(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191464 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.22

(22) Дата подачи заявки
2020.01.03

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ИМИДАЗО[1,2-b]ПИРИДАЗИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ IL-17A

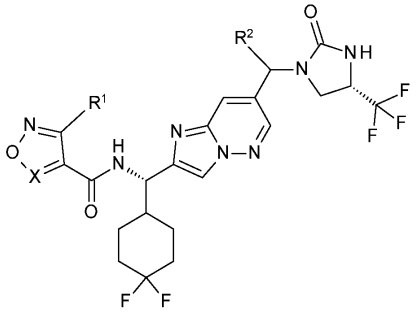
(31) **62/789,247; 62/842,770**
(32) **2019.01.07; 2019.05.03**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/012115**
(87) **WO 2020/146194 2020.07.16**

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Коутс Дэвид Эндрю, Фримпонг Куаме, Холлоуэй Уильям Глен, Джонс Спенсер Брайан, Левинсон Адам Марк, Лугар Чарльз Уиллис III, Ричетт Майкл Энрико, Уотсон Брайан Морган, Вудман Майкл Эдвард (US)

(74) Представитель:
Парамонова К.В., Угрюмов В.М., Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Костюшенкова М.Ю., Строкова О.В. (RU)

(57) В изобретении предложены некоторые дифторциклогексил-имидазопиридазинил-имидазолидиноновые соединения формулы (II) в качестве ингибиторов IL-17A, их фармацевтические композиции и способы применения соединения формулы (II) для лечения некоторых симптомов псориаза, ревматоидного артрита или рассеянного склероза.



(II)

202191464 A1

202191464 A1

ИМИДАЗО[1,2-B]ПИРИДАЗИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ IL-17A

В данном изобретении предложены некоторые дифторциклогексил-имидазопиридазинил-имидазолидиноновые соединения, их фармацевтические композиции и способы их применения для лечения псориаза, спондилоартрита, ревматоидного артрита и рассеянного склероза.

Иммунологические функции имеют решающее значение для поддержания гомеостаза и эффективного ответа на заболевание, и патологические иммунные реакции, как известно, участвуют в патофизиологии аутоиммунного заболевания. Было обнаружено, что при определенных болезненных состояниях некоторые из критических путей, способствующих патологическим аутоиммунным ответам, являются эффективными подходами для терапевтического вмешательства. Одним из недавних примеров является разработка ингибиторов интерлейкина (IL)-17. IL-17A представляет собой известный провоспалительный цитокин, который играет ключевую роль в хроническом воспалении и является важным фактором повреждения тканей. IL-17A вызывает нормальные иммунные и воспалительные реакции на патогены, но также может способствовать развитию хронических аутоиммунных заболеваний, включая псориаз, спондилоартрит, ревматоидный артрит и рассеянный склероз.

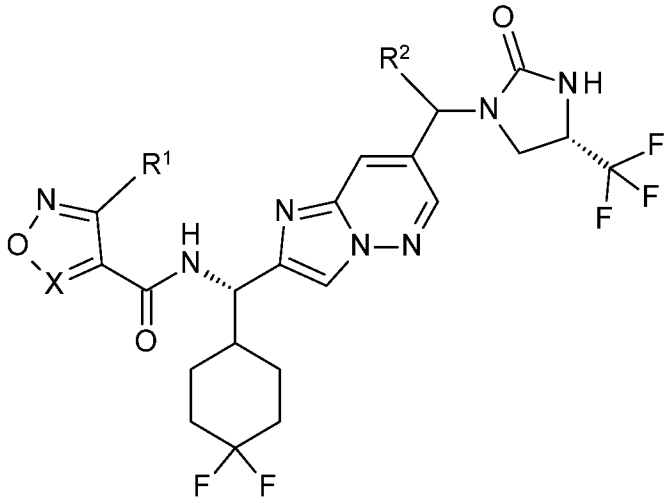
Семейство IL-17 состоит из шести цитокинов (IL-17A – IL-17F). Рецептор IL-17 (IL-17R) относится к гетеродимеру, образованному субъединицами IL-17RA и IL-17RC. IL-17A является основным патологическим цитокином, секретируемым из клеток Th17, который может действовать как гомодимер или гетеродимер для передачи сигналов через IL-17R. (Isono, F., et al., Inhibiting RORgt/Th17 axis for autoimmune disorders, *Drug Discovery Today* (2014), том 19(8) 1205-1211). В коже и суставах IL-17A действует на клеточные мишени, включая кератиноциты, эндотелиальные клетки, фибробласты, остеокласты, хондроциты и остеобласты, стимулируя выработку различных противомикробных пептидов, хемокинов и провоспалительных и пролиферативных цитокинов, которые, в свою очередь, ускоряют воспаление ткани и ремоделирование кости. Особая важность оси IL-23/IL-17A для патогенеза псориатического заболевания привела к появлению многих новых биологических способов лечения, нацеленных на указанные цитокины. Такие биопрепараты значительно улучшают кожные и суставные симптомы у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени и псориатическим артритом.

В настоящее время не существует высокоэффективных пероральных препаратов для лечения псориаза средней и тяжелой степени. Низкомолекулярный ингибитор IL-17A может обеспечивать эффективность, сравнимую с анти-IL-17A антителами, при псориазе и/или других заболеваниях, зависимых от IL-17A, таких как псориатический артрит. Хотя ингибирование IL-17A в некоторых случаях может повышать восприимчивость к условно-патогенным инфекциям, пероральный низкомолекулярный ингибитор, который имеет относительно короткий период полувыведения, может представлять собой улучшенный агент для сдерживания такого риска. Пероральный агент может обеспечивать возможность прекращения приема препарата пациентом и быстрого выведения ингибитора из организма, что позволяет быстрее восстановить способность реагировать на инфекцию. Кроме того, у некоторых пациентов могут возникать антилекарственные антитела против антител к IL-17A, которые со временем могут снижать эффективность антител, направленных на IL-17A. Такой путь инактивации не действует для низкомолекулярных ингибиторов IL-17A.

В WO 2014/066726 перечислены некоторые соединения в качестве модуляторов активности IL-17 и их применение для лечения таких заболеваний как воспалительные заболевания и другие расстройства, связанные с IL-17.

Сохраняется потребность в низкомолекулярных ингибиторах IL-17A для обеспечения улучшенных и/или доступных для перорального применения способов лечения заболеваний, опосредованных IL-17. В данном изобретении предложены некоторые новые соединения, которые являются ингибиторами IL-17A и демонстрируют преимущественное сочетание фармакологических свойств, таких как, например, эффективное ингибирование IL-17A и пероральная биодоступность. Таким образом, соединения по данному изобретению предположительно пригодны для лечения псориаза, ревматоидного артрита и рассеянного склероза. Соединения по данному изобретению могут обеспечивать альтернативное лечение указанных расстройств. Соединения по данному изобретению могут представлять собой ингибиторы IL-17A с улучшенным сочетанием эффективности, безопасности и/или переносимости для некоторых пациентов.

В данном изобретении предложено соединение формулы II:

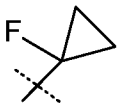


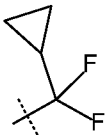
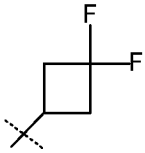
(II)

где:

X представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$,

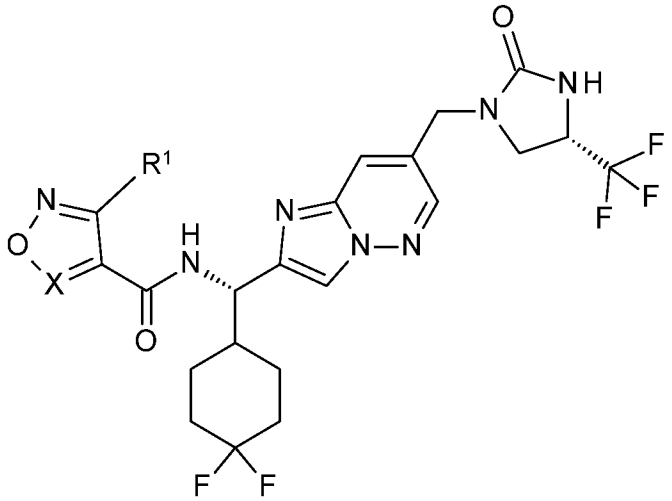
$-CH_2CH_2F$, $-CF(CH_3)_2$, $-CF_2CH_3$, $-OCH_3$, ,  ,

,  и  ; и

R^2 представляет собой –H или $-CH_2OCH_3$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В данном изобретении предложено соединение формулы I:

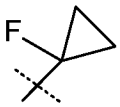


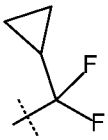
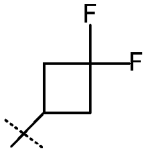
(I)

где:

X представляет собой CH или N,

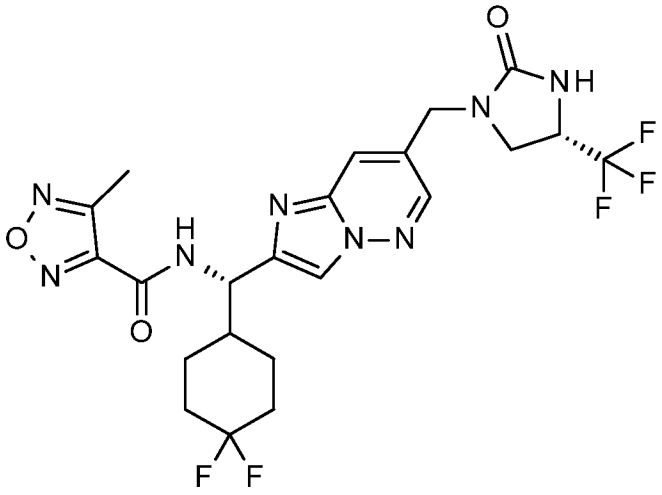
R^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$,

$-CH_2CH_2F$, $-CF(CH_3)_2$, $-CF_2CH_3$, $-OCH_3$, ,  ,

,  и  ,

или его фармацевтически приемлемая соль.

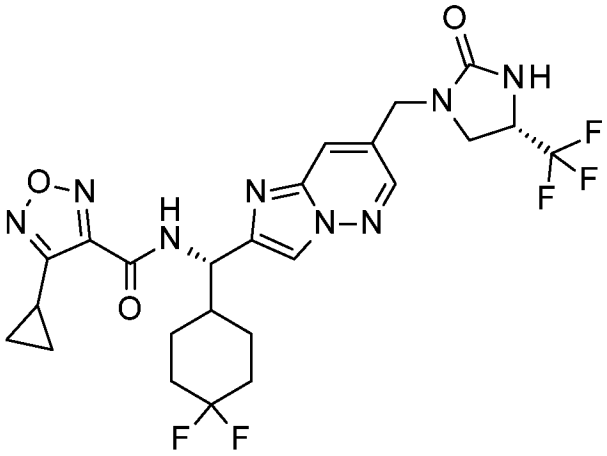
Конкретное соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia:



(Ia)

или его фармацевтически приемлемую соль, которое также может иметь название N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид.

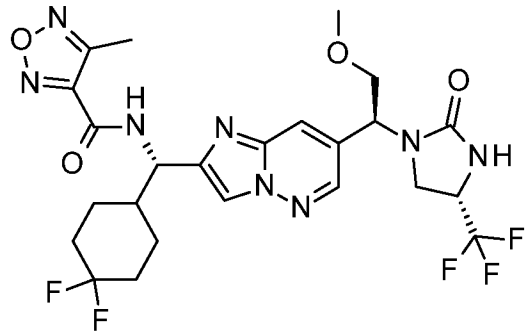
Конкретное соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ib:



(Ib)

или его фармацевтически приемлемую соль, которое также может иметь название 4-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид.

Конкретное соединение формулы II представляет собой соединение формулы IIa:



(IIa)

или его фармацевтически приемлемую соль, которое также может иметь название N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид.

Кроме того, в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

Следующие конкретные варианты реализации представляют собой соединения и/или соли формулы II.

В данном изобретении предложено соединение формулы II, где X представляет собой CH.

В данном изобретении предложено соединение формулы II, где X представляет собой N.

В данном изобретении предложено соединение формулы II, где R^2 представляет собой $-CH_2OCH_3$. Следующие конкретные варианты реализации представляют собой соединения и/или соли формулы I.

В данном изобретении предложено соединение формулы I, где X представляет собой CH.

В данном изобретении предложено соединение формулы I, где X представляет собой N.

В данном изобретении предложено соединение, которое представляет собой 3-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-

(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]изоксазол-4-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

В данном изобретении предложено соединение, которое представляет собой N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(дифторметил)изоксазол-4-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

В данном изобретении предложено соединение, которое представляет собой 4-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

В данном изобретении предложено соединение, которое представляет собой N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(трифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

В данном изобретении предложено соединение, которое представляет собой N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(дифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

Кроме того, в данном изобретении предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

3-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-этил-изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-метилизоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(дифторметил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(1,1-дифторэтил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(фторметил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(2,2-дифторэтил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(2-фторэтил)изоксазол-4-карбоксамида;

3-(3,3-дифторциклобутил)-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(трифторметил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(1-фторциклопропил)изоксазол-4-карбоксамида;

3-[циклопропил(дифтор)метил]-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(1-метилциклопропил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(1-фтор-1-метил-этил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-изопропилизоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-этил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида;
4-изопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида;
N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида;
N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида;
N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида;
4-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида;
3-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]изоксазол-4-карбоксамида;
N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(дифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида; и
N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(трифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида,
или его фармацевтически приемлемая соль.

Кроме того, в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение и/или соль по любому из конкретных вариантов реализации из списка, представленного непосредственно выше, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

Соединения по данному изобретению являются эффективными ингибиторами IL-17A, и при введении пациенту, нуждающемуся в этом, могут обеспечивать терапевтическое преимущество с одновременным исключением некоторых проблем, связанных с биологическими антагонистами передачи сигналов IL-17A, такими как антитела IL-17. Таким образом, соединения по данному изобретению предположительно пригодны для лечения патологических состояний, в которых играет роль передача сигналов, опосредованная избытком IL-17A, таких как псориаз, ревматоидный артрит, спондилоартрит и рассеянный склероз, включая облегчение некоторых иммунологических симптомов. Соединения по данному изобретению также предположительно пригодны для улучшения симптомов заболевания при псориазе, ревматоидном артрите, спондилоартрите, рассеянном склерозе, псориатическом артрите, аксиальном спондилоартрите, анкилозирующем спондилите, гнойном гидрадените, системной красной волчанке, ладонно-подошвенном пустулезе (PPP), атопическом дерматите, астме и ХОБЛ.

Кроме того, в данном изобретении предложено соединение формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. Кроме того, в данном изобретении предложено соединение формулы Ia и/или IIa или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В другом варианте реализации данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ. Кроме того, в данном варианте реализации изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения псориаза, содержащая соединение формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ. В другом варианте реализации данного изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения ревматоидного артрита, содержащая соединение формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ. В другом варианте реализации данного изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения рассеянного склероза, содержащая соединение формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемую соль и один или

более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

Кроме того, в данном изобретении предложен способ лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, спондилоартрита, рассеянного склероза, псориатического артрита, аксиального спондилоартрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, системной красной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза (PPP), атопического дерматита, астмы и/или ХОБЛ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, в данном изобретении предложен способ лечения псориаза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, в данном изобретении предложен способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, в данном изобретении предложен способ лечения рассеянного склероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, в данном изобретении предложен способ лечения спондилоартрита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения псориаза. В другом конкретном варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения ревматоидного артрита. В другом конкретном варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения рассеянного склероза. В другом конкретном варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения спондилоартрита. В другом конкретном варианте реализации данного

изобретения предложено соединение формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, спондилоартрита, рассеянного склероза, псориатического артрита, аксиального спондилоартрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, системной красной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза (PPP), атопического дерматита, астмы и/или ХОБЛ.

В другом варианте реализации данного изобретения предложено применение соединения формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения псориаза. В другом варианте реализации данного изобретения предложено применение соединения формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита. В другом варианте реализации данного изобретения предложено применение соединения формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рассеянного склероза. В другом варианте реализации данного изобретения предложено применение соединения формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения спондилоартрита.

Соединения или соли по данному изобретению обычно вводят в форме фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы I и/или II или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество. Указанные композиции можно вводить различными способами, включая пероральный, сублингвальный, назальный, подкожный, внутривенный и внутримышечный. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ред., 21е изд., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).

Композиции соединений формулы I, и/или Ia, и/или Ib, и/или II, и/или IIa или их фармацевтически приемлемых солей предпочтительно составляют в единичные лекарственные формы, причем каждая доза содержит от около 0,5 до около 800 мг активного ингредиента. Термин «единичная лекарственная форма» относится к физически

отдельным единицам, пригодным в качестве однократной дозы для людей и других млекопитающих, и каждая единица содержит предварительно определенное количество активного материала, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с по меньшей мере одним подходящим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем и/или вспомогательным веществом. Следует понимать, что фактически вводимое количество соединения определяет врач с учетом релевантных обстоятельств, включая патологическое состояние, подлежащее лечению, выбранный способ введения, фактически вводимое соединение, возраст, массу и реакцию конкретного пациента, а также тяжесть симптомов пациента. Предусмотрено, что соединение по данному изобретению, например, в фармацевтической композиции по данному изобретению, будет использовано для лечения псориаза, ревматоидного артрита и/или рассеянного склероза при длительном применении.

В данном контексте термин «пациент» относится к млекопитающему, предпочтительно человеку. В данном контексте термины «лечение», «лечить» или «устранение» предназначены для описания всех процессов, в которых может иметь место замедление, прекращение, остановка, сдерживание или блокирование развития существующего расстройства и/или уменьшение его симптомов, но не обязательно означают полное исключение всех симптомов. В данном контексте термин «эффективное количество» соединения формулы I, и/или Ia, и/или II, и/или IIa относится к такому количеству, то есть к дозе, которая является эффективной для ингибирования у пациента ответа, опосредованного IL-17A. Предпочтительное «эффективное количество» определяют как количество, которое может обеспечивать лечение или исключение у пациента признаков и симптомов псориаза средней и тяжелой степени, по сравнению с пациентом без лечения. Для определения эффективного количества или дозы соединения формулы I и/или II учитывают ряд факторов, включая, но не ограничиваясь ими, соединение, подлежащее введению, и его конкретный состав; размер, возраст и общее состояние пациента; степень вовлеченности или тяжести расстройства; ответ конкретного пациента; способ введения; и другие релевантные обстоятельства.

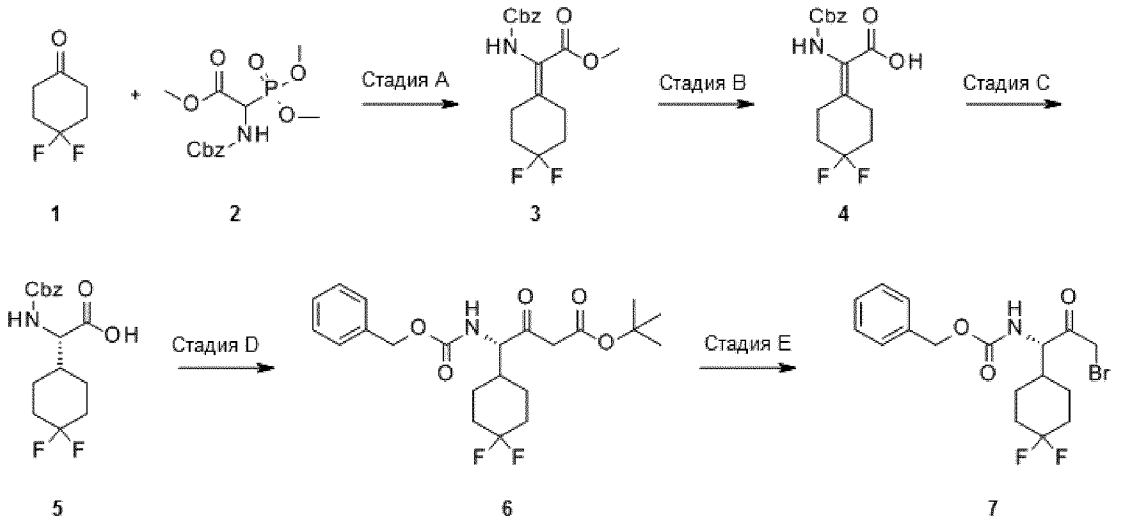
«Фармацевтически приемлемые соли» или «фармацевтически приемлемая соль» относится к относительно нетоксичной неорганической и органической соли или солям соединения по данному изобретению. Специалистам в данной области техники понятно,

что соединения по данному изобретению могут образовывать соли. Соединения по данному изобретению содержат основные гетероциклы и, соответственно, вступают в реакцию с любыми из множества неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот. Такие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и общие методики их получения известны в данной области техники. См., например, P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008); S.M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, том 66, № 1, январь 1977.

Ниже приведено определение некоторых сокращений: «CDI» относится к 1,1’-карбонилдиимидазолу; «DAST» относится к трифториду диэтиламиносеры; «DBU» относится к 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ену; «DCC» относится к 1,3-дициклогексилкарбодиимиду; «ДХЭ» относится к дихлорэтану; «ДХМ» относится к дихлорметану; «DIC» относится к 1,3-диизопропилкарбодиимиду; «DIEA» относится к N,N-диизопропилэтиламину; «DMAP» относится к 4-диметиламинопиридину; «ДМСО» относится к диметилсульфоксиду; «DTBPF» относится к 1,1’-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцену; «EDCI» относится к гидрохлориду 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида; «EtOAc» относится к этилацетату; «EtOH» относится к этанолу и этиловому спирту; «HATU» относится к гексафторфосфату (диметиламино)-*N,N*-диметил(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илокси)метаниминия; «HBTU» относится к гексафторфосфату (1H-бензотриазол-1-илокси)(диметиламино)-N,N-диметилметаниминия; «HEPES» относится к 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновой кислоте; «HOAt» относится к 1-гидрокси-7-азобензотриазолу; «HOBt» относится к гидрату 1-гидроксибензотриазола; «IL-17A» относится к интерлейкину 17A; «IPA» относится к изопропанолу и изопропиловому спирту; «LDA» относится к диизопропиламиду лития; «MeOH» относится к метанолу и метиловому спирту; «МТБЭ» относится к метил-*трет*-бутиловому эфиру; «NBS» относится к N-бромсукцинимиду; «NCS» относится к N-хлорсукцинимиду; «NMP» относится к N-метилпирролидинону; «$Pd_2(dba)_3$» относится к трис(дибензилиденацетон)дипалладию (0); $PdCl_2$(dppf) относится к [1,1’-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладию (II); «PCC» относится к хлорхромату пиридиния; «PyBOP» относится к гексафторфосфату (бензотриазол-1-ил-

окситрипирролидинофосфония); «PyBrOP» относится к гексафторфосфату бром(трипирролидинил)фосфония; «Rh-COD-[(S)-MaxPhos]-BF4» относится к тетрафторборату [((R)-*трет*-бутилметилфосфино)(ди-*трет*-бутилфосфино)амин](1,5-циклооктадиен)родия (I); «SCX» относится к сильному катионному обмену; «СЖХ» относится к сверхкритической жидкостной хроматографии; «ТЭА» относится к триэтиламину; «ТФК» относится к трифторуксусной кислоте; «ТГФ» относится к тетрагидрофурану; «Xantphos» относится к 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантену.

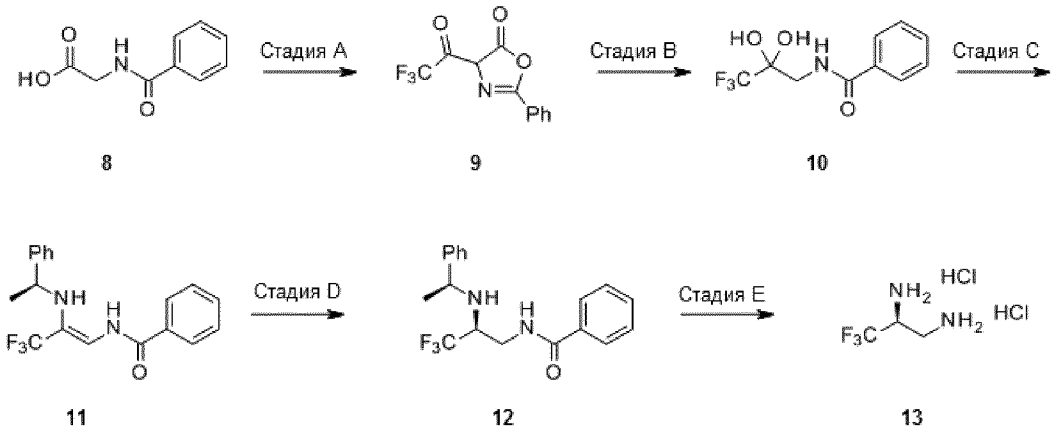
Схема 1



На схеме 1 на стадии A реакция Виттига-Хорнера может быть проведена в условиях, известных в данной области техники, между соединением (1) и соединением (2) с использованием пригодного органического основания, такого как DBU, в пригодном растворителе, таком как NMP, с получением соединения (3). Стадия B иллюстрирует основный гидролиз сложного эфира в соединении (3) водным раствором NaOH в пригодном растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре с образованием соединения (4). Асимметричное гидрирование соединения (4) с применением соответствующего катализатора, такого как Rh-COD-[(S)-MaxPhos]-BF4, в пригодном растворителе, таком как MeOH, в атмосфере водорода с образованием соединения (5) показано на стадии C. *трет*-Бутилацетат обрабатывают подходящим литийорганическим реагентом, таким как LDA, в растворителе, таком как ТГФ, при -78 °C и добавляют к активированному с помощью CDI соединению (5), также при -78 °C в ТГФ, с получением

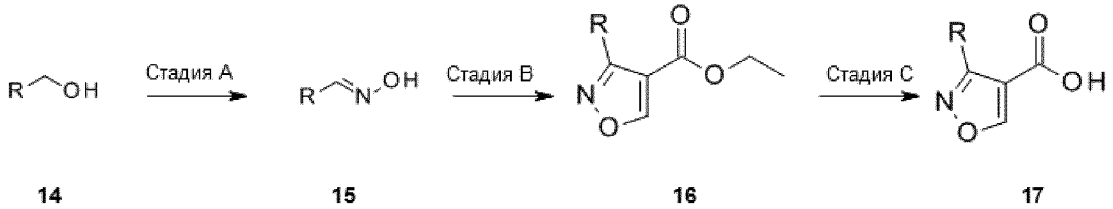
соединения (6), как показано на стадии D. На стадии E показано бромирование соединения (6) соответствующим бромирующим агентом, таким как NBS, с использованием пригодного органического основания, такого как 2,6-диметилпиридин, в пригодном растворителе, таком как MeOH. После бромирования осуществляют декарбоксилирование с использованием подходящей кислоты, такой как ТФК, в растворителе, таком как толуол, с получением соединения (7).

Схема 2



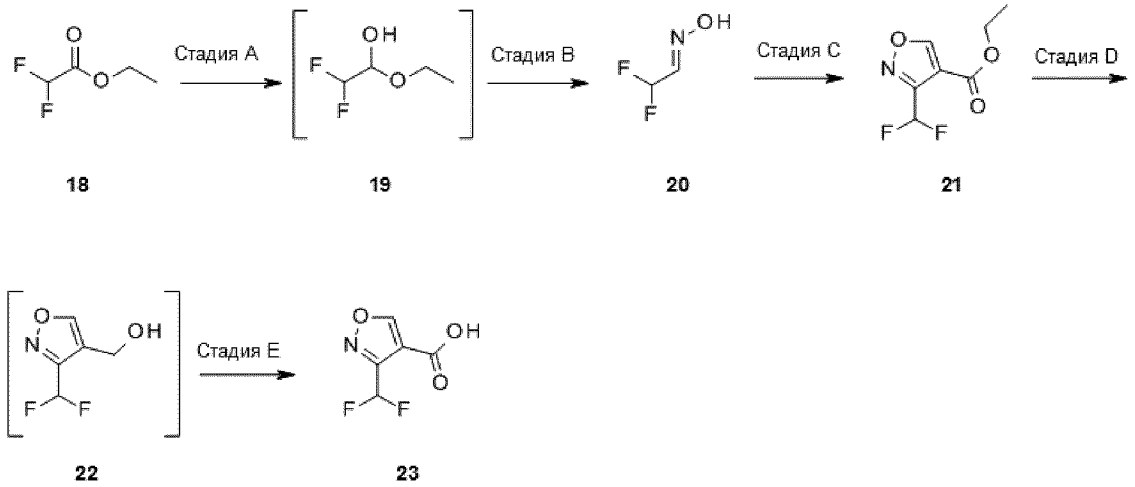
На схеме 2 на стадии A представлена реакция Дейкина-Веста, известная в данной области техники, которую проводят в отношении соединения (8) с получением соединения (9) с применением трифторуксусного ангидрида в пригодном растворителе, таком как ацетон, при температуре около 0 °C. На стадии B показан гидролиз соединения (9) водой при комнатной температуре с образованием соединения (10). Обработка соединения (10) амином, таким как (1S)-1-фенилэтанамин, в растворителе, таком как толуол, при 105 °C приводит к образованию соединения (11), как показано на стадии C. На стадии D может быть осуществлено асимметричное гидрирование соединения (11) с использованием соответствующего катализатора, такого как Rh-COD-[(S)-MaxPhos]-BF4, в пригодном растворителе, таком как *трет*-амиловый спирт, в атмосфере водорода с образованием соединения (12). Снятие защиты с соединения (12) с помощью HCl в пригодной системе растворителей, такой как диоксан и вода, при 95 °C с образованием соединения (13) показано на стадии E.

Схема 3



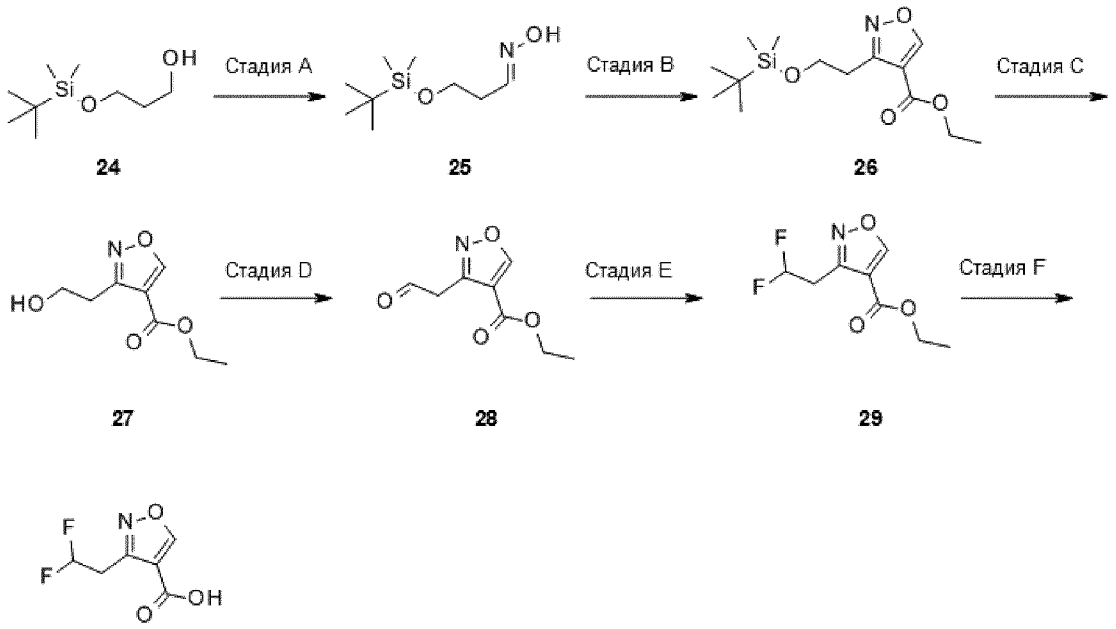
На схеме 3 на стадии A показано окисление и образование оксима соединения (14) в условиях, известных в данной области техники, с использованием пригодного окислительного агента, такого как периодинан Десс-Мартина или PCC, в растворителе, таком как ДХМ, с образованием промежуточного альдегида, который затем приводят во взаимодействие с гидрохлоридом гидроксиламина в пригодной системе основания/растворителя, такой как бикарбонат натрия и ДХМ или бикарбонат калия в воде и MeOH, с получением соединения (15). На стадии B показано превращение в одном реакторе, в ходе которого соединения (15) можно сначала обрабатывать пригодным галогенирующим агентом, таким как NBS или NCS, в пригодном растворителе, таком как ДХМ или хлороформ, с образованием галогенированного промежуточного соединения, которое можно затем обрабатывать этил-(E)-3-(диметиламино)проп-2-еноатом с использованием пригодного органического основания, такого как ТЭА, в пригодном растворителе, таком как ДХМ или хлороформ, с получением циклизованного соединения (16). На стадии C показан основный гидролиз сложного эфира в соединении (16) с использованием пригодного основания, такого как водный раствор NaOH, в пригодной комбинации растворителей, такой как ТГФ, MeOH и вода, с образованием соединения (17).

Схема 4



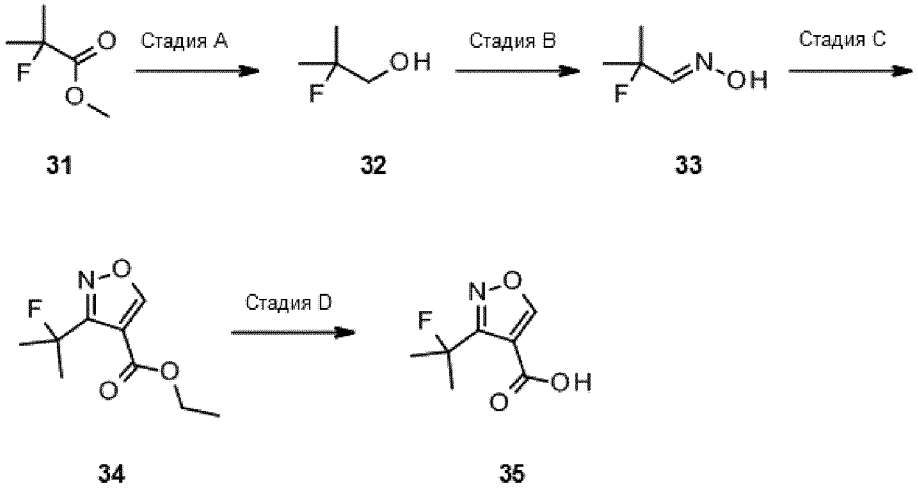
На схеме 4 на стадии A представлено частичное восстановление соединения (18) пригодным восстановительным агентом, таким как алюмогидрид лития, в растворителе, таком как диэтиловый эфир, при -78 °C с образованием соединения (19). На стадии B соединение (19) можно добавлять к гидрохлориду гидроксиламина и пригодному основанию, такому как бикарбонат натрия, в растворителе, таком как вода, при температуре около 0 °C с получением оксима, соединения (20). Превращение соединения (20) в соединение (21) на стадии C по существу аналогично превращению, показанному на схеме 3 на стадии B. Специалистам в данной области техники известны способы восстановления соединения (21) на стадии D с применением пригодного восстановительного агента, такого как гидрид диизобутилалюминия, в растворителе, таком как диэтиловый эфир, при температуре около 0 °C с образованием соединения (22). На стадии E показано окисление соединения (22) с использованием пригодного окислительного агента, такого как триоксид хрома с серной кислотой и водой, в пригодном растворителе, таком как ацетон, при температуре от 0 °C до комнатной температуры с образованием соединения (23).

Схема 5



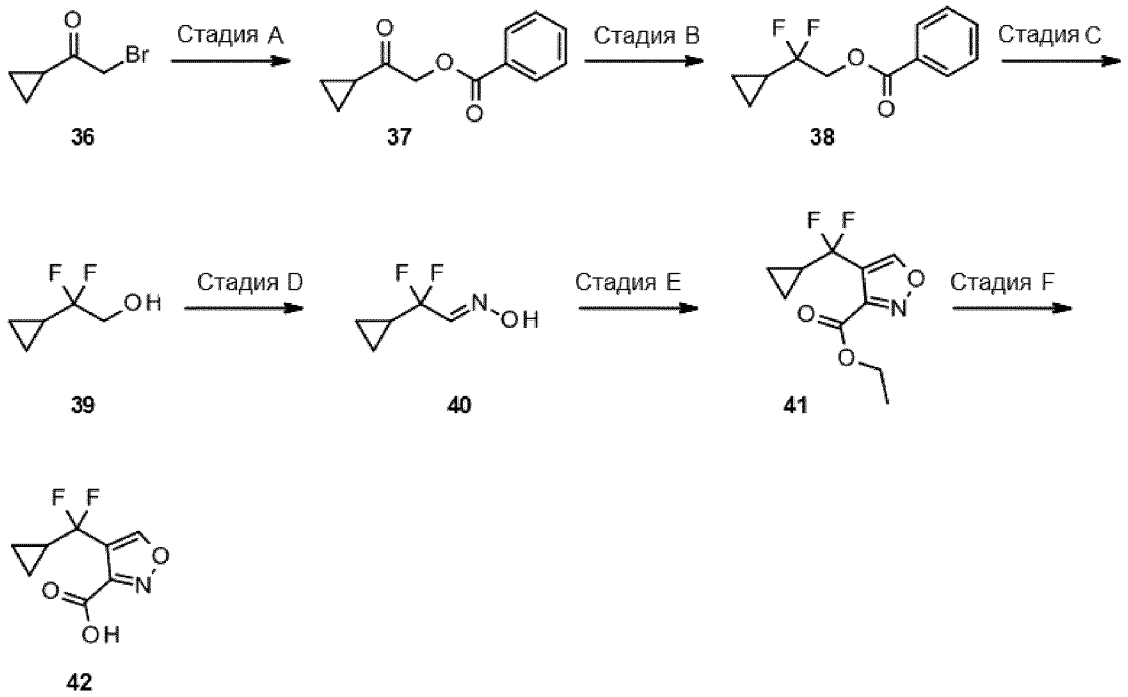
На схеме 5 на стадии A показано превращение соединения (24) в соединение (25) на стадии A, которое по существу аналогично превращению, показанному на схеме 3 на стадии A. Превращение соединения (25) в соединение (26) на стадии B по существу аналогично превращению, показанному на схеме 3 на стадии B. Специалистам в данной области техники известны способы снятия защиты с соединения (26) с получением соединения (27) с помощью пригодной кислоты, такой как HCl в MeOH, в пригодном растворителе, таком как EtOH, как показано на стадии C. На стадии D показано окисление соединения (27) с применением пригодного окислительного агента, такого как периодинан Десс-Мартина, в растворителе, таком как ДХМ, с образованием соединения (28). Фторирование соединения (28) показано на стадии E и может быть осуществлено с применением пригодного органического растворителя, такого как ДХМ, с пригодным фторирующим агентом, таким как DAST, при температуре около -25 °C с образованием соединения (29). Превращение соединения (29) в соединение (30) на стадии F по существу аналогично превращению, показанному на схеме 3 на стадии C.

Схема 6



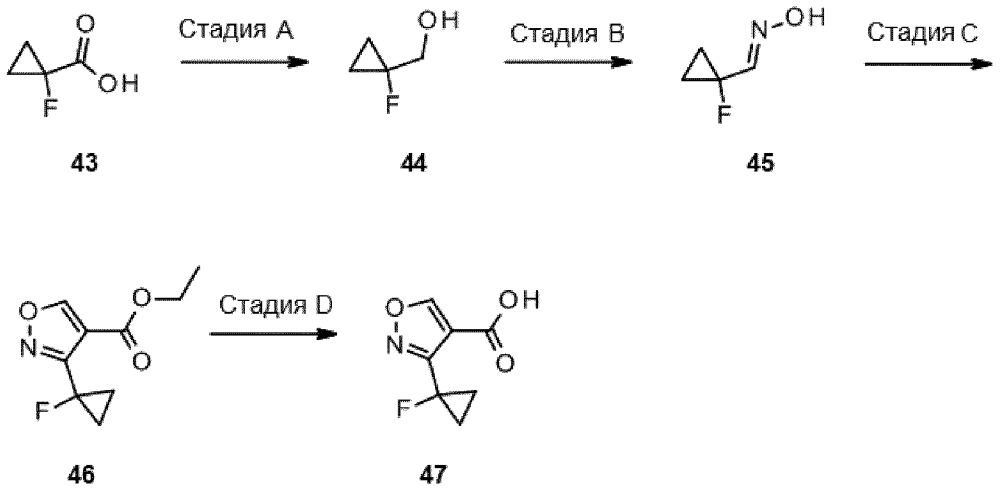
На схеме 6 на стадии A представлено восстановление соединения (31) пригодным восстановительным агентом, таким как алюмогидрид лития, в растворителе, таком как диэтиловый эфир, при 0 °C с образованием соединения (32). Превращение соединения (32) в соединение (33) на стадии B по существу аналогично превращению, показанному на схеме 3 на стадии A. Превращение соединения (33) в соединение (34) на стадии C по существу аналогично превращению, показанному на схеме 3 на стадии B. Превращение соединения (34) в соединение (35) на стадии F по существу аналогично превращению, показанному на схеме 3 на стадии C.

Схема 7



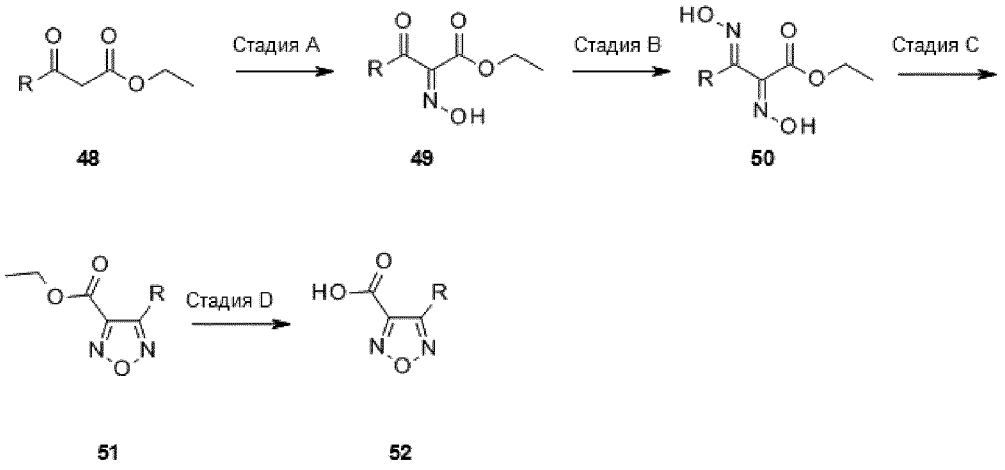
На схеме 7 на стадии A соединение (36) используют для алкилирования бензойной кислоты с применением пригодного основания, такого как карбонат калия, в пригодном растворителе, таком как ДМФА, с получением соединения (37). Фторирование соединения (37) с получением соединения (38) можно проводить с применением фторирующего агента, такого как DAST, в пригодном растворителе, таком как ДХЭ, как показано на стадии B. На стадии C показано снятие защиты с соединения (38) водным раствором основания, такого как NaOH, с образованием соединения (39). Превращение соединения (39) в соединение (40) на стадии D по существу аналогично превращению, показанному на схеме 3 на стадии A. Превращение соединения (40) в соединение (41) на стадии E по существу аналогично превращению, показанному на схеме 3 на стадии B. Превращение соединения (41) в соединение (42) на стадии F по существу аналогично превращению, показанному на схеме 3 на стадии C.

Схема 8



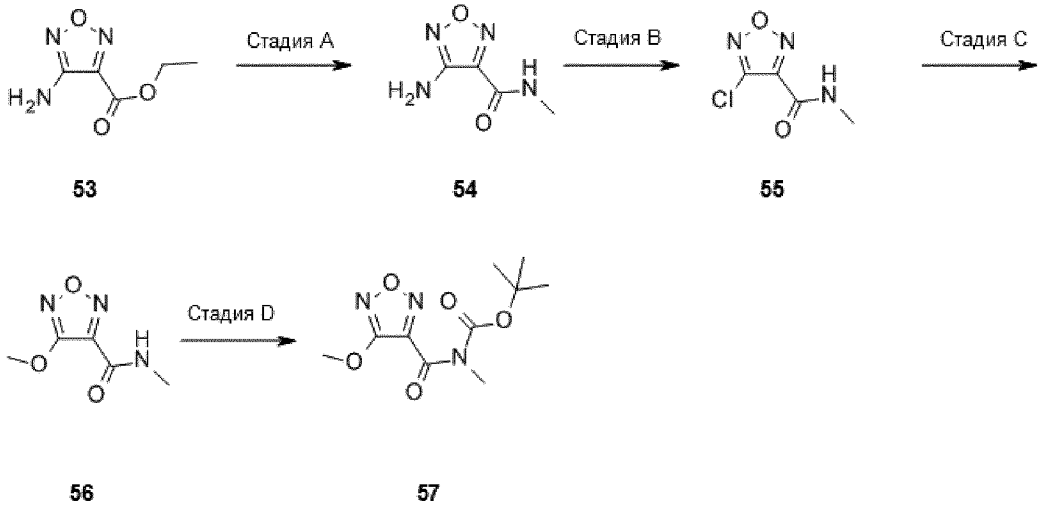
На схеме 8 на стадии A представлено восстановление соединения (43) пригодным восстановительным агентом, таким как алюмогидрид лития, в растворителе, таком как диэтиловый эфир, при 0 °C с образованием соединения (44). Превращение соединения (44) в соединение (45) на стадии B по существу аналогично превращению, показанному на схеме 3 на стадии A. Превращение соединения (45) в соединение (46) на стадии C по существу аналогично превращению, показанному на схеме 3 на стадии B. Превращение соединения (46) в соединение (47) на стадии D по существу аналогично превращению, показанному на схеме 3 на стадии C.

Схема 9



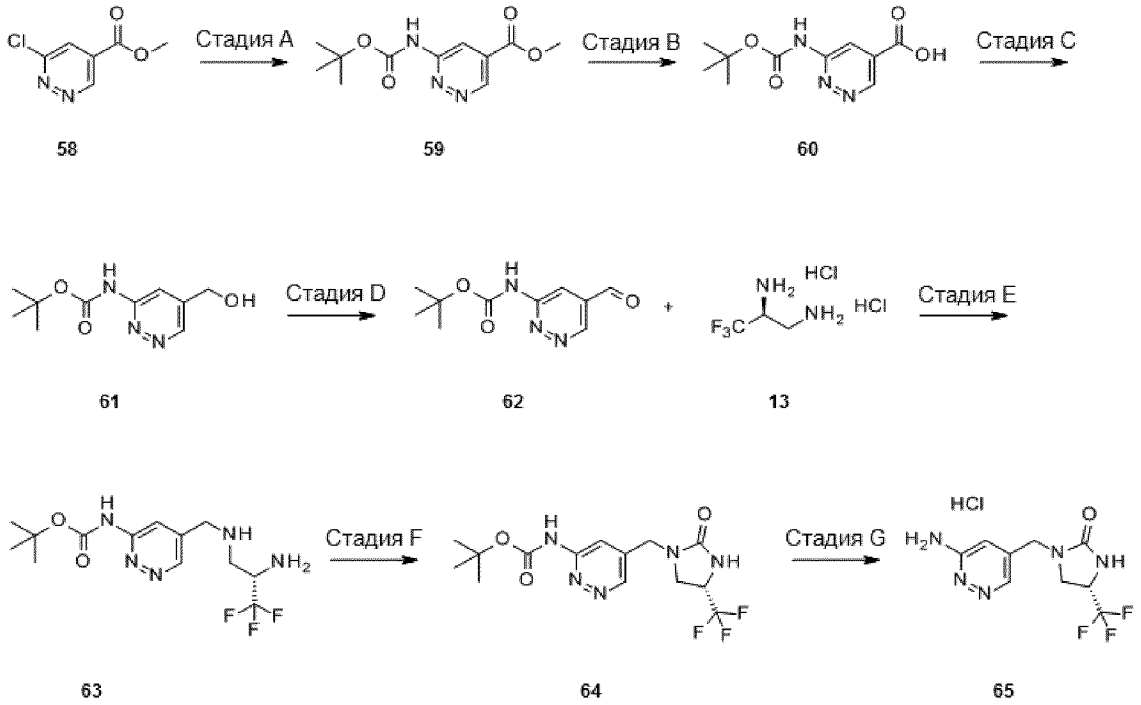
На схеме 9 на стадии A показана реакция соединения (48) с водным раствором нитрата натрия в пригодном растворителе, таком как уксусная кислота, с образованием соединения (49). На стадии B показана реакция соединения (49) и гидрохлорида гидроксиламина в пригодном растворителе, таком как EtOH, с использованием пригодного основания, такого как ацетат натрия, или пригодного раствора кислоты, такого как HCl в диоксане, при температуре около 50-80 °C, с образованием соединения (50). Циклизацию соединения (50) до соединения (51) можно осуществлять с помощью CDI в пригодном растворителе, таком как ТГФ, как показано на стадии C. Гидролиз соединения (51) можно проводить с использованием водного раствора основания, такого как гидроксид лития, в пригодной системе растворителей, такой как ТГФ и вода, с получением соединения (52), как показано на стадии D. Альтернативно, гидролиз соединения (51) до соединения (52) можно проводить с использованием водного раствора HCl при температуре около 100 °C в пригодной системе растворителей, такой как диоксан и вода.

Схема 10



На схеме 10 на стадии A показано образование амида из соединения (53) и пригодного раствора амина, такого как метиламин в EtOH, нагретого до кипения, с получением соединения (54). Добавление нитрита натрия к раствору соединения (54) и раствора хлорида лития в HCl в пригодной системе растворителей, такой как ацетонитрил и уксусная кислота, приводит к превращению аминогруппы в хлорид, находящийся в соединении (55), как показано на стадии B. На стадии C показано вытеснение хлора в соединении (55) метоксидом с использованием метоксида натрия в пригодном растворителе, таком как MeOH, с образованием соединения (56). Специалистам вданной области техники известны способы защиты соединения (56) с использованием ди-*трет*-бутилдикарбоната в пригодном растворителе, таком как ДХМ, в присутствии пригодного основания, такого как DMAP, с получением соединения (57), как показано на стадии D.

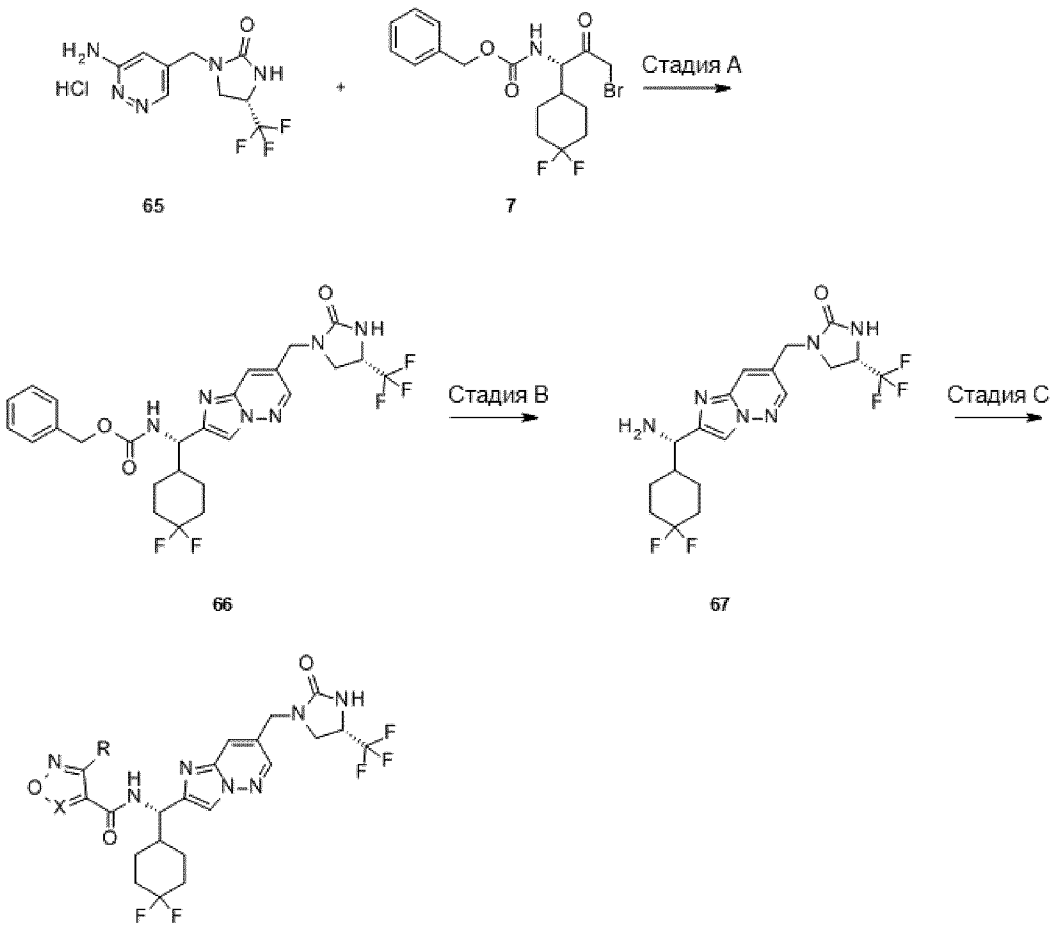
Схема 11



На схеме 11 на стадии A сочетание Бухвальда может быть осуществлено в условиях, известных в данной области техники, исходя из соединения (58) с амином, таким как *трет*-бутилкарбамат, с использованием пригодной комбинации катализатора и лиганда, такой как $Pd_2(dba)_3$ и DTBPF, и пригодного основания, такого как карбонат калия, в растворителе, таком как толуол, при температуре около 75 °C с образованием соединения (59). Стадия B иллюстрирует основный гидролиз сложного эфира в соединении (59) водным раствором NaOH в пригодном растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре с образованием соединения (60). Специалистам в данной области техники понятно, что превращение на стадии C демонстрирует восстановление карбоновой кислоты в соединении (60) посредством образования смешанного ангидрида с использованием пригодного хлорформиата, такого как этилхлорформиат, с последующим добавлением пригодного восстановительного агента, такого как боргидрид натрия, в растворителе, таком как MeOH, при температуре от -78 °C до 0 °C с образованием соединения (61). Окисление соединения (61) может быть осуществлено с использованием условий, известных в данной области техники, с применением пригодного окислительного агента, такого как периодинан Десс-Мартина, в растворителе, таком как ДХМ, с

получением соединения (62), как показано на стадии D. Восстановительное аминирование может быть осуществлено в условиях, известных в данной области техники, между соединением (62) и соединением (13), причем сначала получают имин в пригодном растворителе, таком как ДХМ, с использованием органического основания, такого как ТЭА, при нагревании при 40 °C. Полученный имин восстанавливают с получением соединения (63) посредством добавления пригодного восстановительного агента, такого как цианоборгидрид натрия, вместе с MeOH и уксусной кислотой при комнатной температуре, как показано на стадии E. Можно использовать CDI в пригодном растворителе, таком как ТГФ, для циклизации соединения (63) с получением соединения (64), как показано на стадии F. На стадии G с соединения (64) может быть снята защита в кислотных условиях, известных в данной области техники, например, с использованием 4 M HCl в 1,4-диоксане в растворителе, таком как метанол, при 50 °C с получением соединения (65).

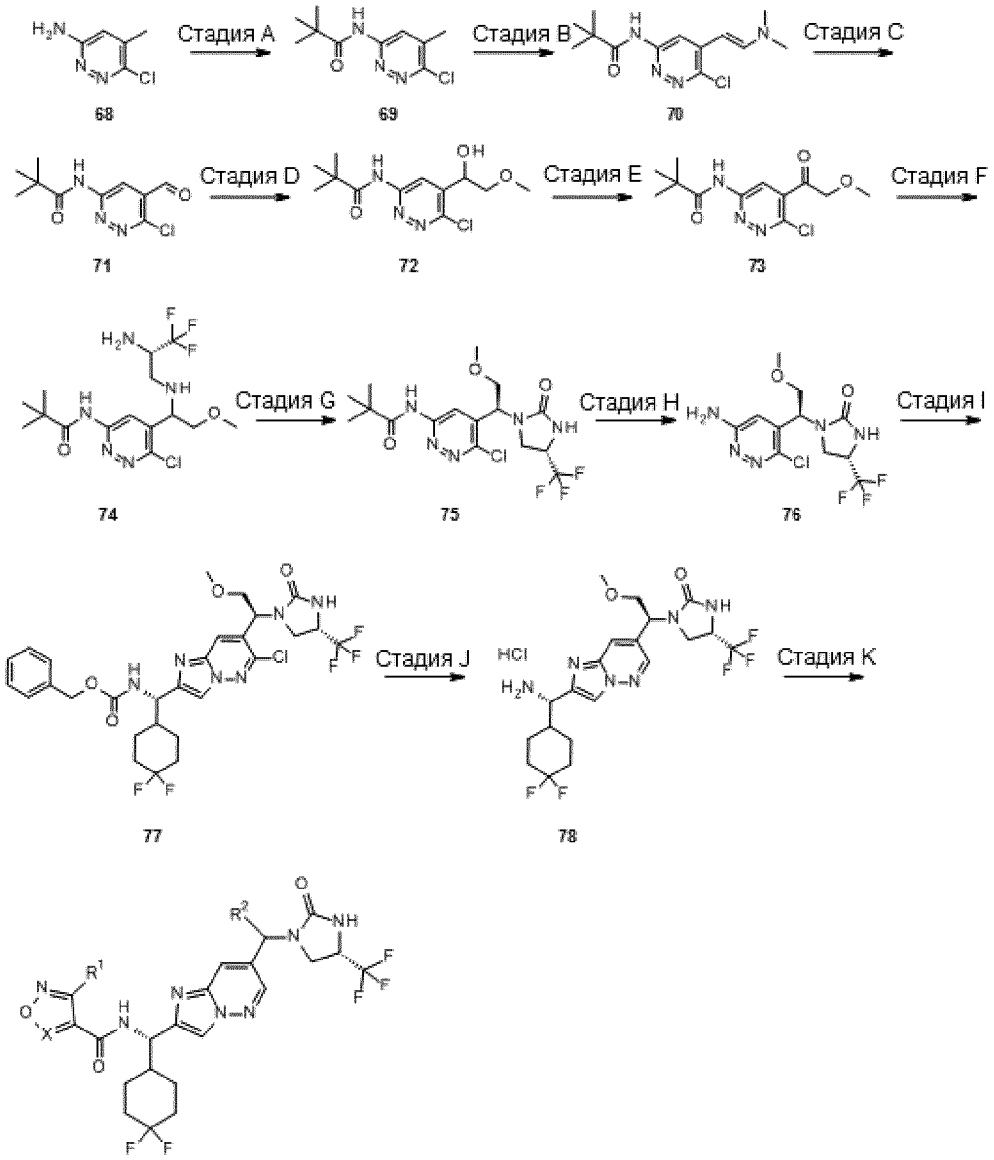
Схема 12



На схеме 12 на стадии A показано алкилирование соединения, такого как соединение (65) галогенкетоном, таким как соединение (7), и последующая циклизация до соединения (66) с использованием триметилбората и пригодного органического основания, такого как DIEA, в пригодном растворителе, таком как ТГФ, нагретом до 80 °C в закрытом реакторе. На стадии B показано снятие защиты с соединения (66) в условиях гидрирования, известных в данной области техники, с использованием катализатора, такого как 10% Pd/C, в пригодном растворителе, таком как EtOH, в атмосфере водорода с образованием соединения (67). На стадии C может быть осуществлено амидное сочетание соединения (67) и различных замещенных гетероциклических карбоновых кислот с использованием органического основания, такого как DIEA, и пригодного связующего агента, такого как HATU, в пригодном растворителе, таком как ТГФ или ДМФА, с

получением соединений формулы I. Специалистам в данной области техники понятно, что существует несколько пригодных способов образования амида, основанных на взаимодействии карбоновой кислоты и амина. Например, взаимодействие аминного соединения с соответствующей карбоновой кислотой в присутствии связующего реагента в присутствии или в отсутствие органического основания, такого как DIEA или ТЭА, может обеспечивать образование соединения со стадии 4. Связующие реагенты включают карбодиимиды, такие как DCC, DIC, EDCI или карбонилдиимидазол, такой как CDI. Для ускорения реакции также можно использовать добавки для амидного связывания, такие как HOBt и HOAt. Кроме того, вместо более традиционных связующих реагентов можно использовать урониевые или фосфониевые соли ненуклеофильных анионов, такие как HBTU, PyBOP и PyBrOP. Для ускорения реакции можно использовать добавку, такую как DMAP. Альтернативно, соединение (67) можно ацилировать с использованием соответствующего хлорангидрида кислоты в присутствии основания, такого как ТЭА или пиридин, с получением соединений формулы I. Соединения формулы I также могут быть получены трансамидированием между соединением (67) и активированным гетероциклическим амидом в соответствующем растворителе, таком как ацетонитрил.

Схема 13

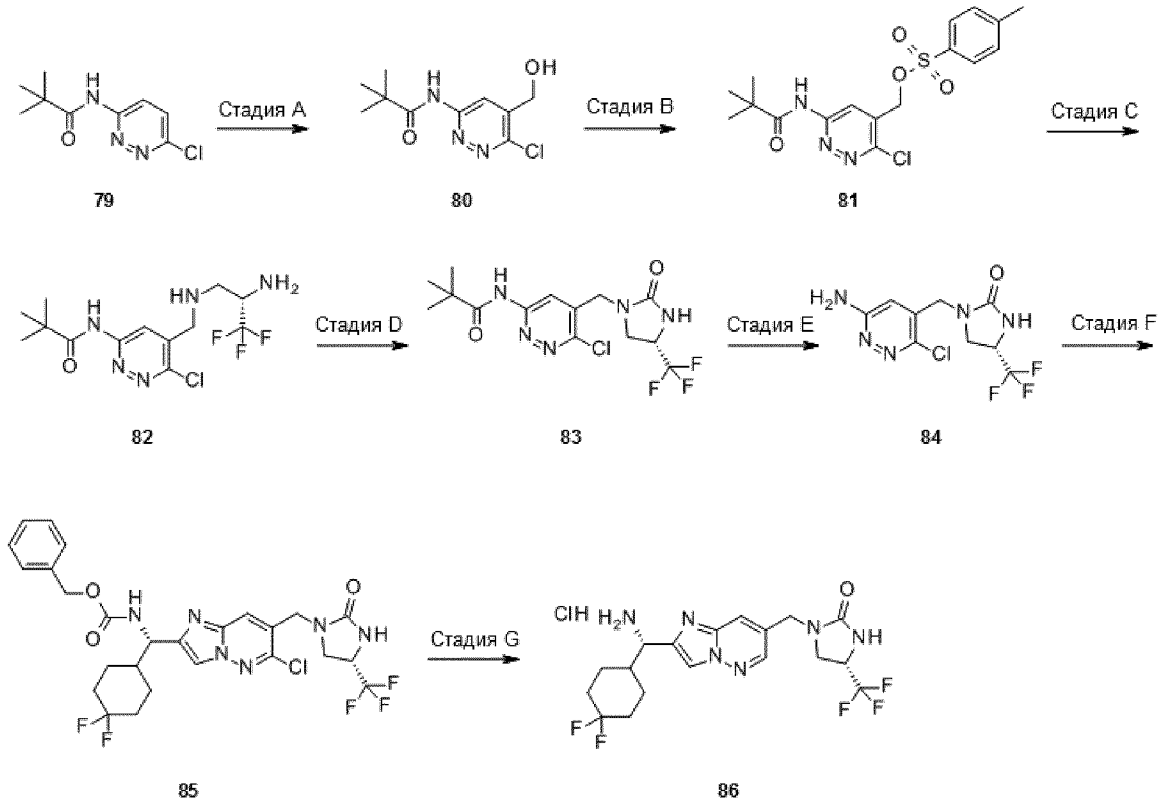


Формула II

На схеме 13 на стадии A показано ацилирование соединения (68) пивалоилхлоридом с использованием пригодного основания, такого как пиридин, в пригодном растворителе, таком как 1-метил-2-пирролидинон, с получением соединения (69). На стадии B показано взаимодействие соединения (69) с 1,1-диэтокси-N,N-диметилметанамином в пригодном растворителе, таком как ДМФА, при 120 °C с образованием енаминного соединения (70). На стадии C показано превращение енамина в альдегид посредством обработки соединения (70) периодатом натрия в пригодной системе

растворителей, такой как ТГФ и вода, с образованием соединения (71). Специалистам в данной области техники известно присоединение подходящего реагента Гриньяра к соединению (71) с образованием соединения (72), как показано на стадии D. Превращение соединения (72) к соединению (73) на стадии E по существу аналогично превращению, показанному на схеме 11 на стадии D. Превращение соединения (73) в соединение (74) на стадии F по существу аналогично превращению, показанному на схеме 11 на стадии E. Превращение соединения (74) в соединение (75) на стадии G по существу аналогично превращению, показанному на схеме 11 на стадии F. На стадии H показано снятие защиты с соединения (75) в кислотных условиях с применением соответствующей кислоты, такой как HCl, в растворителе, таком как MeOH, с образованием соединения (76). На стадии I показано алкилирование соединения (76) соединением (13) и последующая циклизация с использованием пригодного основания, такого как бикарбонат натрия, в соответствующем растворителе, таком как ТГФ, при 70 °C с образованием соединения (77). Снятие защиты с соединения (77) с образованием соединения (78) на стадии J по существу аналогично реакции, показанной на схеме 12 на стадии B, при этом на стадии J показана также потеря кольцевого хлора в данных условиях. Превращение, показанное на стадии K, может быть осуществлено посредством амидного связывания соединения (78) и соответствующей карбоновой кислоты с использованием пропилфосфонового ангидрида с соответствующим основанием, таким как ТЭА, в растворителе, таком как EtOAc, с получением соединений формулы II. Альтернативно, соединения формулы II могут быть получены посредством взаимодействия свободного основания соединения (78) с соответствующим сложным эфиром с использованием пригодного основания, такого как DMAP, в растворителе, таком как MeOH, при нагревании при 70 °C. Специалистам в данной области техники понятно, что существует несколько пригодных способов образования амида, основанных на взаимодействии карбоновой кислоты и амина, как показано на схеме 12 на стадии C.

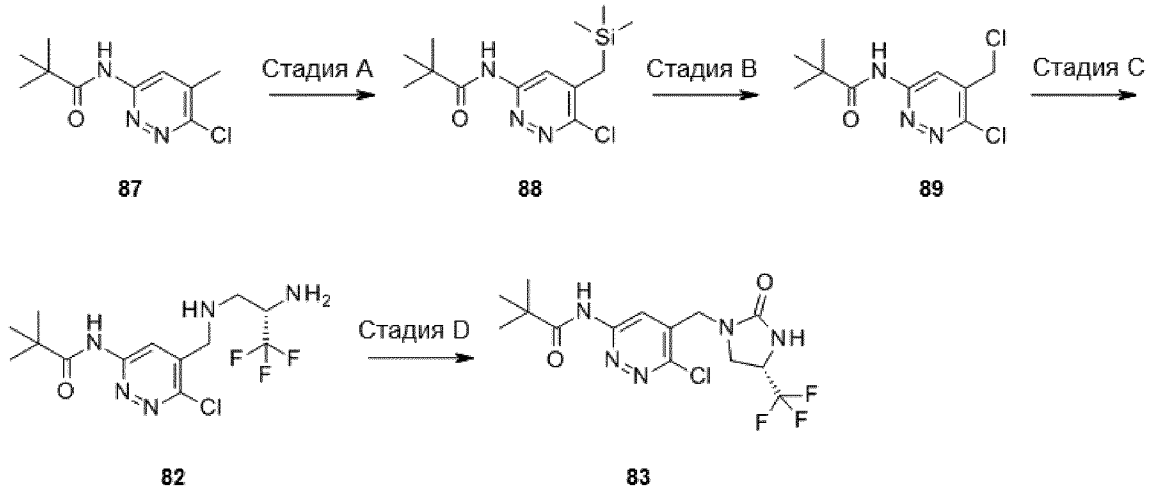
Схема 14



На схеме 14 на стадии A показано гидроксиметилирование Миниски соединения (79) с использованием метанола и персульфата аммония с образованием соединения (80). На стадии B показано тозилирование соединения (80) с использованием п-толуолсульфонового ангидрида и пригодных оснований, таких как ТЭА и DMAP, в пригодном растворителе, таком как ацетонитрил, с образованием соединения (81). На стадии C показано вытеснение тозилата в соединении (81) (2S)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диамином с использованием соответствующего основания, такого как K_3PO_4, в соответствующем растворителе, таком как ДМСО, с образованием соединения (82). Циклизация соединения (82) с помощью CDI в растворителе, таком как ДМСО, с образованием соединения (83) показана на стадии D. Специалистам в данной области техники известно снятие защиты с соединения (83) в кислотных условиях, показанное на стадии E, с использованием соответствующей кислоты, такой как концентрированная HCl, в растворителе, таком как MeOH, с образованием соединения (84). Превращение соединения (84) в соединение (85) на стадии F по существу аналогично превращению,

показанному на схеме 13 на стадии I. Превращение соединения (85) в соединение (86) на стадии G по существу аналогично превращению, показанному на схеме 13 на стадии J.

Схема 15



На схеме 15 на стадии A показано триметилсилилирование соединения (87) с использованием соответствующего основания, такого как н-бутиллитий, в пригодной системе растворителей, такой как ТГФ и гексан, с последующим добавлением хлортриметилсилана с образованием соединения (88). На стадии B показано хлорирование соединения (88) соответствующим реагентом, таким как NCS, в растворителе, таком как ДМФА, с образованием соединения (89). На стадии C показано вытеснение хлоралкила в соединении (89) (2S)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диамином с использованием йодида натрия и соответствующего основания, такого как DIEA, в соответствующем растворителе, таком как ацетонитрил, с образованием соединения (82). Превращение соединения (82) в соединение (83) на стадии D по существу аналогично превращению, показанному на схеме 11 на стадии F.

Подготовительный синтез 1

Метил-2-(бензилоксикарбониламино)-2-(4,4-дифторциклогексилиден)ацетат

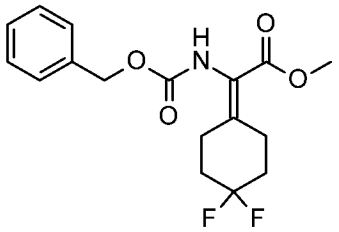


Схема 1, стадия A: Следующую реакцию повторяли пять раз: Метил-2-(бензилоксикарбониламино)-2-диметоксифосфорилацетат (882 г, 2,66 моль) добавляли в колбу, содержащую NMP (1,7 л), при 15 °C. По каплям добавляли DBU (367 г, 2,41 моль) при перемешивании, поддерживая температуру около 15 °C, затем выдерживали при той же температуре в течение 30 минут. 4,4-Дифторциклогексанон (340 г, 2,53 ммоль) растворяли в NMP (680 мл) и тонкой струйкой добавляли раствор енолята, поддерживая температуру ниже 20 °C. Раствор перемешивали при 10-20 °C в течение 12 часов. Неочищенные реакционные смеси, полученные в пяти реакциях, объединяли, добавляли в воду (18 л) при 10-15 °C и фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (15 л) и сушили с получением белого твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяли в 1,4-диоксане (8 л) при 15-20 °C и добавляли воду (8 л). Полученную суспензию фильтровали, промывали петролейным эфиром (15 л) и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,90 кг, 90%). ЭР/МС (m/z): 340 (M+H).

Подготовительный синтез 2

2-(Бензилоксикарбониламино)-2-(4,4-дифторциклогексилиден)уксусная кислота

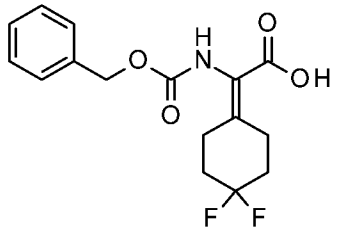


Схема 1, стадия B: Следующую реакцию повторяли пять раз: Метил-2-(бензилоксикарбониламино)-2-(4,4-дифторциклогексилиден)ацетат (500 г, 1,47 моль) добавляли в колбу, содержащую ТГФ (1,5 л) при 15 °C, в атмосфере азота и перемешивали до растворения. По каплям добавляли 1,5 M водный раствор NaOH (1,47 л), поддерживая

температуру реакционной смеси ниже 18 °C. По окончании добавления реакционную смесь нагревали до 25 °C при перемешивании в течение 12 часов. Пять неочищенных реакционных смесей объединяли и концентрировали в вакууме для удаления большей части ТГФ. Полученный раствор промывали МТБЭ (1 × 5 л, 1 × 2,5 л). Водную фазу доводили до pH ~1 с помощью 5 н. H_2SO_4 и перемешивали при 15 °C в течение 10 минут. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (1 × 5 л, 1 × 3 л, 1 × 2 л). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 × 4 л, 1 × 2 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в петролейном эфире (8 л), фильтровали и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,0 кг, 84%). ^{19}F ЯМР (ДМСО-*d*6), δ 95,67.

Подготовительный синтез 3

(2S)-2-(Бензилоксикарбониламино)-2-(4,4-дифторциклогексил)уксусная кислота

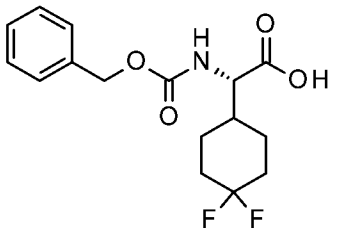


Схема 1, стадия C: Следующую реакцию повторяли два раза: 2-(Бензилоксикарбониламино)-2-(4,4-дифторциклогексилиден)уксусную кислоту (350 г, 1,08 моль) помещали в автоклав объемом 5 л, содержащий MeOH (1,4 л) при 15-20 °C и насыщали раствор азотом в течение 1 часа. В перчаточном боксе в реакционную смесь добавляли Rh-COD-[(S)-MaxPhos]-BF4 (6,8 г, 10,76 ммоль) и затем смесь три раза продували водородом. Реакционную смесь перемешивали при 30 °C в атмосфере водорода (100 фунт/кв.дюйм) в течение 22 часов. Неочищенные реакционные смеси объединяли и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в воде (6 л) и по каплям добавляли 2 н. NaOH до достижения pH ~13 и получения однородной смеси. Раствор промывали МТБЭ (1 × 3 л, 1 × 2 л). pH водного раствора доводили до ~1 с помощью 5 н. HCl и перемешивали в течение 10 минут при 15

°C. Раствор экстрагировали EtOAc (1 × 4 л, 1 × 3 л, 1 × 2 л). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 × 2 л, 1 × 1 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения с примесью родия в виде белого твердого вещества (630 г, 90%). Полученный получистый материал объединяли с дополнительным количеством соединения, полученного в отдельно проведенных аналогичных реакциях, для дальнейшей очистки.

Следующую реакцию повторяли четыре раза: (2S)-2-(Бензилоксикарбониламино)-2-(4,4-дифторциклогексил)уксусную кислоту (266 г, 813 ммоль) добавляли в EtOAc (2,66 л), затем добавляли диоксид кремния, функционализированный мультиразветвленным алкилполимеркапталем и пропилполисульфидом (62,5 г), при 15-20 °C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 25 °C в течение 15 часов в атмосфере азота. Реакционные смеси объединяли, фильтровали через диатомовую землю и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1040 г, 97%, э.и. 98%) с примесью 871 м.д. родия. ЭР/МС (m/z): 350 (M+Na). Метод хиральной СЖХ для определения э.и.: Chiralpak AD-3, 3 мкм, внутр. диам. 0,46 см x длина 15 см, подвижная фаза A = CO_2, подвижная фаза B = 2-пропанол, градиентное элюирование 10-40% B в A за 6 минут при 2,5 мл/мин., длина волны обнаружения 220 нм. Основной энантиомер элюировали при 2,59 мин., второстепенный энантиомер элюировали при 2,97 мин.: э.и. 98%. Количественное обнаружение родия посредством растворения 100 мг образца в 5 мл концентрированной азотной кислоты. Раствор разбавляли в 1000 раз и анализировали с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС): 871 м.д. родия.

<u>Подготовительный синтез 4</u>

трет-Бутил-(4S)-4-(бензилоксикарбониламино)-4-(4,4-дифторциклогексил)-3-оксобутаноат

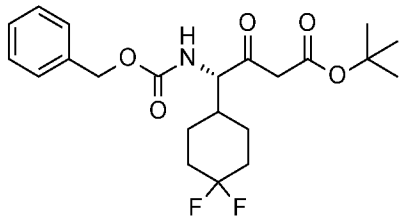


Схема 1, стадия D: В круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли (2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-2-(4,4-дифторциклогексил)уксусную кислоту (15 г, 48 ммоль), ТГФ (400 мл) и CDI (7,8 г, 48 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем охлаждали до -78 °C. В отдельную круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли ТГФ (150 мл) и DIEA (29 мл, 206 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития в гексанах (82 мл, 210 ммоль). Через 10 минут раствор охлаждали до -78 °C и по каплям добавляли *трет*-бутилацетат (27,8 мл, 206 ммоль). Еще через час к полученному выше раствору через канюлю добавляли раствор енолята. Через 1 час реакцию гасили при -78 °C, добавляя 300 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Реакционную смесь снимали с холодной бани, разбавляли 1 л воды и уменьшали объем растворителя на 300-400 мл при пониженном давлении. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли и промывали 1 н. HCl (2 × 100 мл), водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя гексаном и EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (19,5 г, 95%). ЭР/МС (m/z): 424 (M-H).

<u>Подготовительный синтез 5</u>

Бензил-N-[(1S)-3-бром-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-оксопропил]карбамат

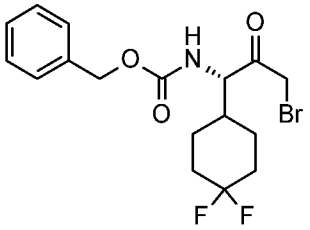


Схема 1, стадия E: К раствору *трет*-бутил-(4S)-4-(бензилоксикарбониламино)-4-(4,4-дифторциклогексил)-3-оксобутаноата (19,5 г, 45,8 ммоль) и 2,6-диметилпиридина (0,4 мл, 3,44 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли NBS (8,0 г, 44,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа и хранили при -20 °C еще 24 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (600 мл), затем промывали 50% раствором насыщенного раствора хлорида натрия в воде (3 × 100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 100 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного бромида, который затем растворяли в толуоле (230 мл). К раствору добавляли ТФК (25 мл) и затем нагревали до 80 °C. Через 2 часа при 80 °C убирали нагрев и удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя толуолом и EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (10,3 г, 56%). ЭР/МС m/z ($^{79}Br/^{81}Br$) 404/406 $[M+H]^+$, $[\alpha]_D^{20}$ = +22,5 ° (C=1,0, CH_2Cl_2).

<u>Подготовительный синтез 6</u>

2-Фенил-4-(2,2,2-трифторацетил)-4H-оксазол-5-он

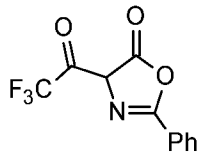


Схема 2, стадия A: 2-Бензамидоуксусную кислоту (200 г, 1,116 моль) и ацетон (1 л) добавляли в реактор объемом 4 л, оснащенный рубашкой, с получением суспензии. Реактор охлаждали до 3 °C и добавляли трифторуксусный ангидрид (500 мл, 3,56 моль), первые 25 мл по каплям, затем тонкой струйкой, убеждаясь, что температура реакции не превышает 5 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 0 °C в течение 23 часов. Реакцию гасили при 0 °C, медленно добавляя воду (2 л), первые 150 мл добавляли за 30 минут, а остальное еще за 40 минут. Смесь перемешивали в течение 10 минут, фильтровали, промывали водой (1 л) и помещали в атмосферу азота под давлением на 20 часов с получением указанного в заголовке соединения в виде пурпурного твердого вещества (287 г, 88%). ЭР/МС (m/z): 258 (M+H).

Подготовительный синтез 7

N-(3,3,3-Трифтор-2,2-дигидроксипропил)бензамид

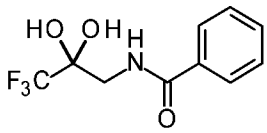


Схема 2, стадия B: 2-Фенил-4-(2,2,2-трифторацетил)-4H-оксазол-5-он (252 г, 980 ммоль) добавляли в колбу объемом 4 л, оснащенную верхнеприводной мешалкой, и суспендировали в ТГФ (1,6 л). В течение 15 минут добавляли воду, поддерживая температуру реакции ниже 28 °C, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли воду (0,5 л) и доводили pH до 7,5 с помощью 5 н. NaOH. Добавляли МТБЭ (500 мл), насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (0,5 л) и насыщенный водный раствор хлорида натрия (200 мл) и отделяли органический слой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат частично концентрировали в вакууме до начала образования твердого осадка. Добавляли гептаны (0,8 л), затем концентрировали в вакууме до остаточного объема раствора 500 мл. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали гептанами (300 мл) и помещали в атмосферу азота под давлением на 1 час с получением указанного в заголовке соединения в виде желто-оранжевого твердого вещества (203,7 г, 83%). ЭР/МС (m/z): 250 (M+H).

Подготовительный синтез 8

N-[(Z)-3,3,3-Трифтор-2-[[(1S)-1-фенилэтил]амино]проп-1-енил]бензамид

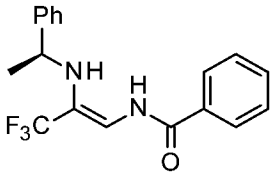


Схема 2, стадия C: N-(3,3,3-Трифтор-2,2-дигидроксипропил)бензамид (203 г, 814,6 ммоль) в атмосфере азота добавляли в колбу объемом 4 л, оснащенную насадкой Дина-Старка, при перемешивании с помощью верхнеприводной мешалки. Добавляли толуол (2 л) с получением суспензии, затем добавляли (1S)-фенилэтанамин (120 мл, 930 ммоль).

Реакционную смесь нагревали до 105 °C при перемешивании в течение 7,5 часа, затем охлаждали до 22 °C в течение 16 часов. По истечении указанного времени реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле [предварительно промытом 20% МТБЭ в гептанах (1 л)], элюируя 20% МТБЭ в гептанах (6 л). Элюент концентрировали с получением неочищенного продукта (204 г), который затем растворяли в EtOH (1 л), затем по каплям добавляли воду (410 мл) до получения мутного раствора. Добавляли затравочные кристаллы (200 мг), затем по каплям добавляли воду (290 мл). Полученный мутный раствор охлаждали до 10 °C, по каплям добавляли воду (50 мл) и затем охлаждали раствор до 5 °C в течение 10 минут для дополнительной кристаллизации продукта. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали 10% смесью EtOH в воде (500 мл), затем водой (50 мл). Твердое вещество сушили в течение ночи под избыточным давлением азота с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (172 г, 63%). ЭР/МС (m/z): 335 (M+H).

Подготовительный синтез 9

N-[(2S)-3,3,3-Трифтор-2-[[(1S)-1-фенилэтил]амино]пропил]бензамид

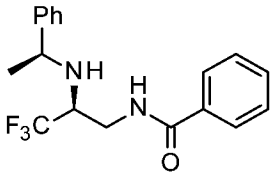


Схема 2, стадия D: Следующую реакцию повторяли четыре раза: N-[(Z)-3,3,3-Трифтор-2-[[(1S)-1-фенилэтил]амино]проп-1-енил]бензамид (43 г, 128,6 ммоль), Rh-COD-[(R)-MaxPhos]-BF4 (700-2000 мг, 1,25-3,57 ммоль) и *трет*-амиловый спирт (400 мл) добавляли в автоклав с верхнеприводной мешалкой объемом 600 мл в перчаточном боксе. Затем реакционную емкость закрывали и вынимали из перчаточного бокса. Реактор три раза заполняли водородом (150 фунт/кв.дюйм) и сбрасывали давление, затем наполняли водородом (150 фунт/кв.дюйм) и перемешивали при 20-30 °C в течение 20-31 часа. Реактор ставили в перчаточный бокс, сбрасывали давление и добавляли дополнительное количество Rh-COD-[(R)-MaxPhos]-BF4 (0-1000 мг, 0-1,78 ммоль). Реактор закрывали, вынимали из перчаточного бокса, три раза наполняли водородом (150 фунт./кв.дюйм) и сбрасывали давление. Реактор снова наполняли водородом (150 фунт/кв.дюйм) и

перемешивали при 30 °C в течение 0-43 часов. Реакционную емкость открывали и переносили неочищенную реакционную смесь в колбу, промывая MeOH (100 мл). Неочищенные реакционные смеси объединяли и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали на силикагеле, элюируя 35% EtOAc в гептанах (6 л), с получением получистого материала (соотношение диастереомеров, по данным ^{1}H ЯМР, 94,5%5,5). Полученный материал растворяли в гептанах (1,5 л), нагревали до 80 °C в течение 20 минут, затем охлаждали до 22 °C в течение одного часа. Полученное твердое вещество фильтровали с получением 144 г соединения. Фильтрат объединяли с неочищенными фракциями, содержащими продукт, полученными из колонки, и концентрировали в вакууме с получением 25 г неочищенного продукта. Все партии продукта объединяли, суспендировали в гептане (1,5 л) и нагревали до 80 °C в течение 2 часов. Нагревание продолжали при 80 °C в течение 30 минут, затем медленно, в течение 14 часов охлаждали до 25 °C со скоростью 4 °C/час. Полученную суспензию фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (133 г, 77%) в виде смеси диастереомеров с соотношением 98:2, по данным ^{19}F ЯМР. ЭР/МС (m/z): 337 (M+H). ^{19}F ЯМР (ДМСО-*d*6) δ 73,1 (основной диастереомер), 73,6 (второстепенный диастереомер).

Подготовительный синтез 10

(2S)-3,3,3-Трифторпропан-1,2-диамина дигидрохлорид

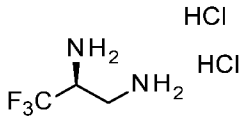


Схема 2, стадия E: N-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-[[(1S)-1-фенилэтил]амино]пропил]бензамид (110 г, 327 ммоль), 1,4-диоксан (200 мл) и воду (500 мл) добавляли в колбу объемом 2 л. Медленно добавляли концентрированную HCl (12 M, 250 мл) и нагревали реакционную смесь до 95 °C в течение 72 часов. По истечении указанного времени реакционную смесь охлаждали до 22 °C и промывали толуолом (2 × 400 мл). Водный раствор перегоняли азеотропной перегонкой с н-бутиловым спиртом (3 × 600 мл) на ротационном испарителе. Оставшийся прозрачный желтый маточный раствор, содержащий кристаллическое твердое вещество, разбавляли IPA (750 мл) и охлаждали при 10 °C в течение ночи. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали IPA

(400 мл) и сушили в вакуумной печи при 50 °C в течение одного часа с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (63,5 г, 96,6%). ЭР/МС (m/z): 129 (M+H-2HCl).

Подготовительный синтез 11

(1E)-2,2-Дифторпропаналь-оксим

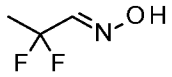


Схема 3, стадия A: Периодинан Десс-Мартина (11,6 г, 27,3 ммоль) добавляли к 2,2-дифторпропан-1-олу (2,5 г, 26,0 ммоль) в ДХМ (130 мл) и энергично перемешивали при 22 °C в течение 30 минут. Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (5,42 г, 78,1 ммоль) и бикарбонат натрия (10,9 г, 130 ммоль) и энергично перемешивали реакционную смесь при 22 °C в течение 2,5 часа. Реакционную смесь гасили раствором тиосульфата натрия (12 г, 76 ммоль) в воде (50 мл) и энергично перемешивали в течение 5 минут. Затем реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3 × 30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества (3,30 г, 77%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,57 (с, 1H), 7,55 (т, 1H, J = 4,1 Гц), 1,82 (т, 3H, J = 18,5 Гц).

Подготовительный синтез 12

Этил-3-(1,1-дифторэтил)изоксазол-4-карбоксилат

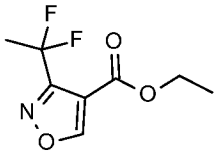


Схема 3, стадия B: (1E)-2,2-Дифторпропаналь-оксим (3,3 г, 67% мас., 20,0 ммоль) растворяли в хлороформе (40 мл). Раствор охлаждали до 0 °C и добавляли NBS (3,55 г, 20,0 ммоль), и оставляли раствор нагреваться до 22 °C на 15 часов. Затем к реакционной смеси добавляли этил-(E)-3-(диметиламино)проп-2-еноат (3,27 мл, 22 ммоль), затем по

каплям добавляли ТЭА (4,18 мл, 30 ммоль) при 22 °C. Реакционную смесь перемешивали при 22 °C в течение пяти часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексанами и EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (2,21 г, 45%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,99 (с, 1H), 4,38 (к, 2 H, *J*= 7,1 Гц), 2,17 (т, 3H, *J*= 18,9 Гц), 1,39 (т, 3H, *J*= 7,1 Гц).

Подготовительный синтез 13

Этил-3-(фторметил)изоксазол-4-карбоксилат

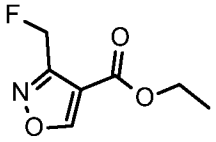


Схема 3, стадии A-B: Периодинан Десс-Мартина (11,0 г, 25,9 ммоль) добавляли к раствору 2-фторэтанола (1,5 г, 23 ммоль) в ДХМ (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого добавляли бикарбонат натрия (12,2 г, 145 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (4,7 г, 68 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Полученный раствор фильтровали через диатомовую землю, промывая ее приблизительно 20 мл ДХМ. Полученный раствор использовали как есть, предполагая 100% превращение в промежуточный оксим.

К полученной смеси добавляли 4 капли пиридина, затем NCS (2,9 г, 22 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре, затем нагревали при 40 °C еще 75 минут. Реакционную смесь снова охлаждали до комнатной температуры, затем обрабатывали этил-3-(диметиламино)проп-2-еноатом (5,0 мл, 34 ммоль), затем одной порцией ТЭА (5,0 мл, 36 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 45 минут, затем концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя МТБЭ и гексанами, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного летучего маслянистого вещества (694 мг, выход 17%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,95 (с, 1H), 5,70 (д, 2H, *J*= 46 Гц), 4,38 (к, 2H, *J*= 7,1 Гц), 1,39 (т, 3H, *J*= 7,1 Гц).

Подготовительный синтез 14

3-(1,1-Дифторэтил)изоксазол-4-карбоновая кислота

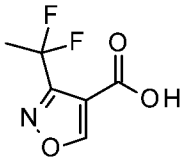


Схема 3, стадия C: Этил-3-(1,1-дифторэтил)изоксазол-4-карбоксилат (1,00 г, 4,09 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл) и затем охлаждали до 0 °C. Добавляли 5 н. водный раствор NaOH (1,3 мл, 6,55 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и промывали EtOAc. Водный слой подкисляли 5 н. водным раствором HCl (1,3 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бесцветного маслянистого вещества. Маслянистое вещество суспендировали в воде (5 мл) и обрабатывали ультразвуком с получением густого белого осадка, суспендированного в воде. Полученную суспензию замораживали, затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (427 мг, 59%). ЭР/МС (m/z) = 176 (M-H).

Подготовительный синтез 15

3-(Фторметил)изоксазол-4-карбоновая кислота

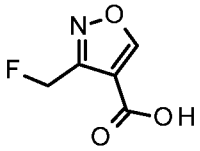


Схема 3, стадия C: Раствор этил-3-(фторметил)изоксазол-4-карбоксилата (694 мг, 4,0 ммоль) в MeOH (4 мл), ТГФ (4 мл) и воде (3 мл) охлаждали на ледяной бане. Затем смесь обрабатывали 5 M водным раствором NaOH (0,96 мл, 4,8 ммоль). Через 10 минут реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 30 минут, затем подкисляли, добавляя 1,2 мл 5 M водного раствора HCl. Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (506 мг, выход 87%). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 13,39 (шс, 1H), 9,62 (с, 1H), 5,60 (д, 2H, J = 46 Гц).

Подготовительный синтез 16

2,2-Дифторацетальдегид-оксим

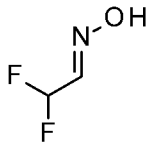


Схема 4, стадии A и B: В высушенную в печи колбу объемом 1 л добавляли этил-2,2-дифторацетат (25,4 мл, 242 ммоль) и диэтиловый эфир (40 мл), и охлаждали смесь до -78 °C. К полученной смеси через капельную воронку по каплям добавляли алюмогидрид лития (1 M раствор в ТГФ, 61,0 мл, 61,0 ммоль) в течение 25 минут. Капельную воронку дополнительно промывали диэтиловым эфиром (5 мл), который добавляли по каплям. Через 2 часа и 45 минут реакцию гасили, медленно добавляя EtOH (6 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 20 минут. Затем полученную смесь выливали в смесь концентрированной серной кислоты (15 мл) и дробленого льда (200 мл). После перемешивания в течение 5 минут смесь разбавляли диэтиловым эфиром (150 мл), выливали в делительную воронку и разделяли слои. Водный слой еще раз экстрагировали диэтиловым эфиром (200 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного 1-этокси-2,2-дифторэтанола в объеме 45 мл, предполагая количественный выход.

В отдельной круглодонной колбе объемом 500 мл растворяли гидрохлорид гидроксиламина (19,32 г, 278,0 ммоль) и бикарбонат натрия (23,4 г, 279 ммоль) в воде (60 мл) и охлаждали на ледяной бане. К быстро перемешиваемому раствору постоянным потоком, через шприц, добавляли полученный ранее раствор 1-этокси-2,2-дифторэтанола (242 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 1 час 50 минут, после чего водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 50 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и фильтровали. Затем большую часть летучих веществ удаляли посредством кратковременной перегонки при атмосферном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде жидкости с примесью ТГФ и этанола (смесь E/Z изомеров 12,5:1, 17,35 г, приблизительно 40% мас. относительно остаточных растворителей, 30%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) Основной изомер δ 8,52

(с, 1 Н), 7,50 (м, 1 Н), 6,16 (дт, J = 54,1 Гц, 6,4 Гц, 1 Н). Второстепенный изомер δ 8,68 (с, 1 Н), 6,94 (м, 1 Н), 6,75 (дт, J = 53,8 Гц, 5,3 Гц, 1 Н).

Подготовительный синтез 17

Этил-3-(дифторметил)изоксазол-4-карбоксилат

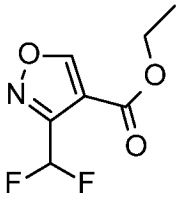


Схема 4, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 2,2-дифторацетальдегид-оксима способом, который по существу аналогичен способу подготовительного синтеза 12 (3,375 г, 32%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1 Н), 7,08 (т, J = 52,7 Гц, 1 Н), 4,40 (к, J = 7,2 Гц, 2 Н), 1,40 (т, J = 7,2 Гц, 3 Н).

Подготовительный синтез 18

3-(Дифторметил)изоксазол-4-карбоновая кислота

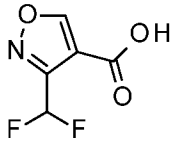


Схема 4, стадии D и E: Раствор этил-(3-дифторметил)изоксазол-4-карбоксилата (1,98 г, 10,4 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) охлаждали на ледяной бане. К полученной смеси добавляли гидрид диизобутилалюминия (1,0 М раствор в гексане, 22,8 мл, 22,8 ммоль). Через 45 минут добавляли дополнительное количество гидрида диизобутилалюминия (1,0 М раствор в гексане, 1,0 мл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали еще 15 минут и затем гасили 1 М водным раствором HCl. Полученную смесь перемешивали приблизительно 15 минут и затем переносили в делительную воронку и три раза экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои дважды

промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Полученный неочищенный [3-(дифторметил)изоксазол-4-ил]метанол (предположительно 10,4 ммоль) растворяли в ацетоне (18 мл) и охлаждали на ледяной бане. К полученному раствору по каплям добавляли раствор триоксида хрома (1,53 г, 15,3 ммоль) в смеси концентрированной серной кислоты (1,4 мл) и воды (4,2 мл). Полученный раствор быстро перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и 40 минут. После этого добавляли воду и три раза экстрагировали смесь EtOAc. Объединенные органические слои дважды промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением достаточно чистого указанного в заголовке соединения в виде низкоплавкого белого твердого вещества (1,426 мг, 83%). ^{1}H ЯМР (d_6-ДМСО) δ 13,67 (шс, 1 H), 9,76 (с, 1 H), 7,40 (т, J = 52,3 Гц, 1 H).

Подготовительный синтез 19

Этил-3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]изоксазол-4-карбоксилат

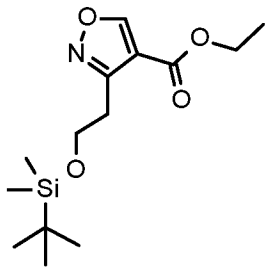


Схема 5, стадии A и B: К раствору 3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропан-1-ола (5,0 г, 26,3 ммоль) в ДХМ (130 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (12,33 г, 28,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 35 минут. Затем к реакционной смеси добавляли бикарбонат натрия (11,5 г, 137 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (5,5 г, 79 ммоль). Через 3,5 часа реакцию гасили тиосульфатом натрия (22 г) и водой (100 мл). После перемешивания в течение 5 минут смесь переносили в делительную воронку и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем дважды насыщенным водным раствором

хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме.

Полученный неочищенный оксим растворяли в хлороформе (80 мл) и добавляли 4 капли пиридина, затем NCS (3,35 г, 25,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 45 °C в течение 1 часа и затем охлаждали до комнатной температуры. К полученной смеси добавляли раствор этил-3-(диметиламино)проп-2-еноата (4,6 г, 32 ммоль) в хлороформе (4 мл), затем триэтиламин (5,50 мл, 39,5 ммоль). Через 1 час 25 минут смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексанами и МТБЭ, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества. ЭР/МС (m/z): 300,0 (M+H).

Подготовительный синтез 20

Этил-3-(2,2-дифторэтил)изоксазол-4-карбоксилат

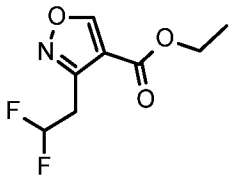


Схема 5, стадии C, D и E: К раствору этил-3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]изоксазол-4-карбоксилата (2,72 г, чистота 90%, 8,18 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли 4 M раствор HCl в MeOH (20 мл, 80 ммоль). Через 15 минут смесь концентрировали в вакууме, разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу еще раз экстрагировали EtOAc и один раз ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного спирта.

Затем полученный неочищенный спирт растворяли в ДХМ (60 мл) и обрабатывали периодинаном Десс-Мартина (3,77 г, 8,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 35 минут и гасили тиосульфатом натрия (6,0 г, 38 ммоль) и 50 мл воды. Смесь экстрагировали ДХМ. Органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ и ацетоном. Полученный материал растворяли в ДХМ (50 мл) и энергично перемешивали с насыщенным водным раствором

бикарбоната натрия. Смесь фильтровали через разделитель фаз и концентрировали органический слой в вакууме до бледно-желтого маслянистого вещества, содержащего альдегидный продукт с примесями.

Неочищенный промежуточный альдегид растворяли в ДХМ (50 мл) и охлаждали на бане из сухого льда/ацетона при -25 °C. По каплям добавляли DAST (2,50 мл, 18,9 ммоль) и перемешивали, оставляя охлаждающую баню постепенно нагреваться. Через 30 минут добавляли дополнительное количество DAST (0,8 мл, 6 ммоль) при температуре бани около -10 °C. После перемешивания в течение дополнительных 40 минут реакционную смесь охлаждали до -40 °C и осторожно гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь нагревали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и три раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои еще раз промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексанами и МТБЭ, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (479 мг, общий выход 28%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,94 (с, 1 H), 6,28 (тт, 1 H, J = 56,2 Гц, 4,8 Гц), 4,37 (к, 2 H, J = 7,2 Гц), 3,57 (тд, 2 H, J = 15,5 Гц, 4,8 Гц), 1,40 (т, 3 H, J = 7,2 Гц).

Подготовительный синтез 21

3-(2,2-Дифторэтил)изоксазол-4-карбоновая кислота

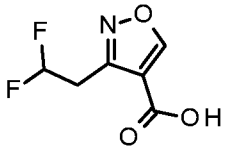


Схема 5, стадия F: Указанное в заголовке соединение получали из этил-3-(2,2-дифторэтил)изоксазол-4-карбоксилата способом, который по существу аналогичен способу подготовительного синтеза 15. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 13,40 (шс, 1 H), 9,58 (с, 1 H), 6,43 (тт, 1 H, J = 56,0 Гц, 4,5 Гц), 3,54 (тд, 2 H, J = 16,8 Гц, 4,5 Гц).

Подготовительный синтез 22

Этил-3-(2-фторэтил)изоксазол-4-карбоксилат

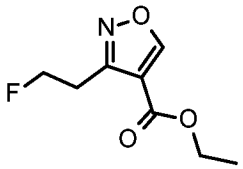


Схема 3, стадии A и B: Указанное в заголовке соединение получали из 3-фторпропан-1-ола способом, который по существу аналогичен способу подготовительного синтеза 13. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,91 (с, 1 H), 4,82 (дт, 2 H, J = 46,6 Гц, 6,3 Гц), 4,36 (к, 2 H, J = 7,1 Гц), 3,40 (дт, 2 H, J = 22,0 Гц, 6,3 Гц), 1,39 (т, 3 H, J = 7,1 Гц).

Подготовительный синтез 23

3-(2-фторэтил)изоксазол-4-карбоновая кислота

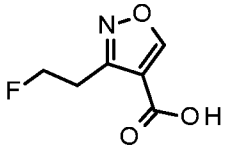


Схема 3, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из этил-3-(2-фторэтил)изоксазол-4-карбоксилата способом, который по существу аналогичен способу подготовительного синтеза 15. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1 H), 4,85 (дт, 2 H, J = 46,6 Гц, 6,3 Гц), 3,40 (дт, 2 H, J = 22,1 Гц, 6,3 Гц).

Подготовительный синтез 24

Этил-3-(1-фтор-1-метилэтил)изоксазол-4-карбоксилат

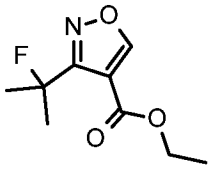


Схема 6, стадии A, B и C: В круглодонную колбу, содержащую метил-2-фтор-2-метилпропаноат (5,0 мл, 41,6 ммоль), добавляли диэтиловый эфир (100 мл). Колбу помещали в атмосферу азота и охлаждали на ледяной бане при 0 °C. К полученной смеси добавляли алюмогидрид лития (2,0 M в ТГФ, 25 мл, 50 ммоль). Через 1 час реакцию гасили водой (1,9 мл), затем 5 M водным раствором NaOH (1,9 мл), затем водой (5,7 мл) и

перемешивали полученную смесь в течение 25 минут. В реакционную смесь добавляли сульфат магния и фильтровали смесь через диатомовую землю и силикагель, элюируя ДХМ. Полученный раствор концентрировали примерно на 50% и напрямую использовали на следующей стадии, предполагая количественный выход 2-фтор-2-метилпропан-1-ола (предположительно 41,6 ммоль).

К полученному раствору добавляли периодинан Десс-Мартина (18,54 г, 43,7 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К полученной смеси добавляли бикарбонат натрия (17,48 г, 208,2 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (8,68 г, 124,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, после чего ее гасили, добавляя 10% водный раствор тиосульфата натрия. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой три раза промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого раствора неочищенного оксима. Его напрямую использовали на следующей стадии, предполагая количественный выход.

В круглодонную колбу, содержащую неочищенный оксим, добавляли хлороформ (41 мл) и 20 капель пиридина, затем NCS (5,56 г, 41,6 ммоль). Полученный бледно-зеленый раствор нагревали при 45 °C в течение 90 минут. К полученной смеси одной порцией добавляли раствор этил-3-(диметиламино)проп-2-еноата (7,15 мл, 49,9 ммоль) в хлороформе (43 мл). Затем к полученной смеси по каплям добавляли ТЭА (11,6 мл, 83,2 ммоль) с получением оранжевого раствора. Смесь нагревали до 50 °C в течение 120 минут, затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и объединяли со второй партией неочищенного материала (синтезированного таким же способом, исходя из 8,33 ммоль 2-фтор-2-метилпропаноата). Неочищенный материал разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и дважды экстрагировали ДХМ. Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексанами и МТБЭ, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (1,27 г, общий выход 13%). ЭР/МС (m/z): 202,0 (M+H).

Подготовительный синтез 25

3-(1-фтор-1-метилэтил)изоксазол-4-карбоновая кислота

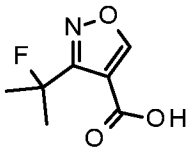


Схема 6, стадия D: Указанное в заголовке соединение получали из этил-3-(1-фтор-1-метил-этил)изоксазол-4-карбоксилата способом, который по существу аналогичен способу подготовительного синтеза 15. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 13,9 (шс, 1H), 9,57 (с, 1H), 1,80 (д, 6H, J = 22 Гц).

Подготовительный синтез 26

(2-Циклопропил-2-оксоэтил)бензоат

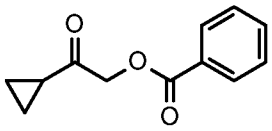


Схема 7, стадия A: К смеси бензойной кислоты (32,3 г, 262 ммоль) и карбоната калия (74 г, 524,7 ммоль) в ДМФА (500 мл) по каплям добавляли 2-бром-1-циклопропилэтанон (45 г, 262,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем разбавляли водой. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (5 × 200 мл), затем три раза промывали объединенные органические слои водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл) и осаждали, используя 600 мл гексанов, фильтровали, промывали дополнительным количеством гексанов и сушили. Полученный фильтрат снова концентрировали в вакууме, растирали с гексанами и фильтровали. Полученные твердые вещества объединяли с получением указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (43,6 г, выход 81%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,13 (м, 2 H), 7,61 (м, 1 H), 7,50 (м, 2 H), 5,08 (с, 2 H), 2,07 (м, 1 H), 1,20 (м, 2 H), 1,02 (м, 2 H).

Подготовительный синтез 27

(2-Циклопропил-2,2-дифторэтил)бензоат

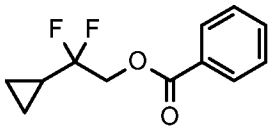


Схема 7, стадия B: К раствору (2-циклопропил-2-оксоэтил)бензоата (43 г, 210,6 ммоль) в ДХЭ (250 мл) добавляли DAST (104 г, 611 ммоль). Полученную смесь продували азотом и нагревали до 75 °C. Через 18 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем охлаждали на ледяной бане в течение 10 минут. Затем смесь медленно выливали в 500 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия при 0 °C при перемешивании. Добавляли дополнительное количество насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (200 мл). Разделяли слои и три раза экстрагировали водную фазу ДХМ. Объединенные органические слои три раза промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, один раз 1 н. водным раствором HCl, снова насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и, наконец, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ и гексанами, с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевой жидкости (7,3 г, выход 16%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,12 (м, 2 H), 7,61 (м, 1 H), 7,50 (м, 2 H), 4,60 (т, 2 H, J = 12,2 Гц), 1,38 (м, 1 H), 0,77 (м, 2 H), 0,68 (м, 2 H).

Подготовительный синтез 28

Этил-3-[циклопропил(дифтор)метил]изоксазол-4-карбоксилат

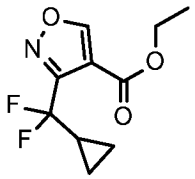


Схема 7, стадии C, D и E: К раствору (2-циклопропил-2,2-дифторэтил)бензоата (7,5 г, 33 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 5 н. водный раствор NaOH (13 мл, 65 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, после чего ее разбавляли водой и три раза экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенный

органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме при 0 °C с получением неочищенного 2-циклопропил-2,2-дифторэтанола в виде светло-оранжевой жидкости.

Полученную неочищенную жидкость растворяли в ДХМ (100 мл) и по частям добавляли периодинан Десс-Мартина (14,3 г, 32,7 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 часа. К полученной смеси добавляли бикарбонат натрия (15,8 г, 186 ммоль), затем гидрохлорид гидроксиламина (6 г, 82,9 ммоль) и воду (20 мл). Реакционную смесь перемешивали еще 50 минут, разбавляли водой и дважды промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме при 0 °C с получением неочищенного 2-циклопропил-2,2-дифторацетальдегид-оксима в виде светло-оранжевой жидкости (3,1 г, предположительный выход 88% на основании выделенной массы).

Полученный материал растворяли в ДМФА (100 мл) и добавляли к полученной смеси NCS (3,2 г, 23 ммоль). Смесь помещали в атмосферу азота и нагревали при 50 °C в течение 1,5 часа, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавляли диэтиловым эфиром и промывали 10% водным LiCl. Разделяли слои и еще два раза экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои три раза промывали 10% водным LiCl, один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 2-циклопропил-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидоилхлорида. Добавляли EtOAc (200 мл) и к полученной смеси добавляли этил-3-(N,N-диметиламино)акрилат (2,8 мл, 19 ммоль), затем бикарбонат натрия (2,8 г, 33 ммоль) при быстром перемешивании. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 часов. Затем смесь дважды промывали 1 н. водным раствором бисульфата калия, дважды 0,05 М водным раствором карбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексанами и МТБЭ, с получением указанного в заголовке соединения в виде

бесцветной жидкости (1,82 г, общий выход 24%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,99 (с, 1 H), 4,39 (к, 2 H, J = 7,1 Гц), 2,02 (м, 1H), 1,39 (т, 3 H, J = 7,1 Гц), 0,91 (м, 2 H), 0,75 (м, 2 H).

Подготовительный синтез 29

3-[Циклопропил(дифтор)метил]изоксазол-4-карбоновая кислота

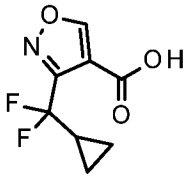


Схема 7, стадия F: Указанное в заголовке соединение получали из этил 3-[циклопропил(дифтор)метил]изоксазол-4-карбоксилата способом, который по существу аналогичен способу подготовительного синтеза 15. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 9,11 (с, 1 H), 2,02 (м, 1H), 0,93 (м, 2 H), 0,76 (м, 2 H).

Подготовительный синтез 30

Этил-3-(1-метилциклопропил)изоксазол-4-карбоксилат

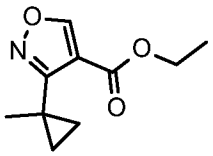


Схема 3, стадии A и B: К суспензии PCC (19,35 г, 87,1 ммоль) в ДХМ (88 мл) добавляли раствор (1-метилциклопропил)метанола (6,76 мл, 69,6 ммоль) в ДХМ (33 мл). Полученный раствор черного цвета перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтровали через слой диоксида кремния, промывая ДХМ, с получением раствора 1-метилциклопропанкарбальдегида, который напрямую использовали на следующей стадии.

В отдельную колбу добавляли карбонат калия (5,8 г, 41,8 ммоль), гидрохлорид гидроксиламина (5,3 г, 76,5 ммоль), воду (100 мл) и MeOH (100 мл). После барботирования осадка к реакционной смеси добавляли вышеупомянутый неочищенный раствор 1-метилциклопропанкарбальдегида. Через 30 минут смесь переносили в делительную воронку и разбавляли водой. Смесь дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором

хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 1-метилциклопропанкарбальдегид-оксима, который использовали без дополнительной очистки, предполагая количественный выход.

Полученный неочищенный остаток растворяли в хлороформе (70 мл) и добавляли к полученной смеси NCS (9,31 г, 69,7 ммоль). Затем смесь нагревали до 45 °C в течение 2 часов. Затем к реакционной смеси добавляли раствор этил-3-(диметиламино)проп-2-еноата (12 мл, 83,8 ммоль) в хлороформе (69 мл), затем добавляли ТЭА (19,5 мл, 140 ммоль). По завершении добавления смесь нагревали до 50 °C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ. Полученный неочищенный материал объединяли с другой порцией, синтезированной таким же способом в масштабе 11,6 ммоль. Объединенные партии разделяли между ДХМ и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем три раза экстрагировали водный слой ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексанами и МТБЭ, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (4,94 г, общий выход 31 %). ЭР/МС (m/z): 196,0 (M+H).

Подготовительный синтез 31

3-(1-Метилциклопропил)изоксазол-4-карбоновая кислота

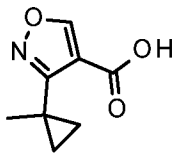


Схема 3, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из этил 3-(1-метилциклопропил)изоксазол-4-карбоксилата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 15. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 13,03 (с, 1 H), 9,41 (с, 1 H), 1,40 (с, 3 H), 0,96 (м, 2 H), 0,73 (м, 2H).

Подготовительный синтез 32

Этил 3-(1-фторциклопропил)изоксазол-4-карбоксилат

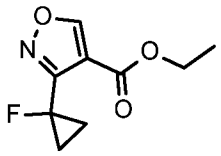


Схема 8, стадии A, B и C: В круглодонной колбе растворяли 1-фторциклопропанкарбоновую кислоту (5,5 г, 53 ммоль) в ТГФ (180 мл) и охлаждали до 0 °C, и обрабатывали алюмогидридом лития (2 M в ТГФ, 27 мл, 54 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили, по каплям добавляя воду (2,2 мл), затем 1 н. водный раствор NaOH (2,2 мл) и, наконец, воду (7 мл). Добавляли сульфат магния (приблизительно 5 г) и перемешивали раствор в течение одного часа. Затем смесь фильтровали через слой диатомовой земли, промывая ДХМ, и осторожно концентрировали фильтрат в вакууме с получением неочищенного (1-фторциклопропил)метанола, который использовали без дополнительной очистки.

Полученный неочищенный материал растворяли в ДХМ (100 мл) с силикагелем (11 г, 183 ммоль). Смесь обрабатывали PCC (14,3 г, 64,4 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 часов. В это время добавляли дополнительное количество PCC (5 г, 23,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Добавляли дополнительное количество PCC (3 г, 13,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 5 часов. Затем смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой диатомовой земли и силикагеля с получением ДХМ раствора 1-фторциклопропанкарбальдегида, который напрямую использовали на следующей стадии.

В круглодонной колбе растворяли гидрохлорид гидроксиламина (3,6 г, 52 ммоль) и карбонат калия (4,6 г, 33 ммоль) в воде (50 мл) и MeOH (50 мл). После барботирования осадка добавляли вышеупомянутый раствор 1-фторциклопропанкарбальдегида и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь объединяли с другой партией неочищенного оксима, полученного таким же способом, исходя из 4,80 ммоль 1-фторциклопропанкарбоновой кислоты. Объединенную смесь разбавляли водой и три раза экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили

над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 1-фторциклопропанкарбальдегид-оксима в виде бледно-желтого маслянистого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Неочищенный оксим растворяли в хлороформе (50 мл) и обрабатывали пиридином (0,3 мл, 4 ммоль) и NCS (6,6 г, 49 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота и нагревали до 45 °C в течение 1,5 часа. К полученной смеси добавляли раствор этил-3-(диметиламино)проп-2-еноата (7,9 мл, 55 ммоль) в хлороформе (20 мл), затем ТЭА (13 мл, 93,3 ммоль). Смесь нагревали до 50 °C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 дней. Затем смесь концентрировали в вакууме, разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и три раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексанами и МТБЭ, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (3,4 г, выход 35%). ЭР/МС (m/z): 200,0 (M+H).

Подготовительный синтез 33

3-(1-фторциклопропил)изоксазол-4-карбоновая кислота

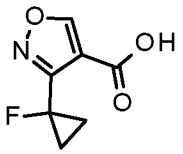


Схема 8, стадия D: Указанное в заголовке соединение получали из этил 3-(1-фторциклопропил)изоксазол-4-карбоксилата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 15. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 13,28 (шс, 1 H), 9,61 (с, 1 H), 1,45 (м, 2 H), 1,26 (м, 2 H).

Подготовительный синтез 34

3-(3,3-Дифторциклобутил)изоксазол-4-карбоновая кислота

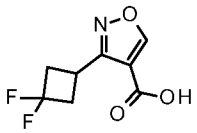


Схема 3, стадии A-D: Указанное в заголовке соединение получали из (3,3-дифторциклобутил)метанола по существу такими же способами, как в подготовительных синтезах 30 и 15. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 13,24 (шс, 1 H), 9,52 (с, 1 H), 3,74 (м, 1 H), 2,83-3,08 (м, 4 H).

Подготовительный синтез 35

Этил-3-циклопропил-2-гидроксиимино-3-оксопропаноат

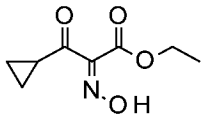


Схема 9, стадия A: Этил-3-циклопропил-3-оксопропаноат (4,78 г, 30,6 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (30 мл) и охлаждали раствор до 8 °C. По каплям добавляли раствор нитрита натрия (3,17 г, 45,9 ммоль) в воде (10 мл), поддерживая температуру ниже 15 °C. Смесь охлаждали до 5 °C, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Неочищенную реакционную смесь выливали в энергично перемешиваемую смесь EtOAc и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. После прекращения выделения газа смесь разделяли и промывали органический слой насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой жидкости (5,70 г, 100%). ЭР/МС (m/z): 186,0 (M+H).

Подготовительный синтез 36

Этил-2-гидроксиимино-4-метил-3-оксопентаноат

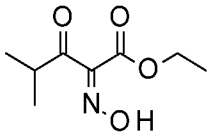


Схема 9, стадия А: Указанное в заголовке соединение получали из этилизобутирилацетата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 35. ЭР/МС m/z 188,0 (M+H).

Подготовительный синтез 37

Метил-2-гидроксиимино-3-оксопентаноат

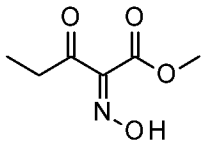


Схема 9, стадия А: Указанное в заголовке соединение получали из метил-3-оксовалерата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 35. ЭР/МС m/z 160,0 (M+H).

Подготовительный синтез 38

Этил-4,4-дифтор-2-гидроксиимино-3-оксобутаноат

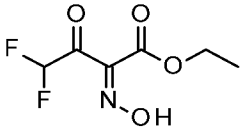


Схема 9, стадия А: Указанное в заголовке соединение получали из этил-4,4-дифтор-3-оксобутаноата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 35. ЭР/МС m/z 196,0 (M+H).

Подготовительный синтез 39

Этил-3-циклопропил-2,3-бис(гидроксиимино)пропаноат

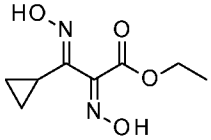


Схема 9, стадия В: Этил-3-циклопропил-2-гидроксиимино-3-оксопропаноат (2,65 г, 14,3 ммоль) растворяли в EtOH (70 мл) и добавляли гидрохлорид гидроксиламина (2,98 г,

42,9 ммоль) и ацетат натрия (2,35 г, 28,6 ммоль). Смесь нагревали до 80 °C в течение 18 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме до объема ~10 мл. Добавляли EtOAc и воду. Разделяли слои и четыре раза промывали органический слой водой, затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного желтого маслянистого вещества жидкости (1,17 г, 41%). ЭР/МС (m/z): 201,0 (M+H).

Подготовительный синтез 40

Этил-2,3-бис(гидроксиимино)-4-метилпентаноат

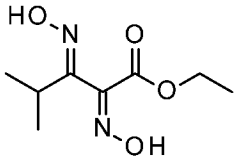


Схема 9, стадия B: Указанное в заголовке соединение получали из этил-2-гидроксиимино-4-метил-3-оксопентаноата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 39. ЭР/МС m/z 203,0 (M+H).

Подготовительный синтез 41

Метил-2,3-бис(гидроксиимино)пентаноат

Схема 9, стадия B: Указанное в заголовке соединение получали из метил-2-гидроксиимино-3-оксопентаноата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 39. ЭР/МС m/z 175,0 (M+H).

Подготовительный синтез 42

Этил-4,4-дифтор-2,3-бис(гидроксиимино)бутаноат

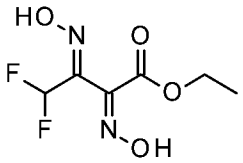


Схема 9, стадия B, альтернативный способ: В колбу для работы под давлением добавляли этил-4,4-дифтор-2-гидроксиимино-3-оксобутаноат (43 г, 132 ммоль), гидрохлорид гидроксиламина (41 г, 584 ммоль), EtOH (150 мл) и 4 M HCl в диоксане (600 ммоль, 150 мл). Колбу закрывали и перемешивали смесь при 50 °C до полного расходования исходного вещества. После охлаждения до комнатной температуры отфильтровывали избыток гидрохлорида гидроксиламина и промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали в вакууме при 40 °C. Остаток осторожно нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и фильтровали. Удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc и ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (4,9 г, 18%). ЭР/МС (m/z): 211,0 (M+H).

<u>Подготовительный синтез 43</u>

Этил-4,4,4-трифтор-2,3-бис(гидроксиимино)бутаноат

Схема 9, стадии A, B: Раствор нитрита натрия (4,5 г, 64,6 ммоль) в воде (27 мл) по каплям добавляли к охлажденному до 0 °C раствору этил-4,4,4-трифторацетоацетата (10,0 г, 53,8 ммоль) в уксусной кислоте (36 мл). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов. К смеси добавляли воду (100 мл) и экстрагировали смесь диэтиловым эфиром (4 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 × 50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексанами и

EtOAc, с получением продукта с примесями (10,13 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Полученный остаток растворяли в EtOH (240 мл) и добавляли гидрохлорид гидроксиламина (9,75 г, 140 ммоль) и ацетат натрия (7,85 г). Смесь нагревали до 80 °C. Через 5 часов смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (400 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1 × 100 мл). Водные слои экстрагировали диэтиловым эфиром (100 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексанами и EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения в форме смеси 2 изомеров в виде красноватого маслянистого вещества (2,58 г, общий выход 24%). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 13,46 (с, 1 H), 13,15 (с, 1 H), 4,25 (к, 2 H, J = 7,0), 4,0 (к, 2 H, J = 7,1 Гц), 1,24 (т, 3 H, J = 7,1 Гц), 1,18 (т, 3 H, J = 7,1 Гц).

Подготовительный синтез 44

Этил-4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилат

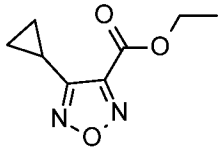


Схема 9, стадия C: Этил-3-циклопропил-2,3-бис(гидроксиимино)пропаноат (1,17 г, 5,84 ммоль) растворяли в ТГФ (23 мл) и добавляли CDI (1,42 г, 8,77 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме, затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексанами и EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (90 мг, 8%). ^{1}H ЯМР (CDCl3) δ 4,50 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 2,36-2,45 (м, 1H), 1,45 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,14-1,19 (м, 2H), 1,08-1,13 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (CDCl3) δ 158,8, 158,3, 147,1, 62,8, 14,1, 11,9, 10,2, 4,7.

Подготовительный синтез 45

Этил-4-изопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилат

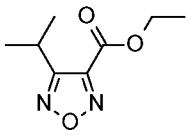


Схема 9, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из этил-2,3-бис(гидроксиимино)-4-метилпентаноата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 44. ^{1}H ЯМР (CDCl3) δ 4,50 (к, J = 7,1 Гц, 2 H), 3,47-3,54 (м, 1H), 1,45 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,39 (с, 3H).

Подготовительный синтез 46

Метил-4-этил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилат

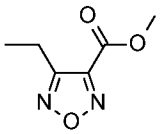


Схема 9, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из метил-2,3-бис(гидроксиимино)пентаноата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 44. ^{1}H ЯМР (d6-ДМСО) δ 3,95 (с, 3H), 2,96 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,29 (т, J = 7,4 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (d6-ДМСО) δ 159, 157, 148, 54, 18, 12.

Подготовительный синтез 47

Этил-4-(дифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилат

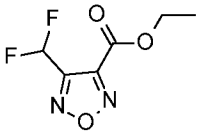


Схема 9, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из этил-4,4-дифтор-2,3-бис(гидроксиимино)бутаноата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 44. ^{1}H ЯМР (d6-ДМСО) δ 7,47 (т, J = 51,71 Гц, 1H), 4,46 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 1,37 (т, J = 7,1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (d6-ДМСО) δ 156, 151, 147, 110, 108, 105, 63, 14.

Подготовительный синтез 48

Этил-4-(трифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилат

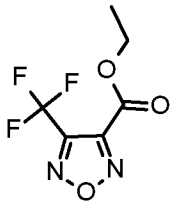


Схема 9, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из этил-4,4,4-трифтор-2,3-бис(гидроксиимино)бутаноата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 44. ^{1}H ЯМР (d6-ДМСО) δ 4,46 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 1,35 (т, J = 7,1 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (d6-ДМСО) δ 60,46 (3 F).

Подготовительный синтез 49

4-Этил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновая кислота

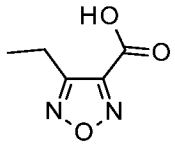


Схема 9, стадия D: К смеси метил-4-этил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилата (438 мг, 2,81 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) добавляли 2 M LiOH в воде (3,5 мл, 3,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром. Водный слой подкисляли 1 н. водным раствором HCl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества, которое затвердевало при стоянии (382 мг, 96%). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 2,96 (к, J= 7,5 Гц, 2H), 1,27 (т, J= 7,5 Гц, 3H).

Подготовительный синтез 50

4-(Дифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновая кислота

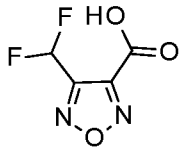


Схема 9, стадия D, альтернативный способ: В колбе для микроволнового реактора растворяли этил-4-(дифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновую кислоту (400 мг, 2,08 ммоль) в воде (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл). К полученной смеси добавляли концентрированный водный раствор HCl (12 M, 2 мл). Колбу закрывали и перемешивали смесь при 100 °C приблизительно 3,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, содержащего 40% 1,4-диоксана (365 мг, 64%). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) δ 7,12 – 6,86 (т, J = 53 Гц, 1H).

Подготовительный синтез 51

4-Амино-N-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

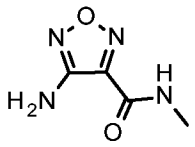


Схема 10, стадия A: К этил-4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилату (2,00 г, 12,5 ммоль) добавляли метиламин (33% в EtOH, 30 мл, 241 ммоль). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 10 минут, затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 2 часа. Неочищенную реакционную смесь объединяли с реакционной смесью, отдельно полученной таким же образом в масштабе 300 мг, и концентрировали раствор в вакууме. Полученное темно-коричневое твердое вещество растирали с MeOH для удаления окрашенных примесей. Твердое вещество фильтровали и промывали 1:1 смесью MeOH: диэтиловый эфир. Твердое вещество сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (2,01 г, выход 99%). ^{1}H ЯМР (MeOD) δ 2,92 (с, 3H).

Подготовительный синтез 52

4-Хлор-N-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

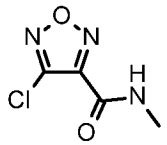


Схема 10, стадия B: К охлажденному до 0 °C раствору 4-амино-N-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (1,00 г, 7,04 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли уксусную кислоту (25 мл, 436 ммоль), затем раствор LiCl (895 мг, 21,1 ммоль) в концентрированной HCl (12 M, 18,1 мл). К полученной смеси по каплям добавляли раствор нитрита натрия (728 мг, 10,55 ммоль) в воде (1,2 мл). Через 2 часа реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем дважды насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем еще один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное маслянистое вещество растворяли в ДХМ (60 мл), еще раз промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (774 мг, выход 68%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6,76 (шс, 1H), 3,07 (д, 3 H, J = 5,1 Гц).

<u>Подготовительный синтез 53</u>

4-Метокси-N-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

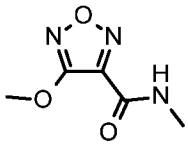


Схема 10, стадия C: В колбу, содержащую 4-хлор-N-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (333 мг, 2,06 ммоль) в MeOH (2 мл), добавляли метоксид натрия (0,5 M в MeOH, 10 мл, 5 ммоль). Смесь нагревали до 50 °C в течение 2 часов, затем концентрировали реакционную смесь. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением

указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (309 мг, выход 95%). ЭР/МС (m/z) 158,0 (M+H).

Подготовительный синтез 54

трет-бутил-N-(4-метокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)-N-метилкарбамат

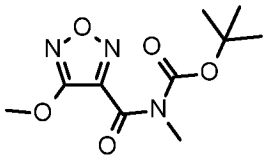


Схема 10, стадия D: К раствору 4-метокси-N-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (300 мг, 1,91 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DMAP (25 мг, 0,21 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (630 мг, 2,88 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ и гексанами, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (420 мг, 82%). ЭР/МС (m/z) 280,0 (M+Na).

Подготовительный синтез 55

Метил-6-(*трет*-бутоксикарбониламино)пиридазин-4-карбоксилат

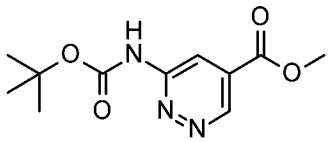


Схема 11, стадия A: В высушенную в печи колбу добавляли метил-6-хлорпиридазин-4-карбоксилат (25,0 г, 142 ммоль), карбонат калия (42,0 г, 303,8 ммоль), *трет*-бутилкарбамат (35,0 г, 292,7 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (3,40 г, 3,71 ммоль) и DTBPF (3,70 г, 7,72 ммоль). Колбу вакуумировали и наполняли азотом, затем через шприц добавляли толуол (270 мл). Затем колбу вакуумировали, три раза наполняли азотом и вакуумировали, и наконец вакуумировали и наполняли аргоном. Полученную смесь нагревали при 75 °C в течение 6 часов. В это время реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля,

покрытый слоем диатомовой земли, элюируя EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (35,95 г, 100%). ЭР/МС (m/z): 254 (M+H).

Подготовительный синтез 56

6-(*трет*-Бутоксикарбониламино)пиридазин-4-карбоновая кислота

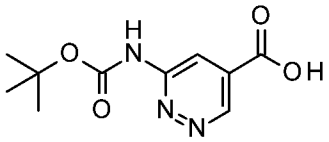


Схема 11, стадия B: Водный 5 н. раствор NaOH (32,0 мл, 160 ммоль) добавляли в колбу, содержащую метил-6-(*трет*-бутоксикарбониламино)пиридазин-4-карбоксилат (35,95 г, 142 ммоль) в MeOH (300 мл) и воду (130 мл), и перемешивали раствор десять минут. После этого удаляли MeOH на ротационном испарителе. Полученную смесь разбавляли водой (70 мл) и промывали ДХМ (250 мл, 3 × 50 мл). Водную фазу переносили в круглодонную колбу и за 2 минуты при перемешивании добавляли 5 н. водный раствор HCl (33 мл, 165 ммоль), образовался плотный белый осадок. Осадок фильтровали под вакуумом, промывали ледяной водой (100 мл) и сушили на воздухе с отсосом. Полученное твердое вещество переносили в колбу, выпаривали вместе со смесью ацетон/MeOH (1:1) и выпаривали вместе с толуолом. Полученное светло-коричневое твердое вещество сушили в вакуумной печи при 40 °C в течение 2 часов с получением указанного в заголовке соединения (28,48 г, 83%). ЭР/МС (m/z): 240,0 (M+H).

Подготовительный синтез 57

трет-бутил-N-[5-(гидроксиметил)пиридазин-3-ил]карбамат

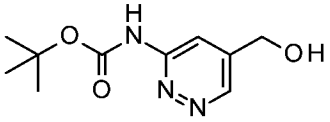


Схема 11, стадия C: В колбе растворяли 6-(*трет*-бутоксикарбониламино)пиридазин-4-карбоновую кислоту (13,38 г, 55,9 ммоль) в ТГФ (400 мл) и ТЭА (9,80 мл, 70 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали, помещали в атмосферу азота и охлаждали до 0 °C. В течение 1,5 минут добавляли этилхлорформиат (6,70 мл, 70 ммоль), затем перемешивали 15 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до -60 °C и

перемешивали в течение 10 минут. После этого добавляли боргидрид натрия (5,91 г, 156 ммоль), затем MeOH (400 мл, охлажденный в течение 20 минут на бане из сухого льда/ацетона при -78 °C). Смесь оставляли нагреваться до -30 °C в течение 30 минут, после чего реакционную смесь доводили до 0 °C. Через 80 минут полученную смесь гасили ацетоном (50 мл). Неочищенную смесь концентрировали в вакууме и разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой еще раз экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексанами и ацетоном, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества с приемлемой степенью чистоты (7,90 г, 59%). ЭР/МС (m/z): 226,0 (M+H).

Подготовительный синтез 58

трет-бутил-N-(5-формилпиридазин-3-ил)карбамат

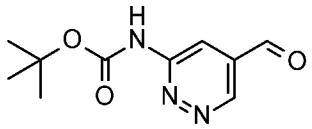


Схема 11, стадия D: К суспензии *трет*-бутил-N-[5-(гидроксиметил)пиридазин-3-ил]карбамата (7,90 г, 33,0 ммоль) в ДХМ (165 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (16,8 г, 39,6 ммоль), затем дополнительное количество ДХМ (70 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов 50 минут, после чего добавляли дополнительное количество периодинана Десс-Мартина (1,80 г, 4,2 ммоль). Смесь перемешивали еще 5 минут, затем гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл) и тиосульфатом натрия (29,0 г, 183,5 ммоль). Смесь быстро перемешивали в течение 30 минут, после чего разделяли слои. Водный слой еще раз экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (7,36 г, 100%). ЭР/МС (m/z): 222,0 (M-H).

Подготовительный синтез 59

трет-бутил-N-[5-[[[(2S)-2-амино-3,3,3-трифтор-пропил]амино]метил]пиридазин-3-ил]карбамат

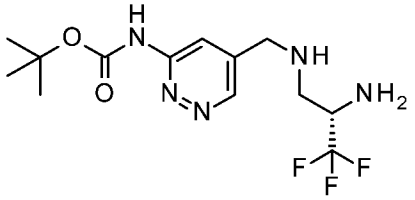


Схема 11, стадия E: *трет*-бутил-N-(5-формилпиридазин-3-ил)карбамат (7,36 г, 33,0 ммоль) растворяли в ДХМ (245 мл). Добавляли (2S)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диамина дигидрохлорид (6,63 г, 33,0 ммоль), затем ТЭА (10,1 мл, 72,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем нагревали при 40 °C в течение 40 минут. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли цианоборгидрид натрия (7,25 г, 115 ммоль), MeOH (30 мл) и уксусную кислоту (9,5 мл, 170 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 минут и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и быстро перемешивали с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Слои разделяли, а водную фазу экстрагировали ДХМ (2 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки (11,1 г, 100%). ЭР/МС (m/z): 336,0 (M+H).

Подготовительный синтез 60

трет-бутил-N-[5-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]пиридазин-3-ил]карбамат

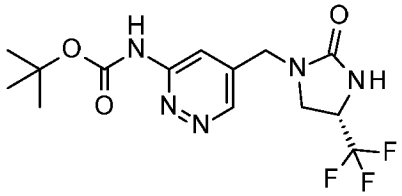


Схема 11, стадия F: *трет*-бутил-N-[5-[[[(2S)-2-амино-3,3,3-трифтор-пропил]амино]метил]пиридазин-3-ил]карбамат (11,1 г, 33,0 ммоль) растворяли в ТГФ (300 мл) и нагревали до 65 °C в течение 5 минут. Затем добавляли CDI (16,1 г, 99,3 ммоль) и

перемешивали реакционную смесь в течение 50 минут. После этого прекращали нагревание и осторожно гасили реакцию 1 н. раствором NaOH (80 мл). Удаляли в вакууме приблизительно 2/3 растворителя. Смесь разбавляли EtOAc и водой. Разделяли слои и еще раз экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенные органические слои последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ и ацетоном, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (6,88 г, 58%). ЭР/МС (m/z): 362,0 (M+H).

Подготовительный синтез 61

(4S)-1-[(6-Аминопиридазин-4-ил)метил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-он; гидрохлорид

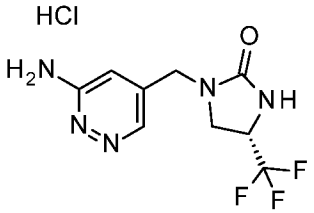


Схема 11, стадия G: 4 M HCl в диоксане (200 мл, 800 ммоль) добавляли к суспензии *трет*-бутил-N-[5-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]пиридазин-3-ил]карбамата (6,88 г, 19,0 ммоль) в MeOH (70 мл) и нагревали смесь до 50 °C. Через 80 минут смесь концентрировали в вакууме, растворяли в MeOH и снова концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в смеси MeOH/гептан (2:1) и концентрировали в вакууме. Полученное пенистое вещество снова растворяли в MeOH и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного гигроскопичного порошка (5,44 г, 96%). ЭР/МС (m/z): 262,0 (M+H).

Подготовительный синтез 62

Бензил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]карбамат

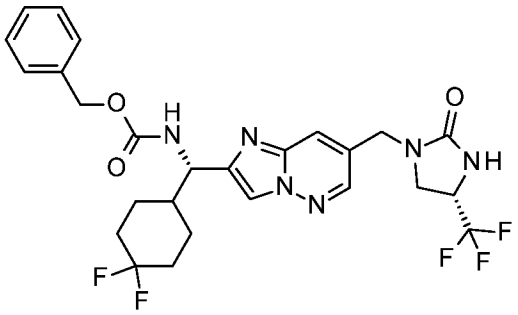


Схема 12, стадия A: Параллельно проводили три реакции: В колбу добавляли гидрохлорид (4S)-1-[(6-аминопиридазин-4-ил)метил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-она (700 мг, 2,35 ммоль) и бензил-(S)-(3-бром-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-оксопропил)карбамат (1,25 г, 3,1 ммоль). Затем добавляли ТГФ (14 мл), триметилборат (1,30 мл, 11,4 ммоль) и DIEA (1,70 мл, 9,75 ммоль). Реакционную колбу закрывали и нагревали до 80 °C в течение 7,5 часа. Три реакционные смеси охлаждали до комнатной температуры, объединяли и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ и ацетоном, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевого твердого вещества (1,70 г, 42%). ЭР/МС (m/z): 468,2 (M+H).

Подготовительный синтез 63

(4S)-1-[[2-[(S)-Амино-(4,4-дифторциклогексил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил]метил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-он

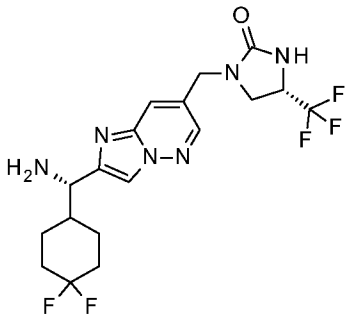


Схема 12, стадия B: В реактор гидрирования добавляли бензил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]карбамат (580 мг, 1,0 ммоль), EtOH (15 мл) и 10% Pd/C (560 мг, 0,53 ммоль). Реактор закрывали, вакуумировали при пониженном

давлении и наполняли водородом до давления 10 фунт/кв.дюйм. Процедуру дегазирования повторяли 3 раза, затем снова наполняли водородом при давлении 10 фунт/кв.дюйм. После перемешивания в течение 1,5 часа при комнатной температуре смесь пропускали через слой диатомовой земли и концентрировали растворитель в вакууме с получением указанного в заголовке соединения с достаточной степенью чистоты (377 мг, 81%). ЭР/МС (m/z): 433,2 (M+H).

Подготовительный синтез 64

Этил-5,5,5-трифтор-2-гидроксиимино-3-оксопентаноат

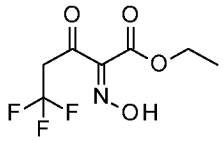


Схема 9, стадия A: Указанное в заголовке соединение получали из этил-5,5,5-трифтор-3-оксопентаноата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 35. ЭР/МС (m/z): 228,0 (M+H).

Подготовительный синтез 65

Этил-5,5,5-трифтор-2,3-бис(гидроксиимино)пентаноат

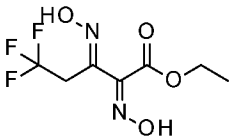


Схема 9, стадия B: Указанное в заголовке соединение получали из этил-5,5,5-трифтор-2-гидроксиимино-3-оксопентаноата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 39. ЭР/МС (m/z): 243,0 (M+H).

Подготовительный синтез 66

Этил-4-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилат

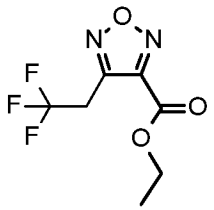


Схема 9, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из этил-5,5,5-трифтор-2,3-бис(гидроксиимино)пентаноата по существу таким же способом, как в подготовительном синтезе 44. ^{1}H ЯМР (d6-ДМСО) δ 4,54 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 4,01 (к, J = 9,7 Гц, 2H), 1,48 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Подготовительный синтез 67

N-(6-Хлор-5-метилпиридазин-3-ил)-2,2-диметилпропанамид

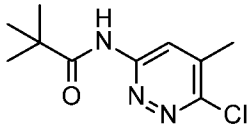


Схема 13, стадия A: В реактор непрерывного действия объемом 4 л, оснащенный рубашкой, верхнеприводной мешалкой, датчиком внутренней температуры и отверстием для обеспечения защитного слоя азота, добавляли 6-хлор-5-метилпиридазин-3-амин (250 г, 1,74 моль) в форме твердого вещества. В реактор добавляли 1-метил-2-пирролидинон (1,0 л), затем пиридин (280 мл, 3,46 моль). Смесь охлаждали до внутренней температуры 15 °C и тонкой струйкой добавляли пивалоилхлорид (280 мл, 2,29 моль), что привело к экзотерме, достигшей 35 °C за 10-15 минут. Через 1 час смесь нагревали до 35 °C еще 30 минут, затем оставляли остывать до 15 °C. К смеси по каплям добавляли воду (1,5 л), после чего смесь перемешивали в течение одного часа при 5 °C. Полученную густую суспензию фильтровали, чтобы собрать твердое вещество, которое промывали холодной водой (1 л). Твердое вещество сушили под давлением азота в течение 24 часов с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (365 г, 92%). ЭР/МС m/z (^{35}Cl/^{37}Cl) 228,0/230,0 $[M+H]^+$.

Подготовительный синтез 68

N-[6-Хлор-5-[(E)-2-(диметиламино)винил]пиридазин-3-ил]-2,2-диметилпропанамид

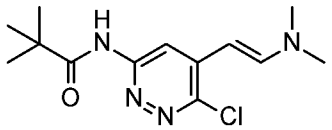


Схема 13, стадия B: В колбу, содержащую N-(6-хлор-5-метилпиридазин-3-ил)-2,2-диметилпропанамид (34,0 г, 149 ммоль), добавляли 1,1-диэтокси-N,N-диметилметанамин (100 мл, 583 ммоль) и ДМФА (13 мл). Затем смесь нагревали до 120 °C при перемешивании в атмосфере азота. Через 5 часов прекращали перемешивание и оставляли смесь стоять при комнатной температуре в течение 1 часа и 50 минут. За это время на дне колбы образовались крупные желтые кристаллы. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (150 мл) и сушили в течение ночи в вакуумной печи при 45 °C с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого кристаллического вещества (25,68 г, 61%). ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 283,0/285,0 $[M+H]^+$.

<u>Подготовительный синтез 69</u>

N-(6-Хлор-5-формилпиридазин-3-ил)-2,2-диметилпропанамид

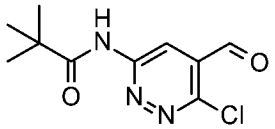


Схема 13, стадия C: К суспензии N-[6-хлор-5-[(E)-2-(диметиламино)винил]пиридазин-3-ил]-2,2-диметилпропанамида (25,58 г, 90,45 ммоль) в ТГФ (150 мл) и воде (150 мл) добавляли периодат натрия (67,5 г, 316 ммоль), в результате чего за несколько минут образовался плотный белый осадок. Смесь энергично перемешивали в течение 45 минут. После этого отфильтровывали твердое вещество и промывали EtOAc. Полученный фильтрат переносили в делительную воронку и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои дважды промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя гексанами и EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (19,28 г, 82%). ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 242,0/244,0 [M+H]+.

Подготовительный синтез 70

N-[6-Хлор-5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)пиридазин-3-ил]-2,2-диметилпропанамид

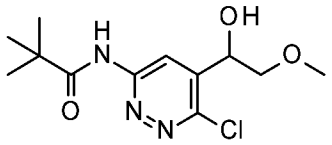


Схема 13, стадия D: Суспензию магниевых стружек (12,7 г, 522 ммоль) в ТГФ (200 мл) продували газообразным азотом. К стружкам добавляли 1,2-дибромэтан (3 мл, 34,5 ммоль) и осторожно нагревали смесь с помощью тепловой пушки до появления пузырьков. После начала реакции добавляли дополнительное количество 1,2-дибромэтана (1 мл, 2,18 ммоль). Смесь оставляли достигать комнатной температуры приблизительно на 20 минут и перемешивали еще 10 минут. Затем к смеси добавляли хлорид ртути (II) (700 мг, 2,57 ммоль) с получением мутной суспензии, которую перемешивали в течение 30 минут, затем охлаждали на бане из сухого льда/ацетона при -15 °C. По каплям добавляли раствор метилхлорметилового эфира (35 мл, 453 ммоль) в ТГФ (100 мл) за 30 минут, в результате чего температура повысилась до -8 °C. По завершении добавления реакционную смесь охлаждали до -25 °C и перемешивали в течение 2 часов, оставляя смесь нагреваться до -6 °C. В отдельной колбе растворяли N-(6-хлор-5-формилпиридазин-3-ил)-2,2-диметилпропанамид (21 г, 86,9 ммоль) в ТГФ (100 мл), помещали в атмосферу азота и охлаждали до -78 °C. Через канюлю добавляли полученный выше раствор реагента Гриньяра, в результате чего образовался осадок. После добавления убирали охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакцию гасили, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl, и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал растирали с EtOAc (150 мл) и гексанами (200 мл) и собирали твердое вещество фильтрованием. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя гексанами и EtOAc. Очищенный материал и первоначально собранное твердое вещество объединяли с получением указанного в заголовке соединения (13,66 г, 55%). ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 288,0/290,0 $[M+H]^+$.

Подготовительный синтез 71

N-[6-Хлор-5-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]пиридазин-3-ил]-2,2-диметилпропанамид

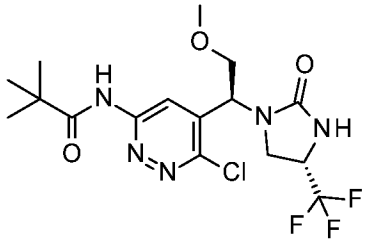


Схема 13, стадии E-G: К раствору N-[6-хлор-5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)пиридазин-3-ил]-2,2-диметилпропанамида (13,66 г, 47,47 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (27,0 г, 61,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 3 часа реакцию гасили тиосульфатом натрия (31 г, 193 ммоль), затем насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 1 часа. Разделяли слои, и органический слой промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный кетон использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС (m/z): 286,0 (M+H).

Полученный неочищенный кетон и дигидрохлорид (2S)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диамина (14,6 г, 72,6 ммоль) суспендировали в изопропиловом спирте (150 мл). Добавляли триэтиламин (21 мл, 149 ммоль) и перемешивали смесь при 75 °C в течение 2 часов, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и растворяли в MeOH (250 мл). По частям добавляли цианоборгидрид натрия (17,8 г, 269 ммоль), происходило выделение газа. Полученную суспензию перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли уксусную кислоту (20 мл, 346 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40 °C при перемешивании в течение 30 минут, после чего охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли ДХМ (200 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ при энергичном перемешивании. Разделяли слои и экстрагировали водный слой ДХМ (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в

вакууме. Полученный диамин использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС (m/z): 398,0 (M+H).

Полученный неочищенный диамин растворяли в ТГФ (150 мл) и нагревали до 60 °С. К смеси по частям добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (19,4 г, 116 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при указанной температуре на 1 час, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 н. гидроксид натрия (25 мл, 125 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и три раза промывали органический слой насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя гексаном и ацетоном, собирая второй элюированный диастереомер, с получением указанного в заголовке соединения (7,74 г, 38%). ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 424,0/426,0 $[M+H]^+$.

Подготовительный синтез 72

Бензил-N-[(S)-[6-хлор-7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]-(4,4-дифторциклогексил)метил]карбамат

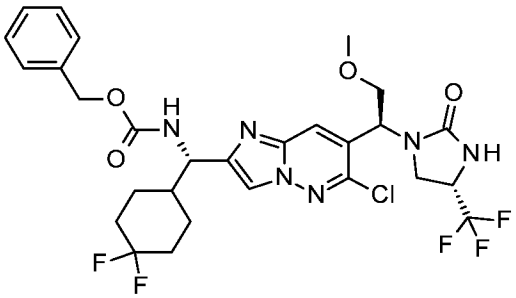


Схема 13, стадии H и I: К раствору N-[6-хлор-5-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]пиридазин-3-ил]-2,2-диметилпропанамида (7,7 г, 18 ммоль) в MeOH (20 мл) в 2-горлой круглодонной колбе с обратным холодильником добавляли 5 М водный раствор хлористоводородной кислоты (70 мл, 350 ммоль). Смесь нагревали при 110 °С в течение 30 минут. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме, затем один раз выпаривали вместе с MeOH. Затем растворяли остаток в минимальном количестве MeOH и разбавляли EtOAc. Смесь подщелачивали, добавляя 5 н. NaOH, затем три раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением

неочищенного амина, который использовали на следующей стадии без очистки. ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 340,0/342,0 [M+H]+.

Полученный неочищенный амин растворяли в ТГФ (100 мл) вместе с бензил-N-[(1S)-3-бром-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-оксопропил]карбаматом (7,71 г, 19,1 ммоль) и бикарбонатом натрия (4,1 г, 48 ммоль). Полученную смесь нагревали при 70 °C и перемешивали в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, полученное твердое вещество отфильтровывали из реакционной смеси и промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали полученный остаток хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ и MeOH, с получением указанного в заголовке соединения (9,04 г, 77%). ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 645,2/647,2 $[M+H]^+$.

Подготовительный синтез 73

(4S)-1-[(1S)-1-[2-[(S)-Амино-(4,4-дифторциклогексил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил]-2-метоксиэтил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-она гидрохлорид

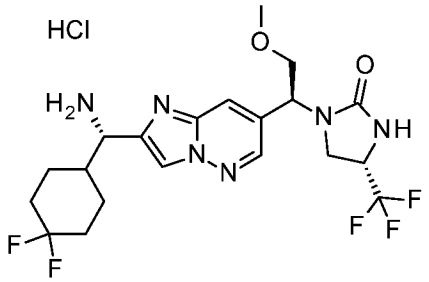


Схема 13, стадия J: В колбу для работы под давлением добавляли 5% палладий на углероде (2,1 г, 0,99 ммоль). К катализатору добавляли бензил-N-[(S)-[6-хлор-7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]-(4,4-дифторциклогексил)метил]карбамат (9,0 г, 13,12 ммоль) в виде раствора в охлажденном MeOH (100 мл) в атмосфере азота. Колбу продували азотом, затем наполняли газообразным водородом (20 фунт/кв.дюйм) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После этого реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю, которую дополнительно промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме. К неочищенному продукту добавляли 2-пропанол (50 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Полученную суспензию охлаждали до -78 °C в течение 10 минут, фильтровали и промывали твердое

вещество 1:1 смесью гексан/эфир (200 мл), затем дополнительно промывали гексанами. Полученное белое твердое вещество сушили под давлением азота с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5,86 г, 87%). ЭР/МС (m/z): 477,2 (M+H).

Подготовительный синтез 74

[3-Хлор-6-(2,2-диметилпропаноиламино)пиридазин-4-ил]метил 4-метилбензолсульфонат

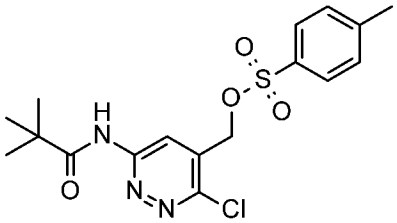


Схема 14, стадии A-B: N-(6-Хлорпиридазин-3-ил)-2,2-диметилпропанамид (42,1 г, 197 ммоль) и MeOH (0,50 л) добавляли в 3-горлую колбу и нагревали раствор до 80 °C. К реакционной смеси медленно добавляли воду (250 мл) за 25 минут и перемешивали смесь 15 минут. Отдельно получали раствор персульфата аммония (67 г, 293,6 ммоль) в воде (250 мл) и оставляли нагреваться до комнатной температуры, затем его добавляли к реакционной смеси приблизительно за 35 минут через капельную воронку. Затем реакционную смесь перемешивали еще 45 минут и прекращали нагревание. К реакционной смеси тонкой струйкой добавляли раствор сульфита натрия (50 г, 396,7 ммоль) в воде (250 мл) за 10 минут. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь фильтровали и промывали твердое вещество 2:1 смесью MeOH/вода (100 мл), затем водой (100 мл). Затем переносили фильтрат в делительную воронку и экстрагировали изопропилацетатом (300 мл, затем 200 мл). Водный слой отбрасывали, а объединенные органические экстракты промывали 1:1 раствором 2 M водного K_2CO_3 и насыщенного водного раствора хлорида натрия (100 мл). Объединенные органические слои фильтровали, затем выпаривали вместе с ацетонитрилом (2 ×250 мл) с получением оранжевого маслянистого вещества. Полученное неочищенное маслянистое вещество перемешивали при комнатной температуре и по каплям добавляли воду (25 мл). В смесь вносили затравку твердого продукта и добавляли еще 100 мл воды. После перемешивания в течение еще 10 минут добавляли

дополнительное количество воды (100 мл) в течение 10 минут и перемешивали смесь в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (100 мл). Фильтрат еще раз фильтровали и объединяли полученное твердое вещество с первоначально собранной партией твердого вещества, и сушили под вакуумом (10 мбар, 40 °C) в течение четырех дней. Полученное неочищенное твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (12,53 г, приблизительная чистота 80% мас.). ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 244,0/246,0 $[M+H]^+$.

Полученное твердое вещество (12,45 г, 40,9 ммоль, чистота 80% мас.) суспендировали в ацетонитриле (60 мл) и перемешивали при комнатной температуре. К полученной смеси добавляли ТЭА (9 мл, 64,6 ммоль) и DMAP (250 мг, 2,0 ммоль) с получением коричневого раствора. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и четырьмя равными порциями добавляли пара-толуолсульфоновый ангидрид (15,2 г, 45,2 ммоль). Приблизительно через 35 минут добавляли небольшую часть полученного ранее продукта в качестве затравочных кристаллов. 2 М водный раствор гидросульфата калия (40 мл, 80 ммоль) разбавляли водой (120 мл) и добавляли тонкой струйкой. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 часов и 20 минут при комнатной температуре. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали 25% водным раствором ацетонитрила (100 мл), затем водой (100 мл). Твердое вещество сушили в вакуумной печи (40 °C, 10 мбар) в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,97 г, 20% за 2 стадии). ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 398,0/400,0 $[M+H]^+$.

Подготовительный синтез 75

N-[6-Хлор-5-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]пиридазин-3-ил]-2,2-диметилпропанамид

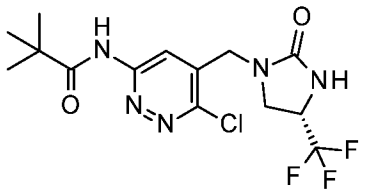


Схема 14, стадии C-D: В колбу объемом 1 л, оснащенную механической мешалкой, датчиком температуры и отверстием для подачи азота, добавляли дигидрохлорид (2S)-

3,3,3-трифторпропан-1,2-диамина (26,3 г, 131 ммоль) и трехосновной фосфат калия (69 г, 325 ммоль). К твердым веществам добавляли ДМСО (220 мл) и помещали смесь на водяную баню при комнатной температуре для поддержания внутренней температуры 24 °C. К смеси добавляли [3-хлор-6-(2,2-диметилпропаноиламино)пиридазин-4-ил]метил-4-метилбензолсульфонат (43,9 г, 108 ммоль), затем дополнительное количество ДМСО (25 мл) для промывания стенок колбы. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали приблизительно до 10 °C на ледяной бане и добавляли CDI (45 г, 272 ммоль) четырьмя равными порциями с интервалами приблизительно по 10 минут. По завершении добавления смесь перемешивали в течение 35 минут, после чего добавляли дополнительное количество CDI (5 г, 30,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 5 минут, затем добавляли воду (50 мл) и перемешивали смесь в течение 1 часа. К полученному раствору добавляли гидроксид натрия (5 н. водный раствор, 50 мл, 250 ммоль) и перемешивали смесь 2,5 часа. К полученному раствору через капельную воронку добавляли воду (440 мл) за 10 минут, и во время добавления образовалось белое твердое вещество. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа, затем собирали твердое вещество фильтрованием и промывали 25% водным раствором ДМСО (400 мл), затем водой (600 мл). Неочищенное твердое вещество сушили под вакуумом с получением продукта с примесями. Затем твердое вещество загружали в колбу объемом 1 л и суспендировали в циклопентилметиловом эфире (650 мл). Присоединяли конденсатор и нагревали смесь до 110 °C в течение 4,5 часа. Прекращали нагревание и оставляли смесь остывать при перемешивании в течение 4 часов и 40 минут. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали циклопентилметиловым эфиром (100 мл). Твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение ночи (50 °C, 10 мбар) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (30,2 г, 71%). ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 380,1/382,1 [M+H]+.

Подготовительный синтез 76

(4S)-1-[(6-Амино-3-хлорпиридазин-4-ил)метил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-он

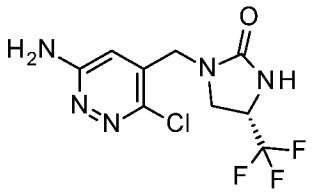


Схема 14, стадия E: Суспензию N-[6-хлор-5-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]пиридазин-3-ил]-2,2-диметилпропанамида (30,0 г, 77,4 ммоль) в MeOH (75 мл) добавляли к раствору концентрированной хлористоводородной кислоты (75 мл, 873,2 ммоль), разбавленной в воде (75 мл). Смесь нагревали при 70 °C при перемешивании в течение 7 часов, затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре еще на 9,5 часа. К смеси добавляли гидроксид аммония (28% водный раствор, 150 мл, 1100 ммоль) в течение 10 минут, в результате чего образовался осадок. Смесь перемешивали в течение 5,5 часа и собирали твердое вещество фильтрованием, и промывали водой (150 мл). Твердое вещество сушили на воздухе, затем дополнительно сушили в вакуумной печи (10 мбар, 50 °C) с получением указанного в заголовке соединения (20,2 г, 87%). ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 296,0/298,0 $[M+H]^+$.

Подготовительный синтез 77

Бензил-N-[(S)-[6-хлор-7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]-(4,4-дифторциклогексил)метил]карбамат

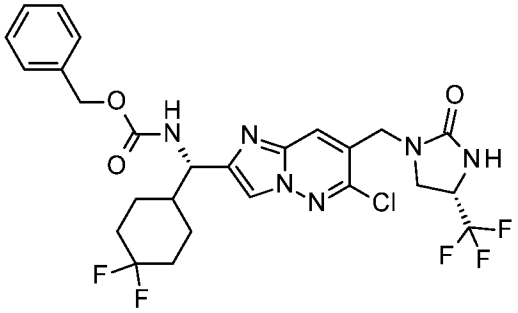


Схема 14, стадия F: В колбу добавляли (4S)-1-[(6-амино-3-хлорпиридазин-4-ил)метил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-он (23,88 г, 80,8 ммоль), бензил-N-[(1S)-3-бром-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-оксопропил]карбамат (38,0 г, 94,0 ммоль), ТГФ (400 мл) и бикарбонат натрия (23,0 г, 273,8 ммоль). Смесь нагревали при 65 °C. Через 6,25 часа добавляли дополнительное количество бензил-N-[(1S)-3-бром-1-(4,4-дифторциклогексил)-

2-оксопропил]карбамата (2,0 г, 4,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали с еще 16 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали ДХМ. Затем полученный фильтрат объединяли со второй реакционной смесью, полученной в масштабе 93,6 ммоль. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 2-5% MeOH и ДХМ. Очищенный материал выпаривали вместе с н-гептаном с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевого твердого вещества (97 г, 91%). ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 601,0/603,0 $[M+H]^+$.

Подготовительный синтез 78

(4S)-1-[[2-[(S)-Амино-(4,4-дифторциклогексил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил]метил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-она гидрохлорид

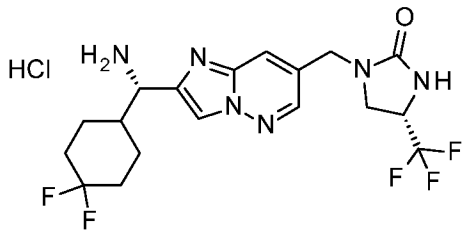


Схема 14, стадия G: В колбу, содержащую бензил-N-[(S)-[6-хлор-7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]-(4,4-дифторциклогексил)метил]карбамат (15,1 г, 23,4 ммоль) и 10% палладий на углероде (6,49 г, 3,05 ммоль), в атмосфере азота добавляли MeOH (140 мл). Колбу вакуумировали и наполняли газообразным водородом из баллона. Затем через раствор барботировали водород из баллона в течение приблизительно 10 минут и перемешивали смесь под давлением водорода из баллона в течение ночи. Полученную смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали осадок на фильтре EtOH (300 мл), затем ДХМ (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого пенистого вещества. К полученному остатку добавляли 2-пропанол (400 мл) и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником до получения почти однородной смеси. Затем полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем помещали в морозильную камеру при -20 °C на ночь. Полученную суспензию фильтровали и промывали твердое вещество 1:1 смесь диэтиловый эфир:н-гептан (125 мл). Твердое

вещество сушили на воздухе, затем переносили в контейнер и дополнительно сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8,98 г, 82%). ЖХМС (m/z): ЭР/МС (m/z): 433,0 (M+H).

Подготовительный синтез 79

N-[6-Хлор-5-(триметилсилилметил)пиридазин-3-ил]-2,2-диметилпропанамид

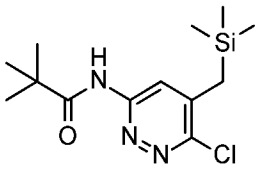


Схема 15, стадия A: В реактор непрерывного действия объемом 4 л, оснащенный верхнеприводной мешалкой, датчиком внутренней температуры и отверстием для обеспечения защитного слоя азота, добавляли DIEA (195 мл, 1,39 ммоль) и ТГФ (500 мл). Раствор охлаждали до -30 °C, используя баню из сухого льда/ацетона, и по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 M в гексанах, 500 мл, 1,30 мл), поддерживая внутреннюю температуру от -20 °C до -15 °C. Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем по каплям добавляли раствор N-(6-хлор-5-метилпиридазин-3-ил)-2,2-диметилпропанамида (125,0 г, 549 ммоль) в ТГФ (500 мл) в течение приблизительно 30 минут, поддерживая внутреннюю температуру от -20 °C до -15 °C. Полученную темно-красную смесь перемешивали еще 10 минут. Добавляли хлортриметилсилан (80 мл, 629 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже -20 °C. Через 30 минут реакционную смесь оставляли нагреваться до 0 °C в течение 30 минут, после чего реакционную смесь медленно выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (1 л) и охлаждали на ледяной бане, поддерживая температуру ниже 10 °C. Смесь энергично перемешивали в течение 10 минут и разделяли фазы. Водный слой отбрасывали, а органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 x 1 л), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл). Затем органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме до минимального объема. Неочищенный остаток разбавляли н-гептаном (500 мл) и концентрировали в вакууме для удаления большей части гексанов и ТГФ. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем суспензию концентрировали до приблизительно 1 объема гептана (общая масса 250 г), помещали на

ледяную баню и перемешивали в течение 2 часов. Затем суспензию фильтровали и промывали твердое вещество холодным н-гептаном (100 мл), и сушили под давлением азота с вакуумным отсосом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (91,3 г, 56%). ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 300,0/302,0 $[M+H]^+$.

Подготовительный синтез 80

N-[6-Хлор-5-(хлорметил)пиридазин-3-ил]-2,2-диметилпропанамид

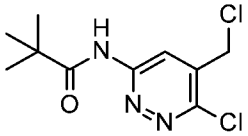


Схема 15, стадия B: К раствору N-[6-хлор-5-(триметилсилилметил)пиридазин-3-ил]-2,2-диметилпропанамида (37,1 г, 124 ммоль) в 2-пропаноле (500 мл) добавляли NCS (17,26 г, 129,3 ммоль), затем ДМФА (100 мл). Смесь перемешивали 1,5 часа при комнатной температуре, и за это время смесь стала однородной. Реакционную смесь медленно выливали в колбу, содержащую ледяную воду (2 л) и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (500 мл), образовался белый осадок. Смесь энергично перемешивали, добавляя еще 1 л деионизированной воды. Затем полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (3 × 500 мл). Твердое вещество сушили в атмосфере азота и дополнительно сушили в вакуумной печи (40 °C, 10 мбар) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (27,6 г, 85%). ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 262,0/264,0 [M+H]+.

Подготовительный синтез 81

N-[6-Хлор-5-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]пиридазин-3-ил]-2,2-диметилпропанамид

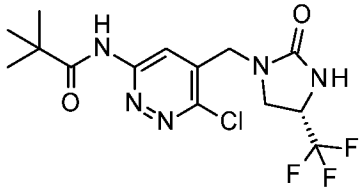


Схема 15, стадии C-D: К раствору N-[6-хлор-5-(хлорметил)пиридазин-3-ил]-2,2-диметилпропанамида (28,6 г, 109,1 ммоль) в ацетонитриле (720 мл) добавляли

дигидрохлорид (2S)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диамина (24,1 г, 120,0 ммоль), затем DIEA (76 мл, 436 ммоль) и йодид натрия (16,4 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,25 часа, после чего добавляли дополнительное количество дигидрохлорида (2S)-3,3,3-трифторпропан-1,2-диамина (2,5 г, 12,4 ммоль) и DIEA (5 мл, 28,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали в вакууме до общего объема приблизительно 100 мл. К смеси добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, затем три раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали 1:1 смесью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением оранжевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Полученный остаток суспендировали в ТГФ (400 мл) и нагревали до 65 °C. К реакционной смеси по частям добавляли CDI (45,0 г, 277,5 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь снимали с нагревателя и осторожно гасили, медленно по частям добавляя воду (50 мл). После прекращения выделения газа смесь нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 20 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления приблизительно 150 мл растворителя, затем смесь медленно выливали в колбу объемом 4 л, содержащую ледяную воду (2 л), при быстром перемешивании, в результате чего образовался светло-коричневый осадок. Смесь разбавляли дополнительным количеством воды (700 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Холодную суспензию фильтровали и промывали твердое вещество водой (приблизительно 500 мл). Твердое вещество сушили на воздухе, затем промывали диэтиловым эфиром (200 мл, затем 50 мл). Полученный белый порошок сушили под давлением азота с вакуумным отсосом, затем дополнительно сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (34,26 г, 82%). ЭР/МС m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 380,0/382,0 $[M+H]^+$.

Пример 1

3-Циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]изоксазол-4-карбоксамид

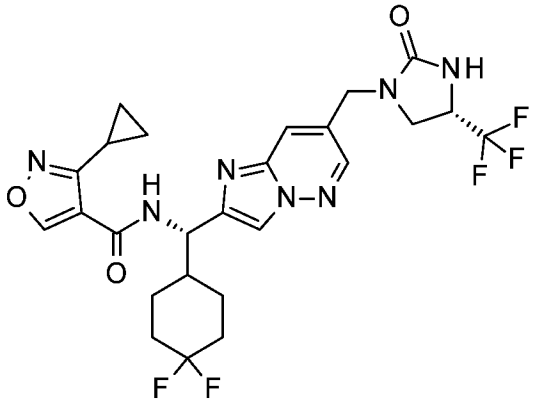


Схема 12, стадия C: В колбу добавляли HATU (151 мг, 0,395 ммоль), 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновую кислоту (64 мг, 0,397 ммоль) и ТГФ (5 мл). Суспензию перемешивали в течение 5 минут и добавляли DIEA (172 мкл, 0,99 ммоль). Еще через 10 минут добавляли (4S)-1-[[2-[(S)-амино-(4,4-дифторциклогексил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил]метил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-он (151 мг, 0,396 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Удаляли растворитель в вакууме, а неочищенный материал очищали обращенно-фазовой очисткой [колонка: C18, 86 г; элюент: градиент от 35% до 45% ацетонитрила в 10 мМ растворе бикарбоната аммония с 5% MeOH (pH 10,0)], с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 70%). ЭР/МС (m/z): 568,2 (M+H).

Пример 2

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-этилизоксазол-4-карбоксамид.

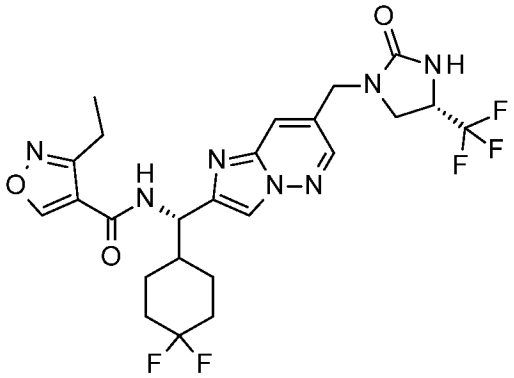


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-этилизоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1. ЭР/МС (m/z): 556,2 (M+H).

Пример 3

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-метилизоксазол-4-карбоксамид

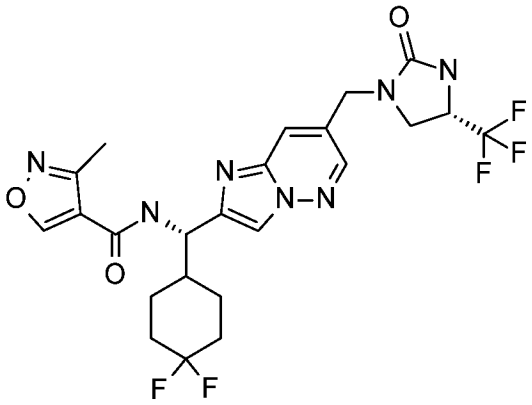


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1. ЭР/МС (m/z): 542,2 (M+H).

Пример 4

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(дифторметил)изоксазол-4-карбоксамид

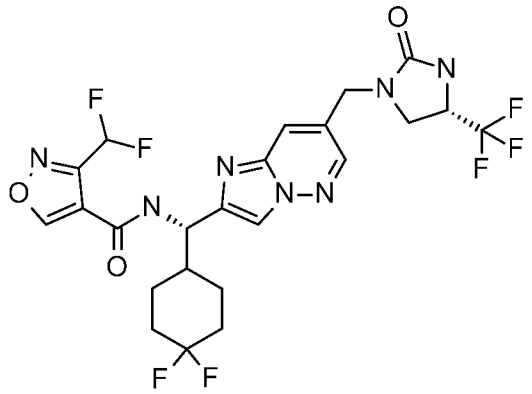


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-(дифторметил)изоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1 (получение указанной кислоты описано в *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3935-3940). ЭР/МС (m/z): 578,0 (M+H).

Пример 5

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(1,1-дифторэтил)изоксазол-4-карбоксамид

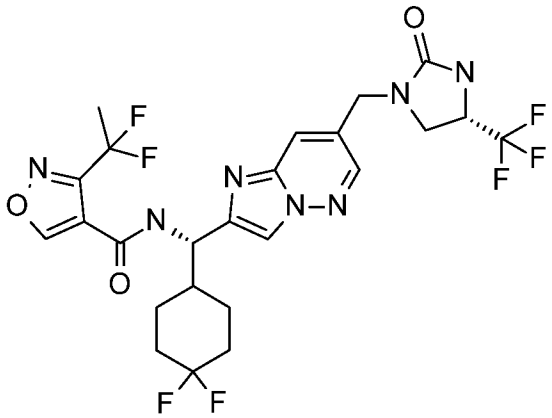


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-(1,1-дифторэтил)изоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1. ЭР/МС (m/z): 592,0 (M+H).

Пример 6

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

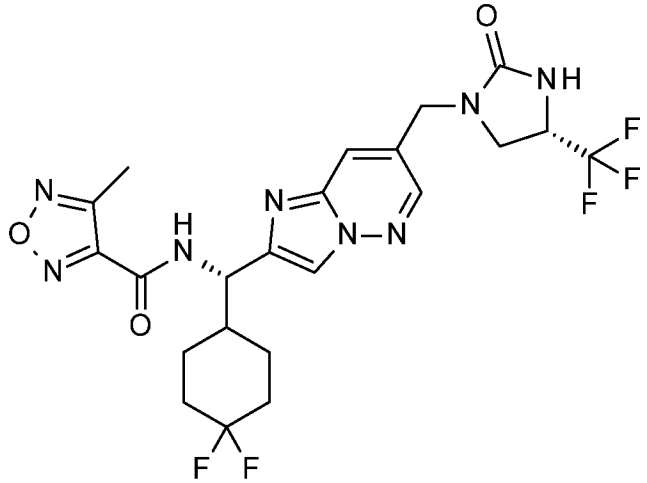


Схема 12, стадия C: В колбе растворяли 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновую кислоту (490 мг, 3,825 ммоль) и HATU (1,30 г, 3,42 ммоль) в ДМФА (10 мл) и охлаждали на бане из сухого льда/ацетона при -40 °C. К полученной смеси добавляли ТЭА (850 мкл, 6,10 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 минут. В это время реакционную смесь через шприц переносили в колбу, содержащую (4S)-1-[[2-[(S)-амино-(4,4-дифторциклогексил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил]метил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-он (988 мг, 2,28 ммоль), и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре. Приблизительно через 50 минут смесь разбавляли EtOAc (150 мл), переносили в делительную воронку и промывали 1:1 смесью насыщенного водного раствора хлорида натрия и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, затем еще раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водные слои снова экстрагировали EtOAc один раз. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и фильтровали. Удаляли растворитель в вакууме, а неочищенный материал очищали обращенно-фазовой очисткой [колонка: C18, 275 г; элюент: градиент от 35% до 60% ацетонитрила в 10 мМ растворе бикарбоната аммония], с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, 57%). ЭР/МС (m/z): 543,1 (M+H).

Пример 7

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(фторметил)изоксазол-4-карбоксамид

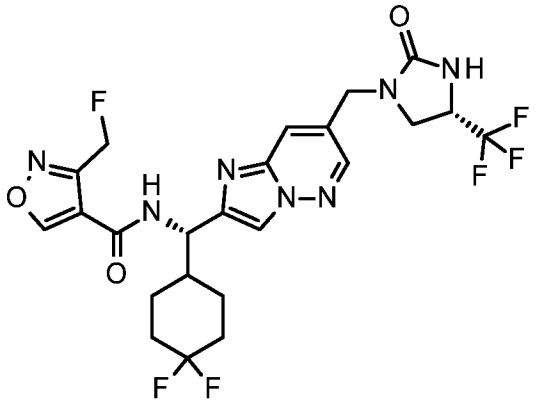


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-(фторметил)изоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1. ЭР/МС (m/z): 560,2 (M+H).

Пример 8

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(2,2-дифторэтил)изоксазол-4-карбоксамид

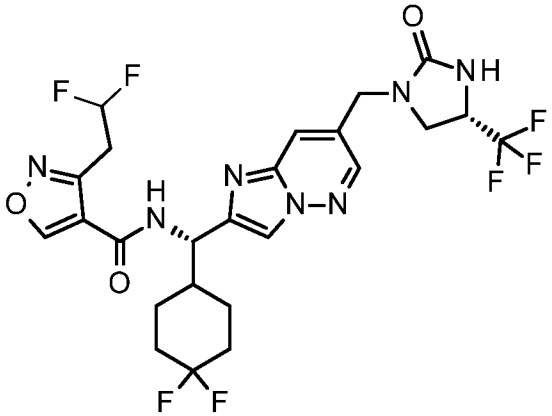


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-(2,2-дифторэтил)изоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1. ЭР/МС (m/z): 592,2 (M+H).

Пример 9

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(2-фторэтил)изоксазол-4-карбоксамид

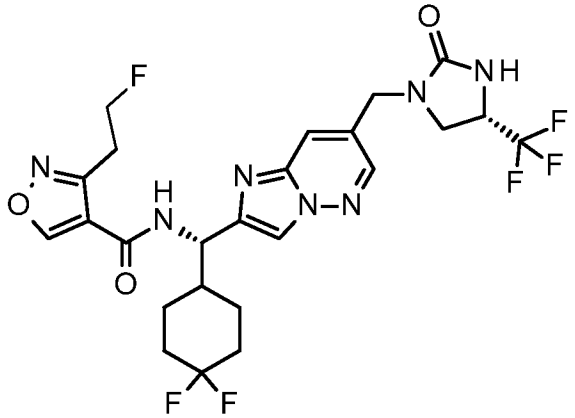


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-(2-фторэтил)изоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1. ЭР/МС (m/z): 574,2 (M+H).

Пример 10

3-(3,3-Дифторциклобутил)-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]изоксазол-4-карбоксамид

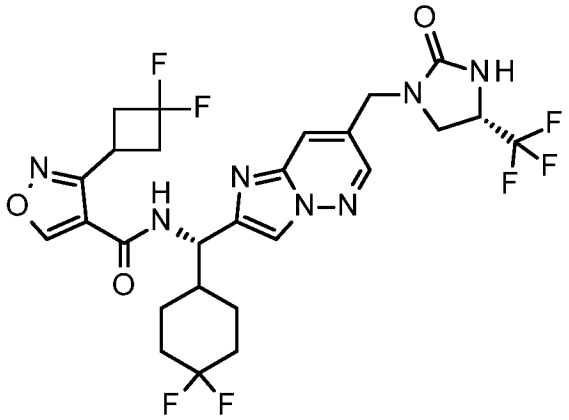


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-(3,3-дифторциклобутил)изоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1. ЭР/МС (m/z): 618,1 (M+H).

Пример 11

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(трифторметил)изоксазол-4-карбоксамид

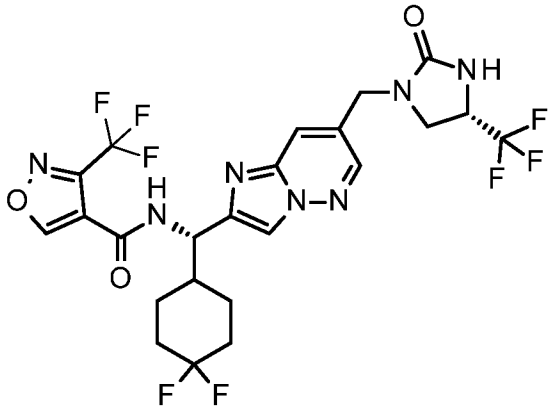


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-(трифторметил)изоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1. ЭР/МС (m/z): 596,1 (M+H).

Пример 12

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(1-фторциклопропил)изоксазол-4-карбоксамид

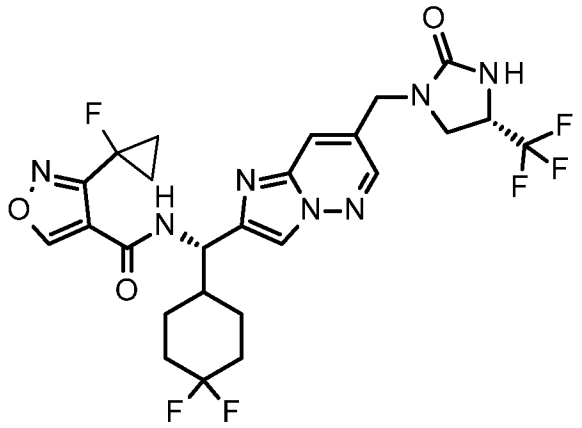


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-(1-фторциклопропил)изоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1. ЭР/МС (m/z): 586,2 (M+H).

Пример 13

3-[Циклопропил(дифтор)метил]-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]изоксазол-4-карбоксамид

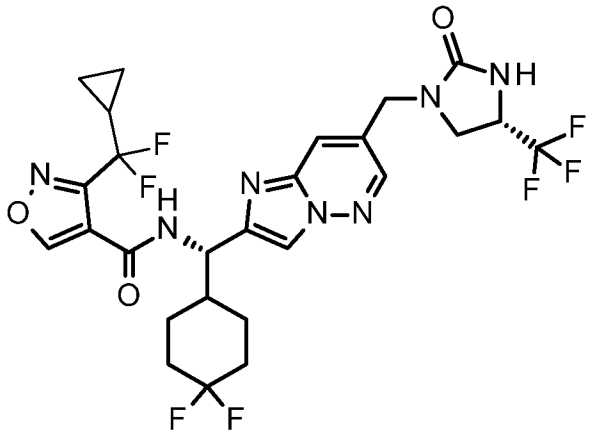


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-[циклопропил(дифтор)метил]изоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1. ЭР/МС (m/z): 618,3 (M+H).

Пример 14

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(1-метилциклопропил)изоксазол-4-карбоксамид

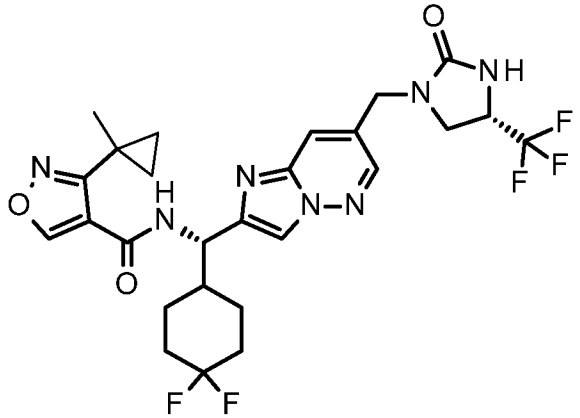


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-(1-метилциклопропил)изоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1. ЭР/МС (m/z): 582,2 (M+H).

Пример 15

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(1-фтор-1-метилэтил)изоксазол-4-карбоксамид

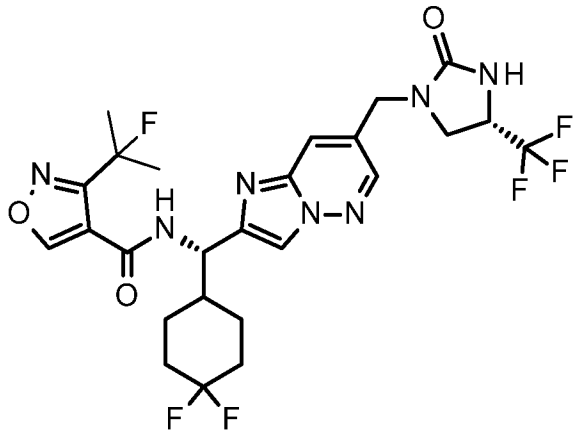


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-(1-фтор-1-метилэтил)изоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1. ЭР/МС (m/z): 588,2 (M+H).

Пример 16

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-изопропилизоксазол-4-карбоксамид

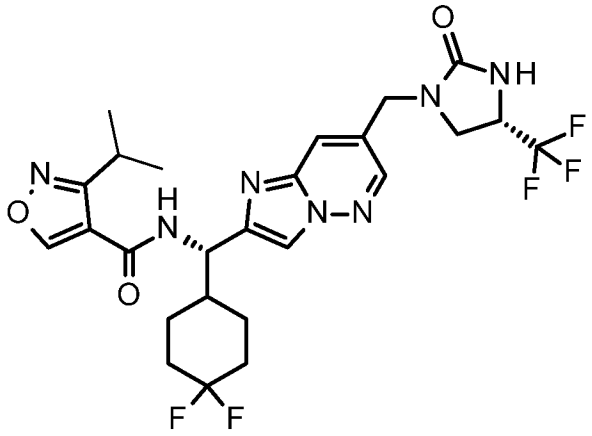


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 3-изопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 1. ЭР/МС (m/z): 570,2 (M+H).

Пример 17

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-этил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

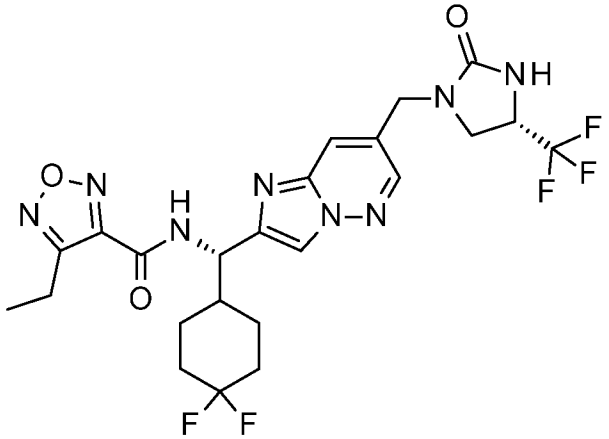


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 4-этил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 6. ЭР/МС m/z 557,2 (M+H).

Пример 18

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(дифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

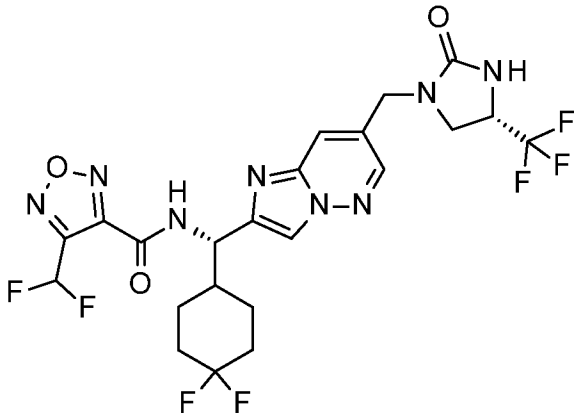


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из 4-(дифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 6. ЭР/МС m/z 579,0 (M+H).

Пример 19

4-Циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

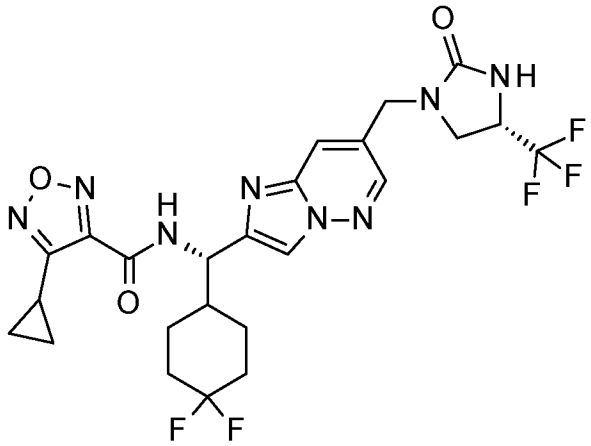


Схема 12, стадия C: Этил-4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилат (75 мг, 0,41 ммоль) растворяли в ТГФ (4,0 мл) и воде (2,0 мл), затем добавляли водный раствор LiOH (1,0 M, 0,45 мл, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем добавляли дополнительное количество водного раствора LiOH (1,0 M, 0,25 мл, 0,25 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре смесь концентрировали в вакууме. Добавляли толуол и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДМФА (1,6 мл) и охлаждали до -30 °C на бане из ацетонитрила/сухого льда. Добавляли HATU (0,31 г, 0,84 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 минут при -30 °C, затем убирали баню. По достижении 0 °C добавляли (4S)-1-[[2-[(S)-амино-(4,4-дифторциклогексил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил]метил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-он (175 мг, 0,41 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Через 1 час смесь разбавляли EtOAc, переносили в делительную воронку и промывали 1:1 смесью воды и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя ацетоном и гексаном, с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 56%). ЭР/МС (m/z) 569,2 (M+H).

<u>Пример 19a</u>

Получение 4-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид; соль с этансульфоновой кислотой

Эзилатную соль 4-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида получали посредством растворения 4-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (1,8 г, 3,166 ммоль) (пример 19) в EtOAc (10 мл), перемешивая со скоростью 800 об./мин. при комнатной температуре, с получением прозрачного желтоватого раствора. Полученный раствор фильтровали через 0,45 мкм шприц-фильтр в новую чистую колбу. К полученному

раствору добавляли 95% этансульфоновую кислоту (300 мкл, 3,473 ммоль), и раствор оставался прозрачным. Через несколько минут раствор начал мутнеть. Через час образовалась густая взвесь белого твердого вещества, и добавляли еще 10 мл EtOAc, чтобы немного разбавить суспензию. Полученную суспензию оставляли перемешиваться при 800 об./мин. в течение ночи. Образовалась густая суспензия ярко-белого твердого вещества. Белое твердое вещество выделяли на бумажном фильтре Whatman под вакуумом. Осадок ярко-белого твердого вещества сушили на фильтре в течение 15 минут под потоком азота, затем выдерживали в течение ночи в вакуумной печи при 70 °C с получением указанного в заголовке соединения (1,283 г, 59,7%).

Рентгеновская порошковая дифракция кристаллических форм

Профили РПД кристаллических твердых веществ записывали на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D4 Endeavor, оснащенном источником CuKα и детектором Vantec, работающем при 35 кВ и 50 мА. Образец сканировали от 4 до 40 2θ° с размером шага 0,008 2θ° и скоростью сканирования 0,5 с/шаг, и используя щель расходимости 1,0 мм, неподвижную антирассеивающую щель 6,6 мм и щель детектора 11,3 мм. Сухой порошок упаковывали на кварцевый держатель образца и с помощью предметного стекла получали гладкую поверхность. Профили дифракции кристаллической формы записывали при температуре и относительной влажности окружающей среды. Положения пиков кристалла определяли в MDI-Jade после полного сдвига профиля относительно внутреннего стандарта NIST 675 с пиками при 8,853 и 26,774 2θ°. Специалистам в области кристаллографии известно, что для любой данной кристаллической формы относительные интенсивности пиков дифракции могут варьироваться вследствие предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами как морфология и форма кристалла. При наличии эффекта предпочтительной ориентации, интенсивности пиков являются переменными, но положения характеристических пиков полиморфа не меняются (см., например, Фармакопею США №23, Национальный формуляр №18, страницы 1843-1844, 1995). Кроме того, специалистам в области кристаллографии также известно, что для любой данной кристаллической формы угловые положения пиков могут незначительно варьироваться. Например, положения пиков могут смещаться вследствие изменения температуры, при

которой анализируют образец, смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае вариабельность положения пика, составляющая ± 0,2 2θ°, учитывает указанные возможные отклонения, не препятствуя точному определению указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть основано на любой уникальной комбинации характеристических пиков.

Рентгеновская порошковая дифракция кристаллического 4-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида; соль с этансульфоновой кислотой

Полученный образец кристаллического примера 19a (4-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида; соль с этансульфоновой кислотой), который описывали с помощью профиля рентгеновской порошковой дифракции, используя излучение CuKα, демонстрировал пики дифракции (значения 2-тета), описанные ниже в таблице A, и, в частности, пики при 19,2 в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 19,7, 6,5 и 8,4; с допуском для углов дифракции 0,2 градуса.

Таблица А: Пики рентгеновской порошковой дифракции кристаллического 4-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида; соль с этансульфоновой кислотой

Пик	Угол (°2-тета) +/- 0,2°	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	6,5	83,7%
2	7,9	52,3%
3	8,4	58,7%
4	15,9	27,8%
5	18,2	43,4%
6	19,2	100,0%
7	19,7	97,5%
8	22,5	18,9%
9	23,9	43,0%
10	25,6	25,2%

Пример 20

4-Изопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

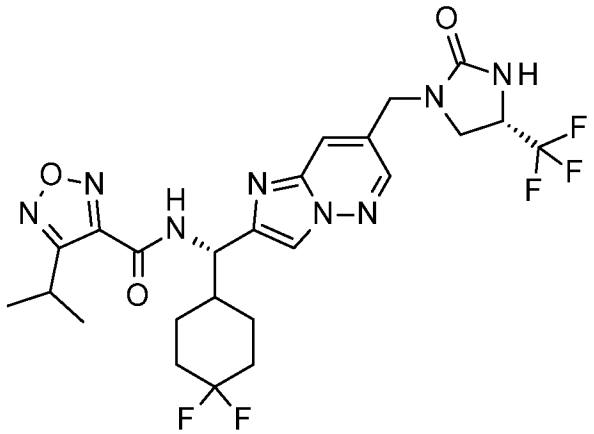


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из этил-4-изопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилата по существу таким же способом, как в примере 19. ЭР/МС m/z 571,2 (M+H).

Пример 21

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(трифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

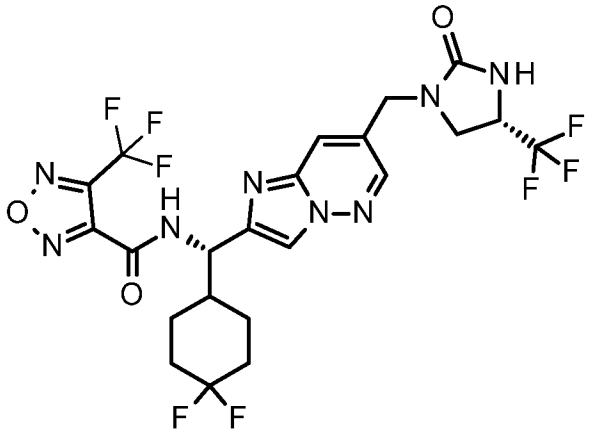


Схема 12, стадия C: Смесь этил-4-(трифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилата (61 мг, 0,29 ммоль) и (4S)-1-[[2-[(S)-амино-(4,4-дифторциклогексил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил]метил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-она (55,7 мг, 0,129 ммоль) в ацетонитриле (0,17 мл) нагревали в закрытой колбе при 90 °C. После перемешивания в течение 16 часов реакционную смесь охлаждали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексаном и ацетоном, с получением продукта с примесями. Затем полученный остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ [ацетонитрил/10 мМ $(NH_4)_2CO_3$ (pH 10)] с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (22 мг, 29%). ЭР/МС (m/z) 597,2 (M+H).

Пример 22

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

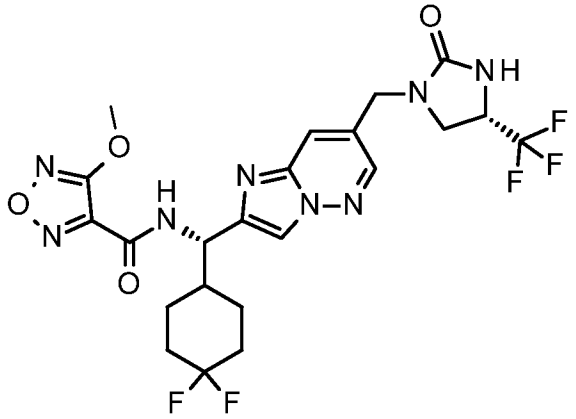


Схема 12, стадия C: К *трет*-бутил-N-(4-метокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)-N-метилкарбамату (65 мг, 0,25 ммоль) добавляли раствор (4S)-1-[[2-[(S)-амино-(4,4-дифторциклогексил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил]метил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-она (100 мг, 0,23 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Смесь нагревали до 60 °C в течение 40 минут, затем до 80 °C в течение 18 часов. Смесь концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 7 н. аммиаком в MeOH и ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого пенистого вещества (94 мг, выход 73%). ЭР/МС (m/z) 559,2 (M+H).

Пример 23

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

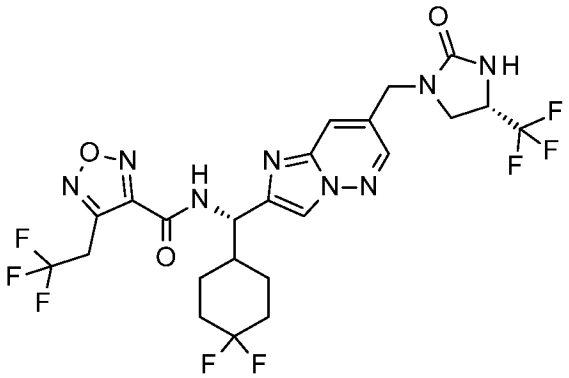


Схема 12, стадия C: Указанное в заголовке соединение получали из этил-4-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилата по существу таким же способом, как в примере 19. ЭР/МС m/z: 611,2 (M+H).

Пример 24

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

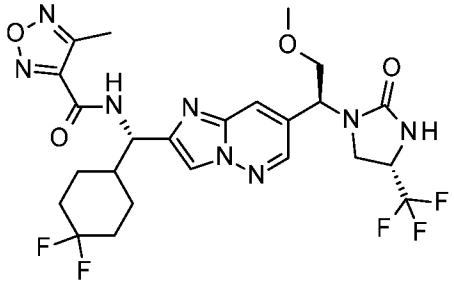


Схема 13, стадия K: К суспензии гидрохлорида (4S)-1-[(1S)-1-[2-[(S)-амино-(4,4-дифторциклогексил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил]-2-метоксиэтил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-она (7,5 г, 15 ммоль) в EtOAc (150 мл) добавляли триэтиламин (8,2 мл, 58 ммоль). После перемешивания в течение пяти минут добавляли 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновую кислоту (2,2 г, 17 ммоль), затем пропилфосфоновый

ангидрид (1,67 М раствор в EtOAc, 26 мл, 43,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа добавляли дополнительное количество 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (640 мг, 5 ммоль), триэтиламина (0,70 мл, 5 ммоль) и пропилфосфонового ангидрида (1,67 М раствор в EtOAc, 3 мл, 5 ммоль). После перемешивания в течение еще одного часа реакцию гасили водой, затем насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Смесь перемешивали в течение 5 минут, переносили в делительную воронку и разделяли слои. Водный слой еще два раза экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ и MeOH, с получением продукта с примесями, который повторно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ и EtOH, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,61 г, 77%). ЭР/МС (m/z): 587,2 (M+H).

Пример 24а

Получение N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида; полусоль с этан-1,2-дисульфоновой кислотой

Эдизилатную полусоль N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида получали посредством растворения N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида (2,92 г, 4,98 ммоль) (см. пример 24) в ацетонитриле (10 мл) с получением прозрачного желтого раствора, с последующим фильтрованием через 0,45 мкм шприц-фильтр в новую чистую колбу. Дигидрат 1,2-этандисульфоновой кислоты (580 мг, 2,513 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) при 80 °C. Перемешивая при 800 об./мин. при 60 °C, быстро добавляли полученный прозрачный бесцветный раствор этандисульфоновой кислоты, затем фильтровали в горячем состоянии через 0,45 мкм шприц-фильтр с получением

прозрачного желтого раствора указанного соединения. Прозрачный желтый раствор быстро превратился в мутную суспензию белого твердого вещества под желтым надосадочным раствором. После завершения добавления кислоты получали густую суспензию белого твердого вещества в желтом надосадочном растворе. Полученную суспензию перемешивали при 800 об./мин./60 °C в течение 30 минут. Выключали нагревание и перемешивали образец при 300 об./мин. по мере его остывания до комнатной температуры. Под желтым надосадочным раствором образовался густой слой ярко-белого твердого вещества. Белое твердое вещество выделяли на бумажном фильтре Whatman под вакуумом. Осадок ярко-белого твердого вещества сушили на фильтре в течение 15 минут под потоком азота, затем выдерживали в течение 1 часа в вакуумной печи при 70 °C с получением указанного соединения (3,03 г, 89,3%).

Рентгеновская порошковая дифракция кристаллического N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида; полусоль с этан-1,2-дисульфоновой кислотой (пример 24а)

Профиль РПД кристаллического твердого вещества записывали так, как описано в примере 19а. Полученный образец кристаллического примера 24а (N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид; полусоль с этан-1,2-дисульфоновой кислотой), который описывали с помощью профиля РПД, используя излучение CuKα, демонстрировал пики дифракции (значения 2-тета), описанные ниже в таблице B, и, в частности, пики при 17,1 в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 7,6, 19,4 и 10,7; с допуском для углов дифракции 0,2 градуса.

Таблица B: Пики рентгеновской порошковой дифракции кристаллического N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида; полусоль с этан-1,2-дисульфоновой кислотой

Пик	Угол (°2-тета) +/- 0,2°	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	7,6	76,4%
2	8,2	17,5%
3	10,7	54,9%
4	16,8	52,1%
5	17,1	100,0%
6	17,9	28,3%
7	19,4	64,1%
8	22,6	25,8%
9	23,8	22,6%
10	24,3	24,5%

Пример 25

4-Циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

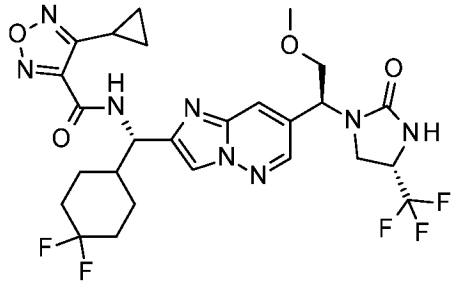


Схема 13, стадия K: Указанное в заголовке соединение получали из 4-циклопропил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 24. ЭР/МС (m/z): 613,2 (M+H)

Пример 26

3-Циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]изоксазол-4-карбоксамид

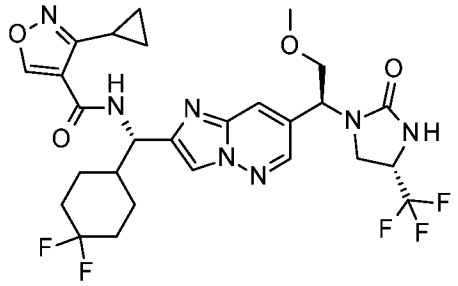


Схема 13, стадия K: Указанное в заголовке соединение получали из 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты по существу таким же способом, как в примере 24. ЭР/МС (m/z): 612,2 (M+H)

Пример 27

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(дифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

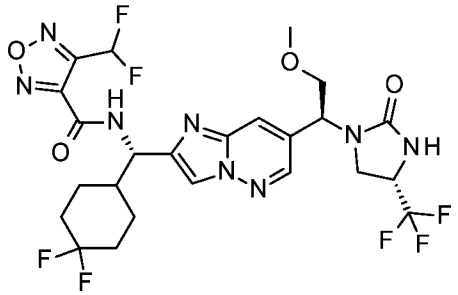


Схема 13, стадия K: В делительной воронке дважды промывали раствор гидрохлорида (4S)-1-[(1S)-1-[2-[(S)-амино-(4,4-дифторциклогексил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил]-2-метоксиэтил]-4-(трифторметил)имидазолидин-2-она (чистота 80% мас., 1,0 г, 1,56 ммоль) в EtOAc насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соответствующего

свободного основания, которое использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС (m/z): 477,2 (M+H).

Полученный амин и этил-4-(дифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилат (750 мг, 3,12 ммоль) объединяли в колбе, растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (400 мг, 3,24 ммоль). Колбу закрывали и перемешивали смесь при 70 °C в течение 9 часов, затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18, 360 г; растворитель A: 0,1% водн. HCO_2H, растворитель B: ацетонитрил; 30-100% растворителя B за 39 минут). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме для удаления летучих веществ и нейтрализовали полученную водную смесь насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Смесь три раза экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои сушили над MgSO4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (113 мг, 12%). ЭР/МС (m/z): 623,2 (M+H).

Пример 28

N-[(S)-(4,4-Дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(трифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид

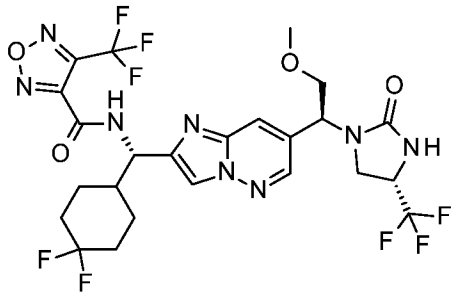


Схема 13, стадия K: Указанное в заголовке соединение получали из этил-4-(трифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксилата по существу таким же способом, как в примере 27 (121 мг, 82%). ЭР/МС (m/z): 641,2 (M+H).

Анализ AlphaLISA IL-17A:IL-17RA

Способность соединений ингибировать связывание IL-17A с IL-17RA можно оценить с помощью анализа AlphaLISA. Экспрессию и очистку белковых реагентов IL17A и IL17RA для AlphaLISA можно осуществлять по существу следующим образом. Конструкт из остатков 1-155 цитокина IL-17A (эталонная последовательность NP_002181) с C-концевой меткой AVI, за которой следует метка His, экспрессировали в клетках насекомых вместе с BirA для in vivo биотинилирования. Остатки 1-317 рецептора IL-17RA (NP_055154) с мутациями N206D/N265D экспрессировали в клетках насекомых с C-концевым сайтом расщепления тромбина, за которым следует метка FLAG. Каждый из IL-17A и IL-17RA подвергали ПЦР-амплификации и клонировали на системе TOPO в специальные, адаптированные для TOPO векторы pFastBac (Thermo Fisher Scientific, Карлсбад, штат Калифорния).

Таблица 1: Номера SEQ ID для последовательностей конструктов IL17A, BirA и IL17RA

Аминокислотная последовательность:	**SEQ ID NO:**
1-155 остатки IL17A + метка AVI + метка His (Эталонная последовательность NP_002181)	1
BirA (для in vivo биотинилирования)	2
1-317 остатки IL17RA с мутациями N206D, N265D + сайт расщепления тромбина + метка FLAG (NP_055154)	3

Для получения вируса использовали стандартную бакуловирусную экспрессию с применением модифицированной версии протокола системы Bac-to-Bac (Thermo Fisher Scientific, Карлсбад, штат Калифорния) в комбинации с бакмидой DH10EMBacY (Geneva Biotech, Женева, Швейцария). Ферментацию IL-17A и IL-17RA в клетках *Sf*9 проводили в течение 72 часов. Полученные белки собирали центрифугированием и переносили надосадочные растворы на очистку. Из надосадочного раствора выделяли IL-17A с помощью никель-аффинной хроматографии и дополнительно очищали эксклюзионной

хроматографией. Из надосадочного раствора выделяли IL-17RA с помощью FLAG-аффинной хроматографии и дополнительно очищали эксклюзионной хроматографией.

Для анализа соединений по данному изобретению 0,1 мкл раствора исследуемого соединения серийно разбавляли в 100% ДМСО, используя акустический жидкостный манипулятор Echo (LabCyte, Саннидейл, штат Калифорния), в 384-луночных проксипланшетах (Perkin Elmer). На планшет добавляли 5 мкл IL-17RA-FLAG, затем добавляли 5 мкл IL-17A-His с меткой Avi для обеспечения конечной концентрации 2 нМ IL-17RA и IL-17A, соответственно. Анализ проводили в 20 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 0,05% Tween-20, 0,1% альбумина сыворотки человека, pH 7, и 1% ДМСО. Аналитическую смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов. Через 2 часа инкубации на планшет добавляли 10 мкл стрептавидиновых донорных гранул (конечная концентрация 20 мкг/мл) и анти-FLAG акцепторных гранул (конечная концентрация 20 мкг/мл). Планшет инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре, затем считывали на системе Envision (Perkin Elmer). Относительные значения IC_{50} определяли с помощью четырехпараметрической подгонки, как показано в уравнении 1. В данном уравнении нижнее и верхнее значение определяют как плато кривой, и H представляет собой угловой коэффициент Хилла. При добавлении только 0,1% ДМСО ингибирующий эффект не наблюдали.

Уравнение 1

$$Y = Y_{нижнее} + (Y_{верхнее} - Y_{нижнее}/1 + 10^{(\log IC50-x)*H)})$$

Значения IC_{50}, представленные для примеров 1-28 в таблице 2, иллюстрируют ингибирование передачи сигналов, опосредованной рецептором IL-17, а также иллюстрируют активность соединений по п. 1 как ингибиторов связывания IL-17A с IL-17RA и, следовательно, как ингибиторов передачи сигналов, опосредованной IL-17A.

Клеточный анализ нейтрализации человеческого IL-17A

Способность соединений нейтрализовать активность IL-17A может быть оценена в клеточном анализе нейтрализации человеческого IL-17A, который проводили по существу следующим образом. Клетки HT-29 (№ HTB-38; ATCC) помещали на 96-луночный планшет (№ 3596; Costar) в количестве 20000 клеток на лунку в (модифицированной) среде Мак-Коя 5A (№ 16600-082; Gibco) с добавлением 10% FBS. Клетки обрабатывали

человеческим IL-17A в концентрации 90 нг/мл (№ 317-ILB; R&D Systems) в присутствии ингибитора в указанных концентрациях. Оценивали диапазон доз от 0,06 нМ до 16000 нМ. Через 48 часов измеряли CXCL1/GROα в культуральной среде с помощью доступного в продаже набора для твердофазного иммуноферментного анализа (№ DY275; R&D Systems). В каждый эксперимент включали обработку чистой средой для оценки базовых уровней CXCL1/GROα. Процентное ингибирование рассчитывали по следующему уравнению:

$$\left(\frac{[CXCL1]_{IL17A} - [CXCL1]_{соединение+IL17A}}{[CXCL1]_{IL17A} - [CXCL1]_{только\ среда}} \right) X\ 100$$

Значения IC_{50}, представленные для примеров 1-28 в таблице 2, иллюстрируют нейтрализацию передачи сигналов, опосредованной человеческим IL-17A, в клетках HT-29, а также иллюстрируют активность соединений по п. 1 как ингибиторов IL-17A.

Таблица 2: Значения IC_{50} для примеров 1-28

Соединение	IC_{50} в анализе AlphaLISA	IC_{50} в HT-29
Пример 1	15,7 ± 7,0 нМ (n = 6)	51,6 ± 23,5 нМ (n = 7)
Пример 2	15,2 ± 2,5 нМ (n = 2)	53,3 ± 26,4 нМ (n = 3)
Пример 3	27,7 ± 2,4 нМ (n = 4)	127 нМ (n =1)
Пример 4	13,0 ± 2,0 нМ (n = 4)	93,7 нМ (n = 1)
Пример 5	20,0 нМ (n = 1)	104 нМ (n = 1)
Пример 6	<9,45 нМ (n = 1)	94,2 нМ (n = 1)
Пример 7	37,8 нМ (n = 1)	128 нМ (n = 1)
Пример 8	15,5 нМ (n = 1)	52,4 нМ (n = 1)
Пример 9	10,6 нМ (n = 1)	46,5 нМ (n = 1)
Пример 10	47 нМ (n = 1)	48,9 нМ (n = 1)
Пример 11	<9,45 нМ (n = 1)	148 нМ (n = 1)
Пример 12	18,1 нМ (n = 1)	107 нМ (n = 1)
Пример 13	47,1 нМ (n = 1)	53,1 нМ (n = 1)
Пример 14	36,1 нМ (n = 1)	33,3 нМ (n = 1)
Пример 15	51,9 нМ (n = 1)	82,9 нМ (n = 1)
Пример 16	19,3 нМ (n = 4)	10,8 нМ (n = 1)
Пример 17	<9,45 нМ (n = 1)	15,9 нМ (n = 1)
Пример 18	<9,45 нМ (n = 1)	22,7 нМ (n = 1)
Пример 19	<9,45 нМ (n = 1)	10,1 нМ (n = 1)
Пример 20	<9,45 нМ (n = 1)	14,3 нМ (n = 1)
Пример 21	<9,45 нМ (n = 1)	10,1 нМ (n = 1)
Пример 22	11,4 нМ (n = 1)	83,4 нМ (n = 1)
Пример 23	<9,45 нМ (n = 1)	14,9 нМ (n = 1)
Пример 24	<9,45 нМ (n = 3)	9,3 ± 6,0 нМ (n = 4)
Пример 25	<9,45 нМ (n = 2)	2,2 ± 1,6 нМ (n = 4)
Пример 26	<9,45 нМ (n = 1)	7,0 нМ (n = 1)
Пример 27	<9,45 нМ (n = 1)	2,8 нМ (n = 1)
Пример 28	<9,45 нМ (n = 1)	4,6 нМ (n = 1)

Пероральная биодоступность у мышей

Пероральная биодоступность (%F) соединений по данному изобретению может быть определена у мышей посредством определения 8-часовой площади под кривой (AUC) в плазме крови (нМ*ч) после внутривенного и перорального введения, которое осуществляют по существу следующим образом. Соединение вводили самцам мышей (n = 3) посредством внутривенного (IV) болюса (1 мг/кг) или перорально (3 мг/кг). Для внутривенного введения использовали носитель из 20% мас./об. капситола в $NaPO_4$ буфере (25 мМ), доведенном до pH 2, в объеме 5 мл/кг. Для перорального введения использовали носитель HEC/P80/AF/PW (образец обрабатывали ультразвуком для получения однородной суспензии) в объеме 10 мл/кг. Образцы крови брали из подкожных вен, используя в качестве антикоагулянта K2-ЭДТА. Приблизительно 20 мкл крови (или количество, достаточное для 1 пятна) брали с помощью капиллярной трубки и переносили на карту в качестве сухой капли крови. Карты оставляли высыхать в течение по меньшей мере 2 часов перед отправкой на анализ. Концентрацию соединений в крови у каждой мыши измеряли с помощью тандемной хроматомасс-спектрометрии в моменты времени 0,08 (только IV) 0,25, 0,5, 0,75, 2, 4 и 8 часов. Пероральную биодоступность (%F) определяли по следующему уравнению: [$\%F = (AUC/доза)_{PO} / (AUC/доза)_{IV}$]. Результаты пероральной биодоступности для соединений из примеров 1-7, 9, 11, 19, 24 и 25 представлены в следующей таблице как %F. Полученные данные демонстрируют фармакологически эффективную пероральную доступность различных соединений по данному изобретению.

Соединение	**%F (мыши)**
Пример 1	34
Пример 2	28
Пример 3	35
Пример 4	59
Пример 5	49
Пример 6	75
Пример 7	47
Пример 9	12
Пример 11	55
Пример 19	47
Пример 24	107
Пример 25	37

Соединения по данному изобретению представляют собой новые ингибиторы передачи сигналов, опосредованной IL-17A, и демонстрируют выгодное сочетание фармакологических свойств, таких как эффективное ингибирование связывания IL-17A и передачи сигналов через рецептор IL-17, пероральная биодоступность и, в целом, благоприятный токсикологический профиль в 4-дневных исследованиях на крысах. Таким образом, соединения по данному изобретению, в частности, соединения формулы I, а также примеры, приведенные в данном описании, предположительно пригодны для лечения псориаза, ревматоидного артрита и/или рассеянного склероза, псориатического артрита, аксиального спондилоартрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, системной красной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза (PPP), атопического дерматита, астмы и ХОБЛ.

Перечень аминокислотных и нуклеотидных последовательностей

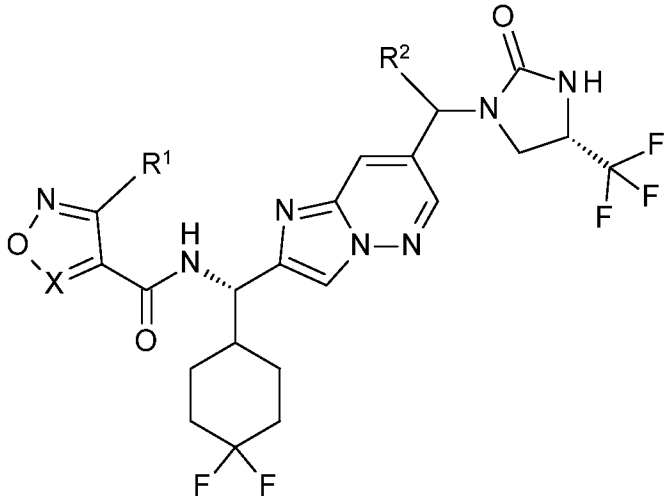
<SEQ ID NO:1;PRT1;ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ> 1-155 остатки IL17A + метка AVI + метка His
MTPGKTSLVSLLLLLSLEAIVKAGITIPRNPGCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPK
RSSDYYNRSTSPWNLHRNEDPERYPSVIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQEIL
VLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVAGLNDIFEAQKIEWHEHHHHHH

<SEQ ID NO:2;PRT1;ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ> BirA
MALKDNTVPLKLIALLANGEFHSGEQLGETLGMSRAAINKHIQTLRDWGVDVFTVPGK
GYSLPEPIQLLNAKQILGQLDGGSVAVLPVIDSTNQYLLDRIGELKSGDACIAEYQQAGR
GRRGRKWFSPFGANLYLSMFWRLEQGPAAAIGLSLVIGIVMAEVLRKLGADKVRVKWP
NDLYLQDRKLAGILVELTGKTGDAAQIVIGAGINMAMRRVEESVVNQGWITLQEAGINL
DRNTLAAMLIRELRAALELFEQEGLAPYLSRWEKLDNFINRPVKLIIGDKEIFGISRGIDKQ
GALLLEQDGIIKPWMGGEISLRSAEK

<SEQ ID NO:3;PRT1;ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ> 1-317 остатки IL17RA с мутациями N206D, N265D + сайт расщепления тромбина + метка FLAG
MGAARSPPSAVPGPLLGLLLLLLGVLAPGGASLRLLDHRALVCSQPGLNCTVKNSTCLD
DSWIHPRNLTPSSPKDLQIQLHFAHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDACИЛИЛЕGAELSVLQL
NTNERLCVRFEFLSKLRHHHRRWRFTFSHFVVDPDQEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSK
NFLVPDCEHARMKVTTPCMSSGSLWDPDITVETLEAHQLRVSFTLWNESTHYQILLTSFP
HMENHSCFEHMHHIPAPRPEEFHQRSDVTLTLRNLKGCCRHQVQIQPFFSSCLNDCLRHS
ATVSCPEMPDTPEPIPDYMLVPRGSDYKDDDDK

Формула изобретения:

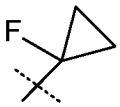
1. Соединение формулы:

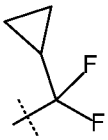
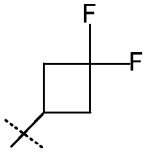


где:

X представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$,

$-CH_2CH_2F$, $-CF(CH_3)_2$, $-CF_2CH_3$, $-OCH_3$, ,  ,

,  и  ; и

R^2 представляет собой –H или $-CH_2OCH_3$;

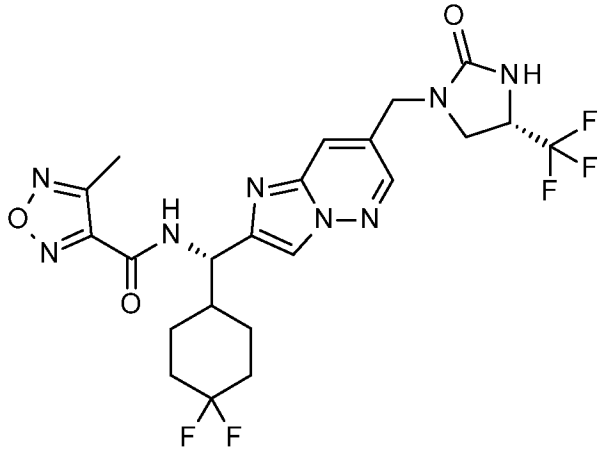
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой CH, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой N, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 2 или 3, отличающееся тем, что R^2 представляет собой $-CH_2OCH_3$, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 3 формулы:



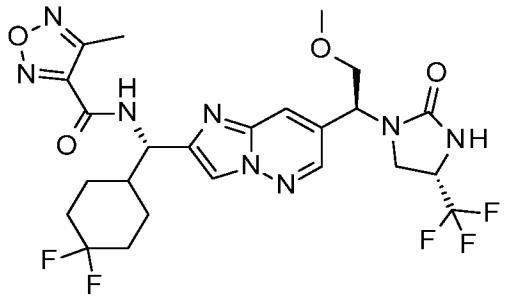
,

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 5, представляющее собой кристаллический 4-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид; соль с этансульфоновой кислотой.

7. Соединение по п. 6, представляющее собой кристаллический 4-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид; соль с этансульфоновой кислотой, характеризующееся профилем рентгеновской порошковой дифракции с использованием излучения CuKα, с пиком дифракции при угле дифракции 19,2 градуса 2-тета в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 19,7, 6,5 и 8,4; с допуском для углов дифракции 0,2 градуса.

8. Соединение по п. 4 формулы:



,

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п. 8, представляющее собой кристаллический N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид; полусоль с этан-1,2-дисульфоновой кислотой.

10. Соединение по п. 9, представляющее собой кристаллический N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид; полусоль с этан-1,2-дисульфоновой кислотой, характеризующееся профилем рентгеновской порошковой дифракции с использованием излучения CuKα, с пиком дифракции при угле дифракции 17,1 градуса 2-тета в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 7,6, 19,4 и 10,7; с допуском для углов дифракции 0,2 градуса.

11. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

3-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-этилизоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-метилизоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(дифторметил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(1,1-дифторэтил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(фторметил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(2,2-дифторэтил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(2-фторэтил)изоксазол-4-карбоксамида;

3-(3,3-дифторциклобутил)-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(трифторметил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(1-фторциклопропил)изоксазол-4-карбоксамида;

3-[циклопропил(дифтор)метил]-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(1-метилциклопропил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-(1-фтор-1-метилэтил)изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-3-изопропилизоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-этил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида;

4-изопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида;

4-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида;

3-циклопропил-N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]изоксазол-4-карбоксамида;

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(дифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида; и

N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-(трифторметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида,
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

13. Способ лечения псориаза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Способ лечения псориаза по п. 13, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества N-[(S)-(4,4-дифторциклогексил)-[7-[(1S)-2-метокси-1-[(4S)-2-оксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]этил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метил]-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

16. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, спондилоартрита, рассеянного склероза, псориатического артрита, аксиального спондилоартрита, анкилозирующего спондилита, гнойного гидраденита, системной красной волчанки, ладонно-подошвенного пустулеза (PPP), атопического дерматита, астмы и/или ХОБЛ.

17. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения псориаза.

18. Применение соединения по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения псориаза.