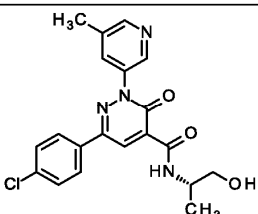
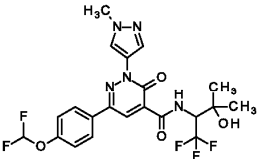
278		6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.15 (s, 6H), 3.33 - 3.34 (m, 2H и сигнал воды), 4.71 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.54 (t, 1H).
279		6-(4-хлорфенил)-N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -0.8^\circ \pm 0.2^\circ$ (с = 1.00, метанол)	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2R)-2-аминопропан-1-ола	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.17 (d, 3H), 3.40 - 3.51 (m, 2H), 3.99 - 4.10 (m, 1H), 4.96 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.08 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.28 - 9.32 (m, 2H).
280		6-[4-(Фторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -11.7^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	6-[4-(Фторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.48 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.18 - 4.28 (m, 1H), 5.51 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 - 8.71 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.62 (t, 1H).
281		(-)-6-(4-хлорфенил)-N-цис-2-гидроксициклобутил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2, $[\alpha]_D^{20} = -18.3^\circ$ (с = 1.00, метанол)	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид цис-2-аминоциклобутанола Chiralpak IB 5 мкм 250x30 мм, элюент А: СО ₂ , элюент В: изопропанол, изократический режим: 28% В, 100 мл/мин, 40°C, BPR: 150 бар, 220 нм	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.73 - 1.91 (m, 2H), 2.06 - 2.15 (m, 2H), 4.34 - 4.40 (m, 2H), 5.51 (br d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.89 (br d, 1H). Rt = 5.00 мин, Chiralpak IB 5мкм 100x4.6 мм, элюент А: СО ₂ , элюент В: этанол, изократический режим: 24% В, 4 мл/мин, 37.5°C, BPR: 100 бар, 220 нм

282		6-[4-(Фтор-метил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +11.7^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	6-[4-(Фтор-метил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидроклорид (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.66 - 3.74 (m, 1H), 3.83 (dt, 1H), 4.80 - 4.92 (m, 1H), 5.41 - 5.46 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 7.55 - 7.59 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.99 (d, 1H).
283		6-[4-(Фтор-метил)фенил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +1.2^\circ$ +/- 0.5° (с = 1.00, ДМСО)	6-[4-(Фтор-метил)фенил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.49 (ddd, 1H), 3.78 (dt, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 5.52 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.59 (br d, 2H), 8.09 - 8.15 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.76 (br t, 1H).
284		6-[4-(Фтор-метил)фенил]-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +26.1^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	6-[4-(Фтор-метил)фенил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.89 - 3.99 (m, 4H), 4.67 (s, 1H), 5.52 (d, 2H), 7.58 (dd, 2H), 8.09 - 8.13 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.65 (d, 1H).
285		6-[4-(Фтор-метил)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +7.5^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	6-[4-(Фтор-метил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-аминопропан-1-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.17 (d, 3H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 5.50 (d, 2H), 7.55 - 7.58 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 - 8.71 (m, 2H), 8.91 (d, 1H), 9.42 (d, 1H).
286		6-[4-(Фтор-метил)фенил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(Фтор-метил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.13 (s, 6H), 3.31 - 3.33 (m, 2H и сигнал воды), 4.67 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 7.55 - 7.58 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.53 (t, 1H).

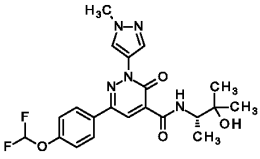
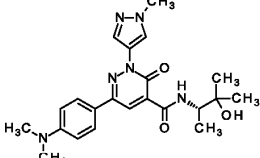
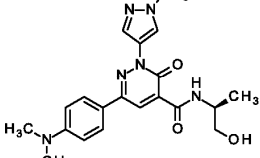
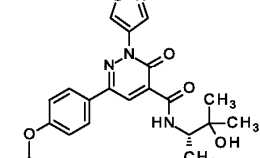
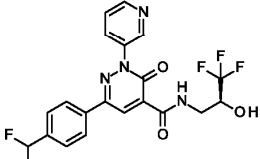
287		6-[4-(Фтор-метил)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +13.5^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	6-[4-(Фтор-метил)фенил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-аминопропан-1-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (br d, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.00 - 4.12 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 5.52 (d, 2H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 8.09 - 8.14 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.55 (d, 1H).
288		6-[4-(Фтор-метил)фенил]-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = +20.0^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	6-[4-(Фтор-метил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.10 (s, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.15 (s, 3H), 3.87 - 3.96 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 7.56 (dd, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 8.00 - 8.04 (m, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.68 - 8.71 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.53 (d, 1H).
289		N-[(2R)-1-Амино-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил]-6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, $[\alpha]_D^{20} = -64.5^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид D-серинамида	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.64 - 3.71 (m, 1H), 3.76 - 3.82 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.45 - 4.50 (m, 1H), 5.11 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.09 - 8.13 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.96 (d, 1H).
290		N-цис-4-гидрокситетрагидротиофен-3-ил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид цис-4-аминотетрагидротиофен-3-ола	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 2.68 - 2.76 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 4.30 - 4.38 (m, 2H), 5.67 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.76 (d, 1H).
291		(-)-N-цис-4-гидрокситетрагидротиофен-3-ил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2, $[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ$ (с = 1.00, ДМСО)	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид цис-4-аминотетрагидротиофен-3-ола Chiralpak ID 5 мкм 250x30 мм, элюент А: CO ₂ , элюент В: этанол,	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 2.69 - 2.76 (m, 2H), 2.99 - 3.06 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 4.30 - 4.39 (m, 2H), 5.67 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.76 (d, 1H). Rt = 5.53 мин, Chiralpak ID 5 мкм 100x4.6 мм,

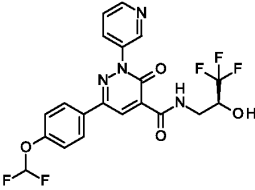
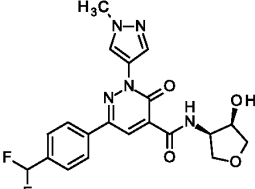
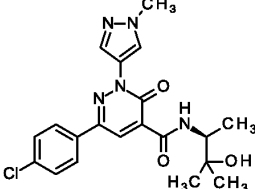
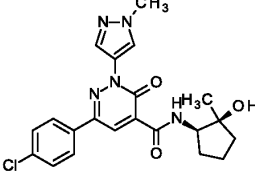
			изократический режим: 30% В, 100 мл/мин, 40°C, BPR: 150 бар, 254 нм	элюент А: CO ₂ , элюент В: этанол, изократический режим: 30% В, 4 мл/мин, 37.5°C, BPR: 100 бар, 254 нм
292		N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.13 (s, 6 H), 3.30 - 3.33 (m, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 7.51 (br d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.12 (d, 2 H), 8.18 (br d, 1 H), 8.69 (m, 2 H), 8.90 - 8.95 (m, 1 H), 9.49 - 9.55 (m, 1 H).
293		3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2R)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 4.17 - 4.28 (m, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.13 (d, 2 H), 8.17 (ddd, 1 H), 8.67 - 8.73 (m, 2 H), 8.93 (d, 1 H), 9.60 (t, 1 H).
294		N-[(2R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (3R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.10 (s, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.89 - 3.96 (dd, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.15 - 8.20 (m, 1 H), 8.67 - 8.72 (m, 2 H), 8.92 (d, 1 H), 9.52 (t, 1 H).
295		N-[(2S)-3,3-дифтор-2-гидроксипропил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-3-амино-1,1-дифторпропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 3.36 - 3.44 (m, 1 H), 3.62 - 3.70 (m, 1 H), 3.78 - 3.91 (m, 1 H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.09 - 8.15 (m, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 8.67 - 8.71 (m, 2 H), 8.93 (d, 1 H), 9.55 (t, 1 H).
296		N-[(2S)-3-фтор-2-гидроксипропил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-1-амино-3-фторпропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 3.30 - 3.40 (m, 1H и сигнал воды), 3.50 - 3.59 (m, 1 H), 3.82 - 3.94 (m, 1 H), 4.26 - 4.46 (m, 2 H), 5.48 (br d, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 8.65 - 8.72 (m, 2 H), 8.93 (br s, 1 H),

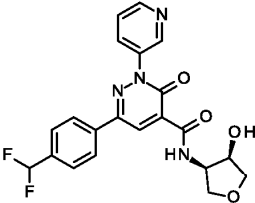
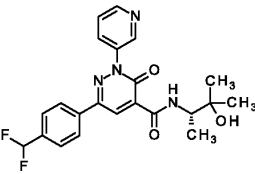
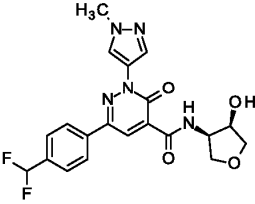
297		6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, изомер 1	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	9.50 (t, 1 H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 1.62 мин Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: YMC Amylose SA 3 мкм 100x4,6 мм; элюент: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%)/этанола 90:10, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.
298		6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, изомер 2	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.31 мин Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: YMC Amylose SA 3 мкм 100x4,6 мм; элюент: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%)/этанола 90:10, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.
299		6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, изомер 3	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 1.38 мин Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: YMC Amylose SA 3 мкм 100x4,6 мм; элюент: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%)/этанола 90:10, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.
300		6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, изомер 4	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.86 мин Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: YMC Amylose SA 3 мкм 100x4,6 мм; элюент: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%)/этанола 90:10, поток: 1.4 мл/мин;

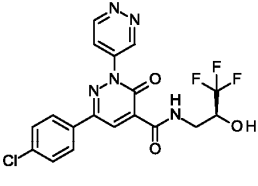
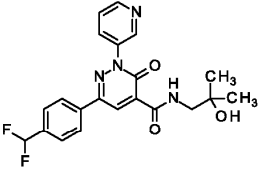
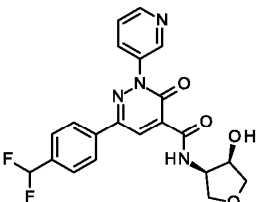
				температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм.
301		6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидроклорид цис-4-аминотетрагидро-3-фуранола 1:1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 3.45 (t, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.98 - 4.04 (m, 1 H), 4.25 - 4.30 (m, 1 H), 4.31 - 4.40 (m, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 8.01 - 8.06 (m, 2 H), 8.25 (dt, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.85 (d, 1 H), 9.73 - 9.77 (m, 1 H).
302		6-(4-хлорфенил)-N-[(2R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (3R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.10 (s, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.91 (dd, 1 H), 4.55 - 4.75 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 2 H), 8.17 (br d, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.68 - 8.75 (m, 1 H), 8.88 - 8.98 (m, 1 H), 9.51 (d, 1 H).
303		6-(4-хлорфенил)-2-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-2-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-аминопропан-1-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.16 (d, 3 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.98 - 4.09 (m, 1 H), 4.95 (t, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 8.03 (d, 2 H), 8.41 (t, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.31 - 9.36 (m, 1 H).
304		6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(5-метилпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-2-(5-метилпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-аминопропан-1-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.16 (d, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 3.98 - 4.09 (m, 1 H), 4.94 (t, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.96 - 8.02 (m, 3 H), 8.54 (d, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 9.41 (d, 1 H).
305		6-[4-(Дифторметокси)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(Дифторметокси)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидроклорид 3-амино-4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ола (1:1)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.21 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.63 - 4.74 (m, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.38 (t, 1H), 8.11 - 8.13 (m, 1 H), 8.13 - 8.17 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 10.18 (d, 1 H).

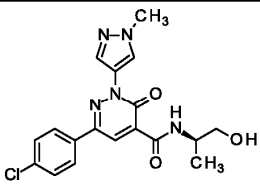
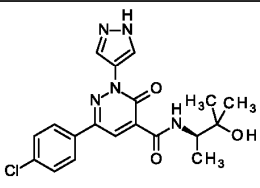
306		6-[4-(Дифторметокси)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, изомер 1	6-[4-(Дифторметокси)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид; препаративная хиральная ВЭЖХ: прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: YMC Cellulose SB 5 мкм 250x30 мм; элюент А: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: метанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм.	Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 3.87 мин Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: YMC Amylose SA 3 мкм 100x4,6 мм; элюент: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%)/метанола 50:50, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм. $[\alpha]_D^{20} = 43.2^\circ$ (с = 1.00, MeOH)
307		6-[4-(Дифторметокси)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, изомер 2	6-[4-(Дифторметокси)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид; хиральная ВЭЖХ, см. пример 306	Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.67 мин Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: YMC Amylose SA 3 мкм 100x4,6 мм; элюент: трет-бутилметилловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%)/метанола 50:50, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD-сканирование: 254 нм. $[\alpha]_D^{20} = -40.4^\circ$ (с = 1.00, MeOH)
308		6-[4-(Дифторметокси)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(Дифторметокси)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-аминопропан-1-ол	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. = 1.19 (d, 3 H), 3.40 - 3.53 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.98 - 4.13 (m, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 7.38 (t, 1H), 8.11 - 8.16 (m, 3 H), 8.56 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.55 (d, 1

				H).
309		6-[4-(Дифторметокси)фенил]-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(Дифторметокси)фенил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола 1:1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 3.88 - 3.99 (m, 4 H), 4.68 (s, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.38 (t, 1H), 8.09 - 8.17 (m, 3 H), 8.56 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.62 - 9.68 (d, 1 H).
310		6-[4-(Диметиламино)фенил]-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(Диметиламино)фенил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола 1:1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 3.00 (s, 6 H), 3.89 - 3.98 (m, 4 H), 4.65 (s, 1 H), 6.80 - 6.86 (m, 2 H), 7.85 - 7.91 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 8.52 (s, 2 H), 9.69 - 9.75 (m, 1 H).
311		6-[4-(Диметиламино)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(Диметиламино)фенил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-аминопропан-1-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.18 (d, 3 H), 3.00 (s, 6 H), 3.42 - 3.52 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 4.00 - 4.10 (m, 1 H), 4.95 (t, 1 H), 6.82 (d, 2 H), 7.87 (d, 2 H), 8.08 (d, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.59 - 9.65 (m, 1 H).
312		N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола 1:1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 3.87 - 3.98 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 8.17 - 8.21 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 9.51 (d, 1 H), 9.61 (s, 1 H).
313		6-[4-(дифторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(дифторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 3.72 - 3.80 (m, 1 H), 4.23 (qd, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.18 (ddd, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 9.57 - 9.64 (m, 1 H).

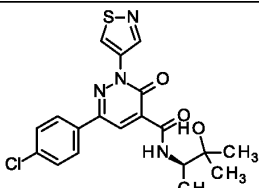
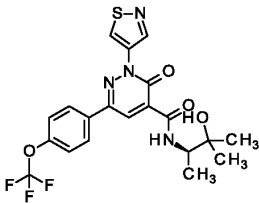
314		6-[4-(Диформетокси)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(Диформетокси)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 3.42 - 3.52 (m, 1 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 4.17 - 4.29 (m, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 7.36 (t, 1H), 7.65 (br d, 1 H), 8.03 - 8.07 (m, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 8.65 - 8.71 (m, 2 H), 8.92 (d, 1 H), 9.62 (t, 1 H).
315		6-[4-(диформетил)фенил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, изомер 1	6-[4-(диформетил)фенил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид; препаративная хиральная ВЭЖХ: прибор: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: Chiralpak IC 5мкм 250x30 мм; элюент А: CO ₂ , элюент В: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 42%B; поток 100.0 мл/мин температура: 40°C; BPR: 150 бар; MWD @ 254 нм.	Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.72 мин Прибор: Agilent: 1260, Aurora SFC-module; колонка: Chiralpak IC 5мкм 100x4.6 мм; элюент А: CO ₂ , элюент В: 2-пропанол + 0.2 об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 42%B; поток 4.0 мл/мин; температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; MWD @ 254 нм. ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 3.48 (t, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.92 - 3.98 (m, 4 H), 4.02 (t, 1 H), 4.26 - 4.33 (m, 1 H), 4.33 - 4.43 (m, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.21 (d, 2 H), 8.56 - 8.57 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.90 (d, 1 H).
316		6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола 1:1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 3.87 - 3.98 (m, 4 H), 4.67 (s, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 8.06 - 8.14 (m, 3 H), 8.56 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.60 - 9.66 (m, 1 H).
317		6-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-2-метилциклопентил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота; цис-2-амино-1-метилциклопентан	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.21 (s, 3 H), 1.39 - 1.51 (m, 1 H), 1.57 - 1.78 (m, 4 H), 2.15 - 2.24 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.10 - 4.18 (m, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 8.08 - 8.13 (m, 3 H), 8.55 (s, 1 H),

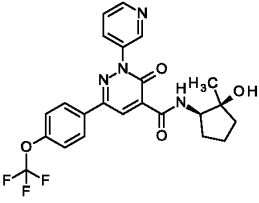
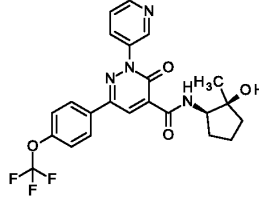
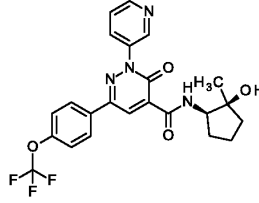
			ол трифторуксусная кислота 1:1	8.58 (s, 1 H), 9.50 (d, 1 H).
318		6-[4-(дифторметил)фенил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, изомер 1	6-[4-(дифторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид цис-4-аминотетрагидро-3-фуранола 1:1; препаративная хиральная ВЭЖХ: прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250x30 мм; элюент А: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 92%А+08%В; поток: 50.0 мл/мин; УФ: 254 нм.	Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 1.89 мин прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100x4,6 мм; элюент А: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм.
319		6-[4-(дифторметил)фенил]-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(дифторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола 1:1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. = 1.10 (s, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.85 - 3.98 (m, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 7.13 (t, 1H), 7.63 (ddd, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.18 (ddd, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.51 (d, 1 H). [α] _D ²⁰ = 34.1° (c = 1.00, ДМСО)
320		6-[4-(дифторметил)фенил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, изомер 2	6-[4-(дифторметил)фенил]-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид; препаративная хиральная ВЭЖХ: прибор: Sepiatec: Prep SFC100;	Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 1.71 мин Прибор: Agilent: 1260, Aurora SFC-module; колонка: Chiralpak IC 5мкм 100x4.6 мм; элюент А: CO ₂ , элюент В: 2-пропанол + 0.2об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 42%В; поток: 4.0 мл/мин;

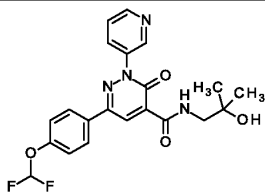
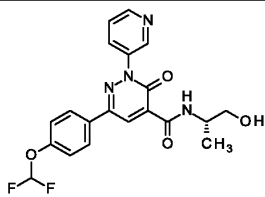
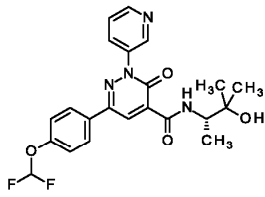
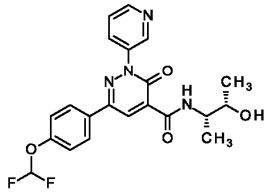
			колонка: Chiralpak IC 5мкм 250х30 мм; элюент А: CO ₂ , элюент В: 2-пропанол + 0.4об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 42%В; поток 100.0 мл/мин температура: 40°C; BPR: 150 бар; MWD @ 254 нм.	температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; MWD @ 254 нм.
321		3-(4-хлорфенил)-6-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-6H-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид	3-(4-хлорфенил)-6-оксо-6H-[1,4'-бипиридазин]-5-карбоновая кислота, (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 3.49 (ddd, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 4.24 (qd, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 8.06 - 8.12 (m, 2 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.66 - 8.71 (m, 1 H), 9.41 - 9.47 (m, 1 H), 9.49 (dd, 1 H), 9.73 - 9.77 (m, 1 H).
322		6-[4-(диформетил)фенил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(диформетил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.13 (s, 6 H), 3.31 (s, 2H), 4.68 (s, 1 H), 7.13 (t, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.19 (ddd, 1 H), 8.70 (br d, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 9.49 - 9.54 (m, 1 H).
323		6-[4-(диформетил)фенил]-N-[(1S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, изомер 2	6-[4-(диформетил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид цис-4-аминотетрагидро-3-фуранола 1:1; препаративная хиральная ВЭЖХ: прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250х30 мм; элюент А: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина (99%);	Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.61 мин Прибор: Agilent: 1260, Aurora SFC-module; колонка: Chiralpak IC 5мкм 100х4.6 мм; элюент А: CO ₂ , элюент В: 2-пропанол + 0.2об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 42%В; поток: 4.0 мл/мин; температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; MWD @ 254 нм.

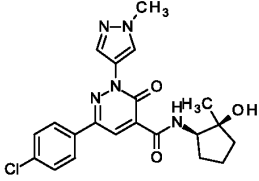
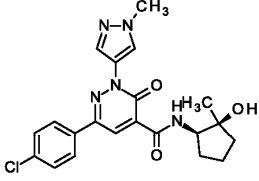
			элюент В: этанол; изократический режим: 92%A+08%B; поток: 50.0 мл/мин; УФ: 254 нм.	
324		6-(4-хлорфенил)- N-[(2R)-1- гидроксипропан- 2-ил]-2-(1-метил- 1H-пиразол-4-ил)- 3-оксо-2,3- дигидропиридазин -4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-2- (1-метил-1H- пиразол-4-ил)-3- оксо-2,3- дигидропиридазин- 4-карбоновая кислота; (2R)-2- аминопропан-1-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.19 (d, 3 H), 3.42 - 3.52 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.99 - 4.12 (m, 1 H), 4.94 (br s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2 H), 8.08 - 8.12 (m, 3 H), 8.56 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.49 - 9.56 (m, 1 H). [α] _D ²⁰ = -10.9° (c = 1.00, ДМСО)
325		6-(4-хлорфенил)- N-[(2R)-3- гидрокси-3- метилбутан-2-ил]- 3-оксо-2-(1H- пиразол-4-ил)-2,3- дигидропиридазин -4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-3- оксо-2-(1H- пиразол-4-ил)-2,3- дигидропиридазин- 4-карбоновая кислота, (3R)-3- амино-2- метилбутан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.13 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 3.86 - 4.00 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 8.07 - 8.12 (m, 2 H), 8.17 (br s, 1 H), 8.51 (br s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.58 - 9.68 (m, 1 H), 13.23 (br s, 1 H). [α] _D ²⁰ = -24.7° (c = 1.00, ДМСО)

Следующие примеры получали из исходных веществ, указанных в таблице, с использованием методик, описанных для промежуточного соединения 119. Энантиомеры отделяли от их рацемата с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием указанных условий относительно колонки и растворителя.

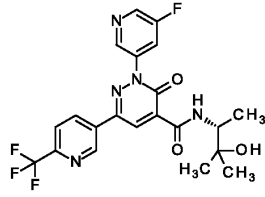
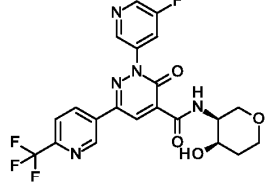
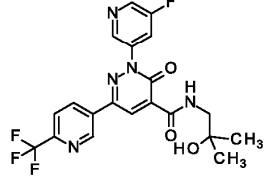
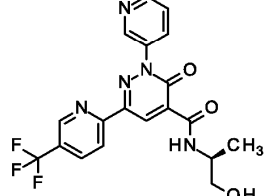
326		6-(4-хлорфенил)- N-[(2R)-3- гидрокси-3- метилбутан-2-ил]- 3-оксо-2-(1,2- тиазол-4-ил)-2,3- дигидропиридазин -4-карбоксамид	6-(4-хлорфенил)-N- [(2R)-3-гидрокси-3- метилбутан-2-ил]-3- оксо-2,3- дигидропиридазин- 4-карбоксамид, 4- (4,4,5,5-тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан-2- ил)-1,2-тиазол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 3.85 - 3.98 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 8.06 - 8.11 (m, 2 H), 8.64 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 9.50 (d, 1 H), 9.61 (s, 1 H).
327		N-[(2R)-3- гидрокси-3- метилбутан-2-ил]- 3-оксо-2-(1,2- тиазол-4-ил)-6-[4- (трифторметокси) фенил]-2,3- дигидропиридазин -4-карбоксамид	N-[(2R)-3-гидрокси- 3-метилбутан-2-ил]- 3-оксо-6-[4- (трифторметокси)фе нил]-2,3- дигидропиридазин- 4-карбоксамид, 4- (4,4,5,5-тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан-2-	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 8.17 - 8.21 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 9.51 (d, 1 H), 9.61 (s, 1 H).

328		N-[(цис)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	ил)-1,2-тиазол 3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, цис-2-амино-1-метилциклопентан-1-ол трифторуксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.17 (s, 3 H), 1.37 - 1.47 (m, 1 H), 1.53 - 1.64 (m, 2 H), 1.65 - 1.76 (m, 2 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 4.10 - 4.17 (m, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.17(ddd, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.37 (d, 1 H).
329		N-[(цис)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, изомер 1	N-[(цис)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид; препаративная хиральная ВЭЖХ: прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250x30 мм; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%) элюент В: 2-пропанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм.	Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.80 мин Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100x4,6 мм; элюент: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%)/2-пропанола 60:40, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.
330		N-[(цис)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, изомер 2	N-[(цис)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид; препаративная хиральная ВЭЖХ: прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250x30	Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 3.50 мин Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100x4,6 мм; элюент: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%)/2-пропанола 60:40, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

			мм; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%) элюент В: 2- пропанол; изократический режим: 60%А+40%В; поток: 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм.	
331		6-[4-(Дифторметокси)фенил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(Дифторметокси)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.13 (s, 6 H), 3.30 - 3.32 (m, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 7.31 (d, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 2 H), 8.15 - 8.20 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.53 (t, 1 H).
332		6-[4-(Дифторметокси)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(Дифторметокси)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (S)-(+)-2-амино-1-пропанол	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.16 (d, 3 H), 3.41 - 3.51 (m, 2 H), 3.98 - 4.10 (m, 1 H), 4.94 (s br, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 8.02 - 8.07 (m, 2 H), 8.16 (ddd, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.42 (d, 1 H).
333		6-[4-(Дифторметокси)фенил]-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(Дифторметокси)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.10 (s, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.86 - 3.96 (m, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 2 H), 8.17 - 8.19 (ddd, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.53 (d, 1 H).
334		6-[4-(Дифторметокси)фенил]-N-[(2S,3S)-3-гидоксибутан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	6-[4-(Дифторметокси)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2S,3S)-3-аминобутан-2-ола (1:1)	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.04 (d, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 3.67 - 3.75 (m, 1 H), 3.89 - 3.98 (m, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 2 H), 8.17 (ddd, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.44 (d, 1 H).

335		6-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид; Изомер 1	6-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид; препаративная хиральная ВЭЖХ: прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250x30 мм; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%) элюент В: этанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм.	Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.96 мин Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100x4,6 мм; элюент: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%)/этанола 50:50, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.
336		6-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид; Изомер 2	6-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид; препаративная хиральная ВЭЖХ: прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250x30 мм; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%) элюент В: этанол; изократический режим: 50%А+50%В; поток: 40.0 мл/мин; УФ: 254 нм.	Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 5.10 мин Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IA 3 мкм 100x4,6 мм; элюент: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%)/этанола 50:50, поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

337		2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пирин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пирин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-амино-3-метилбутан-1-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 0.90 (d, 3 H), 0.93 (d, 3 H), 1.93 - 2.03 (m, 1 H), 3.41 - 3.49 (m, 1 H), 3.52 - 3.60 (m, 1 H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 4.83 (t br, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.27 - 8.32 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.89 - 8.91 (m, 1 H), 9.26 (d, 1 H), 9.39 (d, 1 H).
338		2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пирин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пирин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид цис-(1R,2S)-2-аминоциклопентанола (1:1)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.47 - 1.65 (m, 3 H), 1.70 - 1.88 (m, 2 H), 1.93 - 2.04 (m, 1 H), 3.99 - 4.12 (m, 2 H), 5.07 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.29 (ddd, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.89 (t, 1 H), 9.38 (d, 1 H), 9.58 (d, 1 H).
339		N-[(1S)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пирин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пирин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (2S)-2-амино-2-циклопропилэтан-1-ола (1:1)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 0.26 - 0.33 (m, 1 H), 0.33 - 0.40 (m, 1 H), 0.41 - 0.51 (m, 2 H), 1.04 - 1.15 (m, 1 H), 3.41 - 3.49 (m, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 2 H), 4.95 (t, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.28 - 8.32 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.90 (t, 1 H), 9.39 (d, 1 H), 9.44 (d, 1 H).
340		2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пирин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пирин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола (1:1)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.11 (d, 3 H), 1.14 (d, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.29 (ddd, 1 H), 8.68 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.90 (t, 1 H), 9.37 - 9.42 (m, 2 H).
341		N-[(1S)-1-циано-2-гидроксиэтил]-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пирин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пирин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, (2S)-2-амино-3-гидроксипропаннитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 3.73 - 3.86 (m, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 1 H), 5.84 (t, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.27 - 8.32 (m, 1 H), 8.72 (dd, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.91 (t, 1 H), 9.41 (d, 1 H), 9.84 (d, 1 H).

342		2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[(2R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (3R)-3-амино-2-метилбутан-2-ола (1:1)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.11 (s, 3 H), 1.14 (d, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.27 - 8.32 (m, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.90 (t, 1 H), 9.37 - 9.44 (m, 2 H).
343		1,5-Ангидро-2,4-дидеокси-2-[(2S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-ил}карбонил)амино]-D-эритро-пентитол	2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, гидрохлорид (3S,4R)-3-аминооксан-4-ола (1:1)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.59 - 1.68 (m, 1 H), 1.73 - 1.83 (m, 1 H), 3.47 - 3.54 (m, 1 H), 3.57 (d, 2 H), 3.66 - 3.74 (m, 1 H), 3.91 - 3.97 (m, 1 H), 4.04 - 4.12 (m, 1 H), 5.25 (d, 1 H), 8.03 - 8.08 (m, 1 H), 8.26 - 8.32 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.88 - 8.91 (m, 1 H), 9.39 (d, 1 H), 9.55 (d, 1 H).
344		2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота, 1-амино-2-метилпропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.14 (s, 6 H), 4.68 - 4.71 (s, 1 H), 8.04 - 8.07 (m, 1 H), 8.27 - 8.32 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.89 - 8.92 (m, 1 H), 9.37 - 9.43 (m, 2 H).
345		N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, пиридин-3-илбороновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. = 1.16 (d, 3 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 4.00 - 4.10 (m, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 8.18 - 8.22 (m, 1 H), 8.32 - 8.38 (m, 2 H), 8.72 (d br, 1 H), 8.92 - 8.95 (m, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 9.17 - 9.19 (m, 1 H), 9.36 (d, 1 H).

Описание фигур

Фиг. 1 описывает перечень последовательностей легкой цепи антитела TPP-3911 (анти-PD-L1-mIgG1к_{RG7446} химера|легкая_цепь|pTT5-анти-PD-L1-huVN-muIgG1-CH1-CH3-к-химера);

фиг. 2 - перечень последовательностей тяжелой цепи антитела TPP-3911 (анти-PD-L1-mIgG1к_{RG7446} химера|тяжелая_цепь|pTT5-анти-PD-L1-huVN-muIgG1-CH1-CH3-к-химера).

Экспериментальный раздел - биологические анализы.

Примеры тестировали в выбранных биологических анализах один или несколько раз. Когда тестирование осуществляли более одного раза, данные сообщаются или в виде средних значений, или в виде медианных значений, где

среднее значение, также называемое средним арифметическим значением, означает сумму полученных значений, деленную на число проведенных тестов, и

медианное значение означает срединное число группы значений при ранжировке в порядке возрастания или убывания. Если число значений в массиве данных нечетное, медиана является срединным значением. Если число значений в массиве данных четное, медиана является средним арифметическим двух срединных значений.

Примеры синтезировали один или несколько раз. Когда синтез проводили более чем один раз, данные из биологических анализов представляют собой средние значения или медианные значения, рассчитанные с использованием массивов данных, полученных при тестированиях одной или нескольких партий синтеза.

Активность *in vitro* соединений настоящего изобретения может быть продемонстрирована в следующих анализах.

Анализ трансактивации в клеточной линии человека (in vitro анализы 1 и 2).

Анализ трансактивации проводили на клетках U87 глиобластомы (ATCC), эндогенно экспрессирующих AHR. Кроме того, клетки стабильно трансфицировали AHR-индуцируемой конструкцией гена-репортера люциферазы светлячка, которая несла AHR-связывающие сайты (DRE) в своем промоторе и конструкцией гена-репортера Renilla с конститутивно активным промотором. Кинуреновая кислота, которая является эндогенным AHR-активирующим лигандом, использовалась для предварительной стимуляции тестируемых клеток перед тестированием антагонистических свойств соединений.

In vitro анализ 1. Антагонизм в клеточной линии человека.

Клетки выращивали в среде (свободная от триптофана RPMI, 1% FCS, 2 мМ глутамин), дополненной 150 мкМ кинуреновой кислотой, в течение 20 ч при отсутствии (отрицательный контроль) или в присутствии возрастающих концентраций тестируемых соединений (типичные разведения: 72 пмоль/л, 0.25, 0.89; 3.1, 11, 38, 130, 470 нмоль/л, 1.6, 5.7 и 20 мкмоль/л в двух повторностях). В качестве положительного контроля ингибирования клетки, дополненные 150 мкМ кинуреновой кислотой, инкубировали в присутствии 5 мкМ тауроспорина. Нормализацию выполняли по положительным и отрицательным контролям.

Активность люциферазы светлячка и Renilla определяли с помощью системы анализа DualGlo Luciferase Assay System (Promega, #2920). Активность Renilla использовали для того, чтобы оценить токсическое действие соединений.

In vitro анализ 2. Агонизм в клеточной линии человека.

Клетки выращивали в среде (свободная от триптофана RPMI, 1% FCS, 2 мМ глутамин) в течение 20 ч при отсутствии (отрицательный контроль) или в присутствии возрастающих концентраций тестируемых соединений (типичные разведения: 72 пмоль/л, 0.25, 0.89; 3.1, 11, 38, 130, 470 нмоль/л, 1.6, 5.7 и 20 мкмоль/л в двух повторностях). В качестве положительного контроля активации, клетки инкубировали с 300 мкМ кинуреновой кислотой. Нормализацию выполняли по положительным и отрицательным контролям.

Активность люциферазы светлячка определяли с помощью системы анализа SteadyGlo Luciferase Assay System (Promega, #2520).

In vitro анализ 3. AHR-регулируемая экспрессия CYP1A1 в клеточной линии человека.

Для оценки AHR ингибирующей активности веществ, описанных в настоящей заявке, количественно определяли их способность антагонизировать индуцированную лигандом регуляцию AHR гена дозозависимым образом. Для этой цели использовали количественный ПЦР-анализ для определения экспрессии AHR-регулируемого гена CYP1A1 в моноцитарной клеточной линии человека U937 при стимуляции с помощью 200 мкМ КА в присутствии и при отсутствии ингибитора AHR. U937 клетки высевали при концентрации 2×10^5 клеток/лунку в 100 мкл среды для выращивания (RPMI 1640, 20%FCS) в 96-луночных микротитрационных планшетах. Экспрессию CYP1A1 индуцировали с помощью 200 мкМ КА (положительный контроль) в присутствии или при отсутствии веществ в течение 6 ч. Клетки U937 человека, как правило, инкубировали с восемью различными концентрациями веществ (1, 3, 10, 30, 100, 300 нМ, 1 и 3 мкМ) и анализировали в двух повторностях на одном и том же микротитрационном планшете. После стимуляции клетки лизировали с помощью раствора Nucleic Acid Lysis Solution (# 4305895, Applied Biosystems) и РНК выделяли с использованием устройства 6100 Nucleic Acid Preparation Station (Applied Biosystems) и обратно транскрибировали в кДНК с использованием набора для синтеза Superscript VILO cDNA (# 11754-250, Invitrogen). Нестимулированные клетки использовали в качестве отрицательного контроля. Taqman зонды для CYP1A1 (Hs01054797_g1) человека и HPRT (Hs02800695_m1) человека использовали для анализа кратности экспрессии CYP1A1 или HPRT. Количественную оценку выполняли на Taqman SDS7900HT.

Таблица 3. Значения IC_{50} примеров в in vitro анализах 1-3

Пример	Анализ 1: АНР-люц. чел., антагонизм IC_{50} [M]	Анализ 2: АНР-люц. чел., агонизм IC_{50} [M]	Анализ 3: СYP1A1 чел., антагонизм IC_{50} [M]
1	7,38 E-9	> 2,00 E-5	4,30 E-9
2	2,57 E-9	> 2,00 E-5	3,03 E-9
3	1,05 E-7	> 2,00 E-5	
4	9,52 E-9	> 2,00 E-5	
5	5,99 E-9	> 2,00 E-5	3,45 E-9
6	1,81 E-7	> 2,00 E-5	
7	2,05 E-8	> 2,00 E-5	
8	1,90 E-8	> 2,00 E-5	1,58 E-8
9	1,64 E-7	> 2,00 E-5	
10	4,25 E-9	> 2,00 E-5	1,02 E-8
11	4,55 E-9	> 2,00 E-5	1,50 E-10
12	2,32 E-8	> 2,00 E-5	1,85 E-8
13	3,25 E-8	> 2,00 E-5	2,00 E-8
14	1,21 E-8	> 2,00 E-5	2,55 E-8
15	2,65 E-8	> 2,00 E-5	1,22 E-7
16	3,69 E-9	> 2,00 E-5	2,49 E-9
17	1,50 E-8	> 2,00 E-5	2,50 E-8
18	1,42 E-8	> 2,00 E-5	1,13 E-8
19	3,92 E-9	> 2,00 E-5	6,43 E-9
20	2,67 E-8	> 2,00 E-5	6,31 E-8
21	2,80 E-8	> 2,00 E-5	1,82 E-8
22	2,00 E-8	> 2,00 E-5	1,12 E-8
23	4,57 E-8	> 2,00 E-5	
24	8,75 E-8	> 2,00 E-5	
25	6,82 E-8	> 2,00 E-5	9,11 E-8
26	8,75 E-8	> 2,00 E-5	
27	1,77 E-7	> 2,00 E-5	

28	2,93 E-7	> 2,00 E-5	
29	7,61 E-8	> 2,00 E-5	
30	6,08 E-8	> 2,00 E-5	
31	2,44 E-7	> 2,00 E-5	
32	3,56 E-8	> 2,00 E-5	2,19 E-8
33	2,66 E-9	> 2,00 E-5	
34	1,30 E-7	> 2,00 E-5	
35	1,50 E-9	> 2,00 E-5	4,10 E-8
36		> 2,00 E-5	
37	2,64 E-9	> 2,00 E-5	4,23 E-10
38	3,43 E-8	> 2,00 E-5	3,62 E-8
39	2,08 E-9	> 2,00 E-5	3,39 E-9
40	1,10 E-6	> 2,00 E-5	
41	1,65 E-6	> 2,00 E-5	
42	1,57 E-6	> 2,00 E-5	
43	2,30 E-8	> 2,00 E-5	
44	1,16 E-8	> 2,00 E-5	9,43 E-9
45	4,15 E-8	> 2,00 E-5	8,35 E-8
46	1,48 E-9	> 2,00 E-5	1,36 E-9
47	1,52 E-9	> 2,00 E-5	1,66 E-9
48	2,49 E-9	> 2,00 E-5	
49	6,50 E-9	> 2,00 E-5	7,55 E-9
50	8,39 E-9	> 2,00 E-5	6,74 E-9
51	9,54 E-9	> 2,00 E-5	
52	1,15 E-8	> 2,00 E-5	
53	1,16 E-8	> 2,00 E-5	1,11 E-8
54	1,43 E-8	> 2,00 E-5	
55	1,79 E-8	> 2,00 E-5	
56	2,56 E-8	> 2,00 E-5	
57	7,48 E-9	> 2,00 E-5	
58	1,86 E-8	> 2,00 E-5	1,08 E-8
59	2,00 E-8	> 2,00 E-5	
60	2,18 E-8	> 2,00 E-5	
61	2,84 E-8	> 2,00 E-5	3,89 E-8
62	2,95 E-8	> 2,00 E-5	1,91 E-8
63	8,10 E-8	> 2,00 E-5	
64	8,16 E-8	> 2,00 E-5	
65	2,55 E-8	> 2,00 E-5	
66	2,59 E-7	> 2,00 E-5	
67	4,30 E-9	> 2,00 E-5	
68	2,42 E-8	> 2,00 E-5	2,18 E-8
69	2,14 E-7	> 2,00 E-5	
70	1,59 E-7	> 2,00 E-5	
71	3,80 E-8	> 2,00 E-5	6,07 E-8

72	1,82 E-7	> 2,00 E-5	4,95 E-7
73	2,83 E-7	> 2,00 E-5	3,55 E-7
74	1,52 E-7	> 2,00 E-5	
75	8,34 E-8	> 2,00 E-5	
76	1,19 E-8	> 2,00 E-5	1,38 E-8
77	1,12 E-8	> 2,00 E-5	8,70 E-9
78	6,68 E-9	> 2,00 E-5	4,81 E-9
79	3,95 E-8	> 2,00 E-5	8,04 E-8
80	2,71 E-8	> 2,00 E-5	3,26 E-8
81	1,06 E-7	> 2,00 E-5	
82	3,76 E-8	> 2,00 E-5	3,45 E-8
83	4,61 E-9	> 2,00 E-5	
84	1,63 E-7	> 2,00 E-5	
85	3,60 E-8	> 2,00 E-5	
86	5,59 E-8	> 2,00 E-5	
87	2,96 E-8	> 2,00 E-5	2,15 E-8
88	7,80 E-8	> 2,00 E-5	
89	4,80 E-9	> 2,00 E-5	2,64 E-9
90	2,17 E-8	> 2,00 E-5	4,02 E-8
91	4,81 E-8	> 2,00 E-5	
92	1,90 E-8	> 2,00 E-5	2,76 E-9
93	2,48 E-8	> 2,00 E-5	4,32 E-9
94	8,44 E-9	> 2,00 E-5	1,65 E-8
95	6,23 E-8	> 2,00 E-5	
96	3,67 E-9	> 2,00 E-5	3,77 E-9
97	7,06 E-9	> 2,00 E-5	
98	2,51 E-7	> 2,00 E-5	
99	1,29 E-7	> 2,00 E-5	
100	1,27 E-8	> 2,00 E-5	
101	9,54 E-9	> 2,00 E-5	
102	1,88 E-9	> 2,00 E-5	1,69 E-9
103	1,33 E-8	> 2,00 E-5	2,45 E-8
104	2,02 E-8	> 2,00 E-5	1,48 E-8
105	2,37 E-9	> 2,00 E-5	1,86 E-9
106		> 2,00 E-5	
107	1,23 E-8	> 2,00 E-5	
108		> 2,00 E-5	
109	1,63 E-9	> 2,00 E-5	
110	3,31 E-9	> 2,00 E-5	
111	2,65 E-8	> 2,00 E-5	
112	1,15 E-9	> 2,00 E-5	9,05 E-10
113	4,83 E-8	> 2,00 E-5	1,05 E-7
114	8,55 E-8	> 2,00 E-5	
115	2,63 E-9	> 2,00 E-5	1,09 E-8

116	1,15 E-7	> 2,00 E-5	
117		> 2,00 E-5	
118	4,51 E-8	> 2,00 E-5	5,70 E-8
119	3,06 E-9	> 2,00 E-5	5,72 E-9
120	6,79 E-8	> 2,00 E-5	
121	2,54 E-9	> 2,00 E-5	
122	2,65 E-8	> 2,00 E-5	
123	5,70 E-9	> 2,00 E-5	
124	3,64 E-9	> 2,00 E-5	
125	3,82 E-9	> 2,00 E-5	4,40 E-9
126	4,60 E-9	> 2,00 E-5	5,15 E-9
127	4,17 E-9	> 2,00 E-5	
128	5,05 E-9	> 2,00 E-5	
129	5,53 E-9	> 2,00 E-5	
130	6,54 E-9	> 2,00 E-5	6,42 E-9
131	6,23 E-9	> 2,00 E-5	7,29 E-9
132	6,88 E-9	> 2,00 E-5	
133	7,52 E-9	> 2,00 E-5	
134	7,68 E-9	> 2,00 E-5	9,89 E-9
135	7,91 E-9	> 2,00 E-5	
136	6,04 E-8	> 2,00 E-5	
137	4,23 E-9	> 2,00 E-5	
138	9,04 E-9	> 2,00 E-5	7,61 E-9
139	9,20 E-9	> 2,00 E-5	9,16 E-9
140	9,55 E-9	> 2,00 E-5	
141	1,48 E-7	> 2,00 E-5	
142	8,32 E-9	> 2,00 E-5	
143	9,61 E-9	> 2,00 E-5	
144	3,14 E-8	> 2,00 E-5	
145	6,90 E-9	> 2,00 E-5	
146	1,03 E-8	> 2,00 E-5	
147	1,22 E-8	> 2,00 E-5	1,11 E-8
148	1,53 E-8	> 2,00 E-5	
149	1,88 E-8	> 2,00 E-5	1,12 E-8
150	1,99 E-8	> 2,00 E-5	
151	2,11 E-8	> 2,00 E-5	
152	2,41 E-8	> 2,00 E-5	2,13 E-8
153	2,42 E-8	> 2,00 E-5	2,17 E-8
154	3,68 E-8	> 2,00 E-5	
155	9,05 E-8	> 2,00 E-5	
156	2,50 E-8	> 2,00 E-5	
157	3,93 E-8	> 2,00 E-5	
158	2,18 E-8	> 2,00 E-5	2,52 E-8
159	5,70 E-8	> 2,00 E-5	9,79 E-8

160	7,92 E-8	> 2,00 E-5	
161	1,03 E-7	> 2,00 E-5	
162	2,73 E-8	> 2,00 E-5	3,73 E-8
163	1,34 E-7	> 2,00 E-5	
164	1,57 E-7	> 2,00 E-5	
165	2,09 E-7	> 2,00 E-5	
166	1,80 E-7		
167	2,39 E-7	> 2,00 E-5	
168	2,40 E-7		
169	3,17 E-8	> 2,00 E-5	
170	5,73 E-8	> 2,00 E-5	2,24 E-8
171	5,84 E-8	> 2,00 E-5	
172	2,95 E-8	> 2,00 E-5	2,34 E-8
173	5,49 E-8	> 2,00 E-5	1,40 E-7
174	6,15 E-8	> 2,00 E-5	
175	6,61 E-8	> 2,00 E-5	1,12 E-7
176	6,61 E-8	> 2,00 E-5	3,88 E-8
177	4,65 E-7	> 2,00 E-5	
178	5,94 E-7	> 2,00 E-5	
179	7,36 E-7	> 2,00 E-5	
180	7,94 E-7	> 2,00 E-5	
181	9,11 E-7	> 2,00 E-5	
182	6,11 E-6	> 2,00 E-5	
183	1,97 E-6	> 2,00 E-5	
184	3,81 E-6	> 2,00 E-5	
185	3,71 E-8	> 2,00 E-5	
186	1,31 E-7	> 2,00 E-5	
187	3,35 E-8	> 2,00 E-5	
188	1,25 E-8	> 2,00 E-5	
189	3,03 E-9	> 2,00 E-5	
190	6,56 E-8	> 2,00 E-5	
191	3,35 E-9	> 2,00 E-5	
192	3,41 E-7	> 2,00 E-5	4,30 E-9
193	3,52 E-7	> 2,00 E-5	3,03 E-9
194	3,09 E-9	> 2,00 E-5	7,60 E-9
195	3,63 E-10	> 2,00 E-5	
196	4,18 E-10	> 2,00 E-5	
197	5,02 E-10	> 2,00 E-5	
198	5,99 E-10	> 2,00 E-5	
199	6,94 E-10	> 2,00 E-5	
200	7,34 E-10	> 2,00 E-5	
201	8,23 E-10	> 2,00 E-5	
202	8,25 E-10	> 2,00 E-5	
203	8,52 E-10	> 2,00 E-5	

204	1,00 E-9	> 2,00 E-5	1,55 E-9
205	1,06 E-9	> 2,00 E-5	
206	1,07 E-9	> 2,00 E-5	
207	1,21 E-9	> 2,00 E-5	
208	1,22 E-9	> 2,00 E-5	
209	1,24 E-9	> 2,00 E-5	
210	1,46 E-9	> 2,00 E-5	2,02 E-9
211	1,62 E-9	> 2,00 E-5	2,67 E-9
212	1,69 E-9	> 2,00 E-5	
213	1,92 E-9	> 2,00 E-5	
214	2,07 E-9	> 2,00 E-5	
215	2,21 E-9	> 2,00 E-5	
216	2,38 E-9	> 2,00 E-5	
217	2,44 E-9	> 2,00 E-5	7,01 E-9
218	2,78 E-9	> 2,00 E-5	4,01 E-9
219	3,21 E-9	> 2,00 E-5	
220	3,36 E-9	> 2,00 E-5	1,96 E-9
221	3,63 E-9	> 2,00 E-5	
222	4,27 E-9	> 2,00 E-5	
223	4,31 E-9	> 2,00 E-5	
224	4,37 E-9	> 2,00 E-5	
225	5,04 E-9	> 2,00 E-5	
226	5,91 E-9	> 2,00 E-5	
227	5,99 E-9	> 2,00 E-5	1,16 E-8
228	1,33 E-8	> 2,00 E-5	
229	7,09 E-9	> 2,00 E-5	1,22 E-8
230	7,57 E-9	> 2,00 E-5	1,04 E-8
231	7,89 E-9	> 2,00 E-5	9,93 E-9
232	8,16 E-9	> 2,00 E-5	7,38 E-9
233	8,23 E-9	1,72 E-5	
234	8,42 E-9	> 2,00 E-5	9,60 E-9
235	8,87 E-9	> 2,00 E-5	
236	9,03 E-9	> 2,00 E-5	
237	9,38 E-9	> 2,00 E-5	7,86 E-9
238	9,88 E-9	> 2,00 E-5	1,47 E-8
239	1,00 E-8	> 2,00 E-5	
240	1,06 E-8	> 2,00 E-5	2,27 E-8
241	1,09 E-8	> 2,00 E-5	3,63 E-8
242	1,11 E-8	> 2,00 E-5	
243	1,18 E-8	> 2,00 E-5	
244	1,19 E-8	> 2,00 E-5	
245	1,28 E-8	> 2,00 E-5	
246	1,32 E-8	> 2,00 E-5	
247	1,39 E-8	> 2,00 E-5	

248	1,41 E-8	> 2,00 E-5	3,13 E-8
249	1,53 E-8	> 2,00 E-5	
250	1,69 E-8	> 2,00 E-5	1,05 E-8
251	1,79 E-8	> 2,00 E-5	
252	1,80 E-8	> 2,00 E-5	
253	1,94 E-8	> 2,00 E-5	
254	2,29 E-8	> 2,00 E-5	
255	2,58 E-8	> 2,00 E-5	
256	2,60 E-8	> 2,00 E-5	
257	2,63 E-8	> 2,00 E-5	
258	2,75 E-8	> 2,00 E-5	
259	2,81 E-8	> 2,00 E-5	
260	2,94 E-8	> 2,00 E-5	1,44 E-8
261	3,30 E-8	> 2,00 E-5	
262	4,12 E-8	> 2,00 E-5	
263	4,19 E-8	> 2,00 E-5	
264	4,44 E-8	> 2,00 E-5	8,56 E-8
265	4,88 E-8	> 2,00 E-5	
266	5,68 E-8	> 2,00 E-5	
267	5,69 E-8	> 2,00 E-5	
268	5,69 E-8	> 2,00 E-5	
269	6,17 E-8	> 2,00 E-5	
270	6,45 E-8	> 2,00 E-5	
271	7,20 E-8	> 2,00 E-5	
272	9,11 E-8	> 2,00 E-5	
273	1,01 E-7	> 2,00 E-5	
274	1,11 E-7	> 2,00 E-5	
275	1,30 E-7	> 2,00 E-5	
276	1,31 E-7	> 2,00 E-5	
277	1,39 E-7	> 2,00 E-5	
278	1,40 E-7	> 2,00 E-5	
279	1,68 E-7	> 2,00 E-5	
280	1,78 E-7	> 2,00 E-5	
281	2,61 E-7	> 2,00 E-5	
282	3,04 E-7	> 2,00 E-5	
283	4,30 E-7	> 2,00 E-5	
284	5,71 E-7	> 2,00 E-5	
285	6,02 E-7	> 2,00 E-5	
286	6,72 E-7	> 2,00 E-5	
287	7,21 E-7	> 2,00 E-5	
288	8,20 E-7	> 2,00 E-5	
289	8,75 E-7	> 2,00 E-5	
290	2,82 E-9	> 2,00 E-5	
291	4,38 E-9	> 2,00 E-5	

292	4,59 E-8	> 2,00 E-5	4,33 E-8
293	8,22 E-8	> 2,00 E-5	
294	4,98 E-8	> 2,00 E-5	
295	3,19 E-8	> 2,00 E-5	8,99 E-8
296	1,18 E-7	> 2,00 E-5	
297	1,49 E-9	> 2,00 E-5	
298	3,69 E-9	> 2,00 E-5	
299	1,33 E-8	> 2,00 E-5	
300		> 2,00 E-5	
301	3,10 E-8	> 2,00 E-5	
302	8,15 E-8	> 2,00 E-5	
303	1,33 E-7	> 2,00 E-5	
304	3,49 E-7	> 2,00 E-5	
305	1,64 E-9	> 2,00 E-5	
306	1,33 E-9	> 2,00 E-5	
307	7,39 E-8	> 2,00 E-5	
308	2,19 E-8	> 2,00 E-5	3,37 E-8
309	1,64 E-8	> 2,00 E-5	4,03 E-8
310	1,70 E-9	> 2,00 E-5	1,69 E-9
311	1,82 E-9	> 2,00 E-5	1,03 E-9
312	1,85 E-9	> 2,00 E-5	
313	2,63 E-9	> 2,00 E-5	3,81 E-9
314	5,80 E-9	> 2,00 E-5	1,09 E-8
315	1,59 E-8	> 2,00 E-5	1,19 E-8
316	2,06 E-8	> 2,00 E-5	
317	3,03 E-8	> 2,00 E-5	3,73 E-8
318	3,20 E-8	> 2,00 E-5	
319	3,55 E-8	> 2,00 E-5	2,23 E-8
320	4,41 E-8	> 2,00 E-5	
321	5,06 E-8	> 2,00 E-5	
322	5,67 E-8	> 2,00 E-5	3,11 E-8
323	6,04 E-8	> 2,00 E-5	
324	1,22 E-7	> 2,00 E-5	
325	2,42 E-7	> 2,00 E-5	
326	5,04 E-10	> 2,00 E-5	
327	2,58 E-9	> 2,00 E-5	
328	3,06 E-8	> 2,00 E-5	
329	2,94 E-8	> 2,00 E-5	
330	9,27 E-8	> 2,00 E-5	
331	2,34 E-7	> 2,00 E-5	
332	9,45 E-8	> 2,00 E-5	
333	7,49 E-8	> 2,00 E-5	
334	6,02 E-8	> 2,00 E-5	
335	1,13 E-8	> 2,00 E-5	
336	4,29 E-8	> 2,00 E-5	
337	2,08 E-8	> 2,00 E-5	
338	2,41 E-8	> 2,00 E-5	
339	2,76 E-8	> 2,00 E-5	
340	4,97 E-8	> 2,00 E-5	
341	1,02 E-7	> 2,00 E-5	
342	1,32 E-7	> 2,00 E-5	
343	1,71 E-7	> 2,00 E-5	
344	1,74 E-7	> 2,00 E-5	
345	5,53 E-8	> 2,00 E-5	

In vitro анализ 4. Спасение продуцирования TNF α из первичных моноцитов человека.

Определяли способность веществ усиливать активность иммунных клеток. Вещества тестировали на их способность обращать КА-индуцированное ингибирование продуцирования TNF α моноцитами человека, стимулированными LPS. Моноциты человека очищали путем негативной селекции из донорских PBMC, используя шарики Miltenyi и высевали при плотности 2×10^5 клеток/лунку в полную среду для выращивания (RPMI 1640, 10% FCS). Моноциты инкубировали с 10 нг/мл LPS (O127:B8, #L4516, Sigma) и 200 мкМ КА (#3375, Sigma), добавляли вещества в концентрациях 1, 0.3 и 0.1 мкМ и культиви-

ровали в течение 18 ч. Взятый отдельно LPS служил в качестве положительного контроля. Продуцирование TNF α в супернатанте измеряли с помощью иммуноанализа Meso Scale Discovery и способность веществ к спасению продуцирования TNF α рассчитывали в виде процентного значения LPS-стимуляции и КА-индуцированного ингибирования и нормализовали к донор-специфическому ответу с помощью эталонного антагониста AHR - соединения GNF-351 (Smith и др., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2011, 338(1): 318-27). В табл. 4 показан наибольший процент спасения TNF α относительно наибольшего процента спасения с помощью GNF-351 (наблюдался преимущественно при концентрациях 0.3 и 0.1 мкМ) и концентрация, при которой наибольшее спасение наблюдалось с тестируемым соединением.

Таблица 4. Моноциты человека: эффективность выбранных соединений - примеров в in vitro анализе 4

Пример	Индивидуальные доноры % спасение TNF α , нормализованное к эталонному соединению	Индивидуальные доноры Конц. наибольшего спасения
5	67 99 61	1 мкМ 1 мкМ 1 мкМ
7	126 63 49	0.1 мкМ 1 мкМ 1 мкМ
8	99 55 104 109 36	1 мкМ 1 мкМ 1 мкМ 1 мкМ 0.1 мкМ
12	74 122 213 109	0.1 мкМ 1 мкМ 0.1 мкМ 0.3 мкМ
13	24 85	1 мкМ 1 мкМ
16	249 165	1 мкМ 1 мкМ
17	438 296	1 мкМ 1 мкМ
18	83 73 76 105	1 мкМ 1 мкМ 0.3 мкМ 0.3 мкМ
21	87 77	0.3 мкМ 1 мкМ
22	66 71	1 мкМ 1 мкМ
23	274 81	1 мкМ 1 мкМ
24	84 59	0.3 мкМ 1 мкМ
25	46 53	1 мкМ 1 мкМ

27	87 105	1 мкМ 0.3 мкМ
29	66 88	1 мкМ 1 мкМ
36	74 65	1 мкМ 1 мкМ
47	68 64	1 мкМ 1 мкМ
69	88 97	0.1 мкМ 0.1 мкМ
79	76 63	0.3 мкМ 0.1 мкМ
88	69 35	1 мкМ 1 мкМ
110	85 42	0.1 мкМ 0.3 мкМ
113	91 51	1 мкМ 1 мкМ
138	49 84	0.1 мкМ 0.3 мкМ
147	50 89	0.1 мкМ 0.3 мкМ
184	63 62	0.1 мкМ 1 мкМ
186	65 108	0.1 мкМ 0.3 мкМ

In vivo анализ: эффективность композиций, содержащих соединение - пример и антагонист оси PD-1/L1.

Животных заказывали у фирмы Charles River Sulzfeld, Германия, и вводили в исследование в возрасте 7 недель. Содержание животных, кормление и санитарные условия соответствовали установленным правилам содержания животных. Клетки B16F10-OVA представляли собой клетки меланомы мыши B16F10, которые были вирусно трансдуцированы для экспрессии овальбумина. Клетки B16F10-OVA культивировали с RPMI 1640 с 10%FCS + 2,5 мкг/мл бластицидина и разделяли по меньшей мере 3 раза перед инокуляцией. Антибиотик бластицидин удаляли за 1 прохождение до инокуляции. Самок мышей C57/BL6N инокулировали посредством 100000 опухолевых клеток B16F10OVA в 50% среде/50% матригеле путем подкожного введения в бока. Через 5 дней животных рандомизировали и начинали терапевтическое лечение. Антагонист AhR растворяли в смеси этанол/солютол/вода (10/40/50) и давали животным в дозе 30 мг/кг, один раз в сутки, п/о. Антитело анти-PD-L1 (TPP-3911) дозировали по 10 мг/кг, один раз в 3 суток, и/п. Изотипический контроль mIgG1 давали по 10 мг/кг один раз в 3 суток (TPP-3267), и/п.

Антитело анти-PDL1 представляло собой химеру вариабельного домена атезолизумаба с мышиными IgG1 CH1, 2 и 3 доменами. TPP-3911. Изотипическое антитело представляло собой мышиное IgG1 (клон MOPC-21, BioXCell BE0083).

Размер опухоли измеряли с помощью штангенциркуля, определяя длину (a) и ширину (b). Объем опухоли рассчитывали в соответствии с формулой

$$v = \frac{a \times b^2}{2}$$

На основании объема опухоли рассчитывали эффективность путем деления объема опухоли в соответствующей группе, получающей лечение, на объем опухоли в контрольной группе (Т/С)

	Контроль: изотип + носитель	aPDL1 + носитель	Пример 17 + изотип	Пример 17 + aPDL1
Т/С	1,00	0,96	0,92	0,71

In vivo анализ: эффективность композиций, содержащих соединение - пример и антагонист оси CTLA4.

Животных заказывали у фирмы Charles River Sulzfeld, Германия, и вводили в исследование в возрасте 8 недель. Содержание животных, кормление и санитарные условия соответствовали установленным правилам содержания животных. Клетки B16F10-OVA представляли собой клетки меланомы мыши B16F10, которые были вирусно трансдуцированы для экспрессии овальбумина. Клетки B16F10-OVA культивировали с RPMI 1640 с 10%FCS + 2,5 мкг/мл бластицидина и разделяли по меньшей мере 3 раза перед инокуляцией. Антибиотик бластицидин удаляли за 1 прохождение до инокуляции. Самок мышей C57/BL6J инокулировали посредством 10000 опухолевых клеток B16F10-OVA в 50% среде/50% матригеле путем подкожного введения в бока. Через 7 дней животных рандомизировали и начинали терапевтическое лечение на 8 день. Антагонисты AhR растворяли в смеси этанол/солютол/вода (10/40/50) и да-

вали животным в дозе 30 мг/кг, один раз в сутки, п/о. Антитело анти-CTLA4 дозировали по 1 мг/кг, один раз в 3 суток, и/п. Антитело анти-CTLA4 являлось мышино-специфическим с изотипом IgG1 сирийского хомяка (Клон: 9H10 (мышинное анти-CTLA4), Fa. BioXCell BE0131). Изотипическое антитело представляло собой IgG1 сирийского хомяка (TPP-9833).

Размер опухоли измеряли с помощью штангенциркуля, определяя длину (a) и ширину (b). Объем опухоли рассчитывали в соответствии с формулой

$$v = \frac{a \times b^2}{2}$$

На основании объема опухоли рассчитывали эффективность путем деления объема опухоли в соответствующей группе, получающей лечение, на объем опухоли в контрольной группе (Т/С).

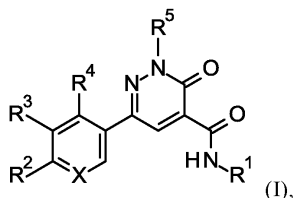
Контроль: изотип + носитель	аCTLA4 (1 мг/кг) + носитель	Пример 17 + изотип	Пример 131 + изотип	Пример 17 + аCTLA4 (1 мг/кг)	Пример 131 + аCTLA4 (1 мг/кг)
-----------------------------------	-----------------------------------	--------------------------	---------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------

T/C	1,00	0,81	0,90	1,05	0,64	0,59
-----	------	------	------	------	------	------

Клоны МОРС-21 и 9H10 (мышинное анти-CTLA4) можно закупить, например, через компанию Bio X Cell, 10 Technology Dr., Suit 2B, West Lebanon, NH 03784-1671 США (Catalog#: BE0083 (in vivo Mab качество) #BP0083 (in vivo Plus качество), соответственно Catalog#: BE0131).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



в которой R¹ представляет собой C₂-C₅-гидроксиалкил, где указанные C₂-C₅-гидроксиалкильные группы необязательно замещены один раз циано, -COOCH₃, -CONH₂, метокси или C₃-C₆-циклоалкилом и необязательно 1-3 раза фтором, или

C₄-C₆-циклоалкил, замещенный один раз гидрокси и необязательно один раз метилом и/или 1-2 раза фтором, или

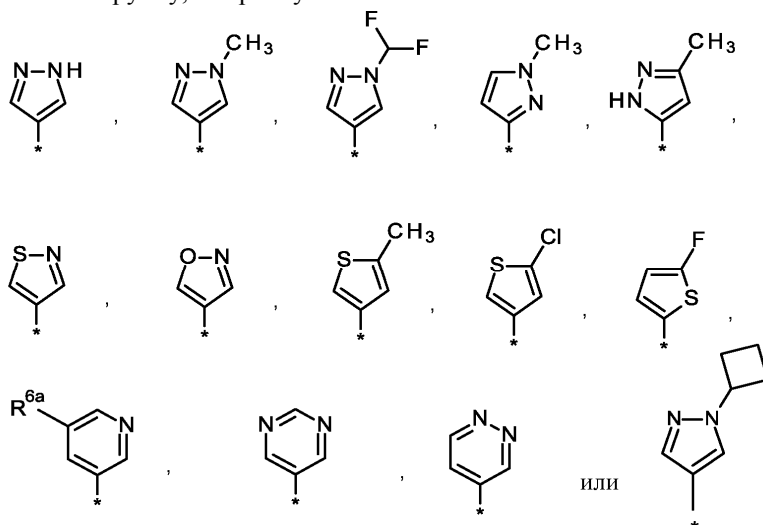
C₃-C₄-циклоалкилметил, замещенный один раз гидрокси, или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, замещенный один раз гидрокси, где указанный гетероциклоалкил содержит один атом кислорода или серы;

R² представляет собой хлор, циано, диметиламино, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси или трифторметокси;

R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой водород или фтор;

R⁵ представляет собой группу, выбранную из



где * обозначает точку присоединения указанной группы к остальной части молекулы;

R^{6a} представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

X представляет собой CH или N;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 3-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-2-гидроксициклопентил]-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид;
 3-(4-хлорфенил)-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид;
 6-(4-хлорфенил)-N-[(транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-(4-хлорфенил)-N-[(3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-(4-хлорфенил)-N-[(3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-(4-хлорфенил)-N-[(3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-(4-хлорфенил)-N-[(3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 3-(4-хлорфенил)-N-[(транс)-2-гидроксициклопентил]-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид;
 3-(4-хлорфенил)-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид;
 1,5-ангидро-2-({[6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-ил]карбонил}амино)-2,4-дидеокси-цис-пентитол;
 1,5-ангидро-2-({[6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-ил]карбонил}амино)-2,4-дидеокси-D-эритропентитол;
 1,5-ангидро-2,4-дидеокси-2-[(3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-ил]карбонил)амино]цис-пентитол;
 1,5-ангидро-2,4-дидеокси-2-[(3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-ил]карбонил)амино]-Б-эритро-пентитол;
 3-(4-хлорфенил)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид;
 3-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид;
 3-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид;
 6-(4-цианофенил)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-(4-цианофенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 3-(4-хлорфенил)-N-[(цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-6-оксо-6Н-1,4'-бипиридазин-5-карбоксамид;
 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(цис)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(3R,4S)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 N-[(1-гидроксициклопропил)метил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 N-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-(4-хлорфенил)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-3-оксо-2-(1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-[4-(диметиламино)фенил]-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;
 6-[4-(диметиламино)фенил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-

[illegible]

нил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-2-(5-фтор-2-тиенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-[(2R)-1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-цис-2-гидроксидиклобутил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-2-(5-метил-3-тиенил)-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-N-[(1S)-1-циано-2-гидроксиэтил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-
пиридазин-4-карбоксамид;

2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

(+)-N-цис-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1;

(-)-N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2;

(-)-N-цис-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1;

6-(4-хлорфенил)-2-(5-хлор-3-тиенил)-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидро-
пиридазин-4-карбоксамид;

N-[2(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-[(2R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-2-(1,2-оксазол-4-ил)-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидро-
пиридазин-4-карбоксамид;

2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидро-
пиридазин-4-карбоксамид;

N-[(1S)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

(-)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-(1,1,1-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1;

6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(5-метил-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-2-(5-хлор-3-тиенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-[2(2S)-3-фтор-2-гидроксипропил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(5-метил-3-тиенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1;

N-[(1R,2R)-2-гидроxicиклопентил]-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

(+)-6-(4-хлорфенил)-N-цис-2-гидроксициклобутил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 1;

6-(4-хлорфенил)-2-(5-хлор-3-тиенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-

4-карбоксамид;

N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(1,2-тиазол-4-ил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

(-)-N-цис-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2;

6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(1,2-оксазол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-N-[(1S)-1-циано-2-гидроксиэтил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-[(2S)-3-фтор-2-гидроксипропил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3-оксо-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-[(2R)-1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-N-цис-2-гидроксициклобутил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-N-[(1-гидроксициклопропил)метил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-N-[(2R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

метил N-[[6-(4-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил]карбонил]-D-серинат;

(-)-N-цис-2-гидроксициклобутил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, энантиомер 2;

6-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(1,2-оксазол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-3-фтор-2-гидроксипропил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

метил N-[[6-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-ил]карбонил]-D-серинат;

6-[4-(фторметил)фенил]-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-N-[(2S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]-3-оксо-2-(1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-2-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-(4-хлорфенил)-N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

6-[4-(фторметил)фенил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

(-)-6-(4-хлорфенил)-N-цис-2-гидроксициклобутил-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидропиридазин-

[illegible]

[illegible]

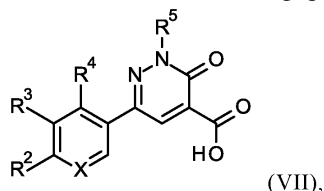
2,3-дигидропиридазин-4-ил} карбонил)амино]-D-эритропентитол;

2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-оксо-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-3-оксо-2-(пиридин-3-ил)-6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид;

их физиологически приемлемые соли и сольваты этих солей, а также их смеси.

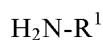
3. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из пп.1, 2, который включает стадию обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (VII)



(VII),

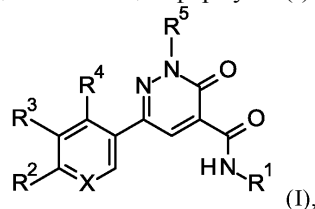
в которой X, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по п.1,

с соединением общей формулы (VIII)



(VIII),

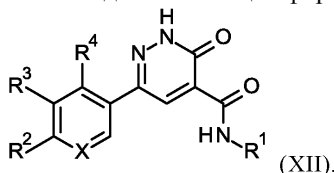
в которой R¹ является таким, как определено для соединения общей формулы (I) по п.1, с получением таким образом соединения общей формулы (I)



(I),

в которой X, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по п.1.

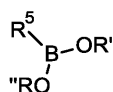
4. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из пп.1, 2, который включает стадию обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (XII)



(XII),

в которой X, R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по п.1,

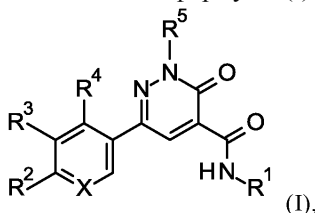
с соединением общей формулы (XIV)



(XIV),

в которой R⁵ является таким, как определено для соединения общей формулы (I) по п.1, и R' и R'' представляют собой одновременно H или C₁-C₄-алкил или вместе образуют C₂-C₇-алкиленовую группу как часть сложного эфира 1,2- или 1,3-диолборановой кислоты или группы -CO-CH₂-(NCH₃)-CH₂-CO-;

с получением таким образом соединения общей формулы (I)



(I),

в которой X, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по п.1.

5. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение общей формулы (I) по любому из пп.1, 2 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

6. Фармацевтическая комбинация, которая включает один или несколько первых активных компонентов, в частности соединений общей формулы (I) по любому из пп.1, 2; и

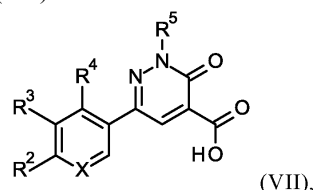
фармацевтически активный ингибитор иммунных контрольных точек, которым является антитело TRP-3911.

7. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп.1, 2 для лечения или профилактики заболевания, связанного с aberrантной сигнализацией AHR.

8. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп.1, 2 для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, связанного с aberrантной сигнализацией AHR.

9. Применение по п.7 или 8, где заболевание представляет собой злокачественное новообразование или состояния с разрегулированными иммунными ответами или другие нарушения, связанные с aberrантной сигнализацией AHR, такие как опухоли жидких тканей и солидные опухоли.

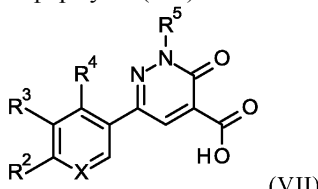
10. Соединение общей формулы (VII)



(VII),

в которой X, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по п.1.

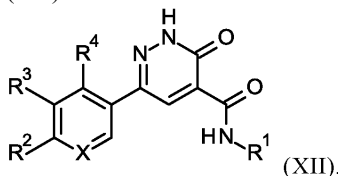
11. Применение соединения общей формулы (VII)



(VII),

в которой X, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по п.1, для получения соединения общей формулы (I) по любому из пп.1, 2.

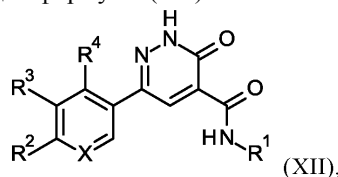
12. Соединение общей формулы (XII)



(XII),

в которой X, R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по п.1.

13. Применение соединения общей формулы (XII)



(XII),

в которой X, R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по п.1, для получения соединения общей формулы (I) по любому из пп.1, 2.

<SEQ ID No.: 1>

DIQMTQSPFSSLSASVGRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPS
RFGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRADAAFTVSIFFP
SSEQLTSGGASVVCFLNNEFYPKDINVKWKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLT
LTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

Фиг. 1

<SEQ ID No.: 2>

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYY
ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLTVSSAK
TTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY
TLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKVDDKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFFP
KPKDVLITLTPKVTCTVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSE
LPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSL
TCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTC
SVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK

Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
