

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290875** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.20

(22) Дата подачи заявки
2020.09.15

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ С АЗОЛОМ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДАЗИН-3(2Н)-ОНА

(31) **62/901,052**

(32) **2019.09.16**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/050823**

(87) **WO 2021/055326 2021.03.25**

(71) Заявитель:
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

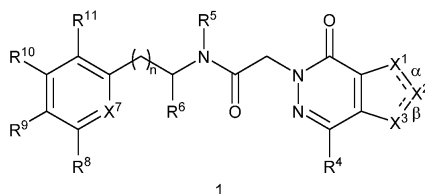
(72) Изобретатель:

**Моненшайн Хольгер, Мерфи Шон,
Олсен Скотт, О'Рурк Наташа,
Райхард Холли, Дэвис Мелинда, Лэм
Бетти (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.,
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова
М.Ю., Парамонова К.В., Прищепный
С.В., Джермакян Р.В. (RU)**

(57) Раскрыты соединения формулы 1



и их фармацевтически приемлемые соли, где значения α , β , n , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , X^3 и X^7 определены в настоящем описании. Изобретение также относится к веществам и способам для получения соединений формулы 1, к содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению для лечения заболеваний, нарушений и состояний, ассоциированных с GPR139.

202290875

A1

A1

202290875

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ С АЗОЛОМ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДАЗИН-3(2H)-ОНА

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/901,052, поданной 16 сентября 2019 года, которая включена во всей ее полноте в настоящий документ посредством ссылки.

[0002] Настоящее раскрытие относится к конденсированным с азолом производным пиридин-3(2H)-она, которые являются агонистами GPR139, к содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению для лечения заболеваний, нарушений и состояний, ассоциированных с GPR139, включая шизофрению, депрессию и нарушение, вызванное употреблением психоактивных веществ.

[0003] GPR139 представляет собой орфанный рецептор, сопряженный с G-белком. GPR139 может быть сопряжен с передачей сигналов посредством Gs, Gq и Gi, и, по всей видимости, является конститутивно активным при рекомбинантной экспрессии в клетках млекопитающих. GPR139 экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС) и в меньшей степени в поджелудочной железе и гипофизе, и в незначительном количестве в других периферических тканях.

[0004] GPR139 является высококонсервативным среди различных видов. Например, последовательности белка GPR139 у человека, мыши и крысы тождественны друг другу на уровне аминокислот более чем на 94%. Преобладание экспрессии в головном мозге и высокая степень гомологии последовательности среди различных видов дает основание полагать, что GPR139 играет важную роль в физиологии.

[0005] Авторами было обнаружено, что GPR139 обладает наибольшей экспрессией в медиальном поводковом ядре у мышей. Поводок эпителиамуса принимает входящие сигналы от базальных ганглиев и лимбической системы и посылает исходящие сигналы в структуры среднего мозга и переднего мозга, которые содержат допаминергические и серотонинергические нейроны. Поводковые ядра вовлечены в процессы вознаграждения, боли, в репродуктивное поведение, питание, циклы сна-бодрствования, отклики на стресс, процессы познания и обучения.

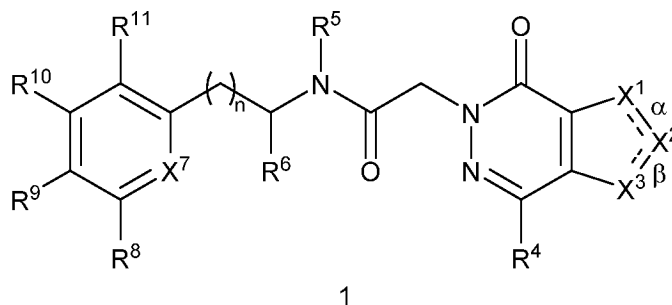
[0006] В некоторых исследованиях было высказано предположение о роли поводка эпителиамуса при шизофрении. Крупные кальцификаты в эпифизе и поводке эпителиамуса наиболее характерны для людей, страдающих шизофренией, и исследование методом fMRI продемонстрировало нарушенную активацию поводка эпителиамуса у пациентов с шизофренией. Кроме того, после ошибки в сложной задаче сравнения с образцом активировался поводок эпителиамуса у контрольных субъектов, но не у пациентов с шизофренией. Хроническое воздействие кокаином или амфетамином повреждает

исходящие сигнальные пути поводка эпителиамуса у крыс, приводя к состоянию, подобному шизофрении. Ожидается, что модуляторы GPR139 будут применимы для лечения шизофрении и других заболеваний ЦНС, таких как депрессия, аутизм и нарушение, вызванное употреблением психоактивных веществ.

[0007] В опубликованных заявках согласно PCT WO 2016/081736 и WO 2014/152917 описаны активаторы GPR139. Кроме того, агонисты GPR139 описаны в документах Vignir Isberg, Kirsten B. Andersen, Christoph Bisig, et al., *J. Chem. Inf. Model.* 54:1553–57 (2014) и Feng Shi, Jing Kang Shen, Danqi Chen, et al., *Med. Chem. Lett.* 2, 303–06 (2011).

[0008] Настоящее раскрытие относится к конденсированным с азолом производным пиридин-3(2H)-она, их таутомерам и фармацевтически приемлемым солям любого из вышеперечисленного. Настоящее раскрытие также относится к фармацевтическим композициям, содержащим конденсированные с азолом производные пиридин-3(2H)-она, их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленного, и предусматривает применение конденсированных с азолом производных пиридин-3(2H)-она, их таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного для лечения заболеваний, нарушений и состояний, ассоциированных с GPR139, включая шизофрению и депрессию.

[0009] Один аспект настоящего раскрытия относится к соединению формулы 1:



его таутомеру, или фармацевтически приемлемой соль соединения или таутомера, где:

α представляет собой одинарную связь, β представляет собой двойную связь, X^1 представляет собой NR^{1N} , и либо (i) X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой CR^{3C} , либо (ii) X^2 представляет собой CR^2 , и X^3 выбран из N и CR^{3C} ; или

α представляет собой двойную связь, β представляет собой одинарную связь, X^3 представляет собой NR^{3N} , и либо (i) X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой CR^2 , либо (ii) X^1 представляет собой CR^{1C} , и X^2 выбран из N и CR^2 ;

n выбран из 0 и 1;

каждые R^{1C} , R^2 , R^{3C} и R^4 независимо выбраны из

(a) водорода; и

(b) C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

каждые R^{1N} и R^{3N} независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила и C_{6-10} арила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^5 выбран из галогена и C_{1-6} алкила, и

R^6 выбран из C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила; или

R^5 и R^6 вместе с атомами азота и углерода, к которым каждый из них соответственно присоединен, формируют C_{3-6} гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо является моноциклическим и содержит один кольцевой атом, который представляет собой гетероатом;

X^7 выбран из N и CR^7 ;

R^7 выбран из

(a) водорода, галогена, циано, гидроксид и амино; и

(b) C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

каждые R^8 и R^9 независимо выбраны из

(a) водорода, галогена, циано, гидроксид и амино; и

(b) C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена; или

R^8 и R^9 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C_{4-5} гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо содержит в кольце один или два атома, которые представляют собой гетероатомы, причем каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S;

каждые R^{10} и R^{11} независимо выбраны из

(a) водорода, галогена, циано, гидроксид и амино; и

(b) C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0010] Другой аспект настоящего раскрытия относится к соединению, которое выбрано из примеров соединений, их таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеупомянутого.

[0011] Дополнительный аспект настоящего раскрытия относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы 1, его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения формулы 1 или его таутомера; и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0012] Дополнительный аспект настоящего раскрытия относится к соединению формулы 1, его таутомеру или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы 1 или его таутомера, для применения в качестве лекарственного средства.

[0013] Другой аспект настоящего раскрытия относится к соединению формулы 1, его таутомеру или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы 1 или его таутомера, для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с GPR139.

[0014] Дополнительный аспект настоящего раскрытия относится к соединению формулы 1, его таутомеру или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы 1 или его таутомера, для применения при лечении заболевания, нарушения или состояния, выбранного из шизофрении, нарушения аутического спектра, нарушений сна, депрессии, биполярного расстройства, когнитивного нарушения, расстройства дефицита внимания и гиперактивности, посттравматического стрессового расстройства, нарушения, вызванного употреблением психоактивных веществ, злоупотребления запрещенными веществами, зависимости от лекарственных средств, нарушений пищевого поведения, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожных нарушений, эпилепсии, боли, фибромиалгии, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

[0015] Дополнительный аспект настоящего раскрытия относится к соединению формулы 1, его таутомеру или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы 1 или его таутомера, для производства лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с GPR139.

[0016] Другой аспект настоящего раскрытия относится к способу активации GPR139 у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту соединения формулы 1, его таутомера или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы 1 или его таутомера.

[0017] Дополнительный аспект настоящего раскрытия относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с GPR139, причем способ включает в себя введение субъекту эффективного количества соединения формулы 1, его таутомера или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы 1 или его таутомера.

[0018] Дополнительный аспект настоящего раскрытия относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту эффективного количества соединения формулы 1, его таутомера или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы 1 или его таутомера, где заболевание, нарушение или состояние выбирают из шизофрении, нарушения аутического

спектра, нарушений сна, депрессии, биполярного расстройства, когнитивного нарушения, расстройства дефицита внимания и гиперактивности, посттравматического стрессового расстройства, нарушения, вызванного употреблением психоактивных веществ, злоупотребления запрещенными веществами, зависимости от лекарственных средств, нарушений пищевого поведения, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожных нарушений, эпилепсии, боли, фибромиалгии, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

[0019] Дополнительный аспект настоящего раскрытия относится к соединению формулы 1, его таутомеру или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы 1 или его таутомера; и по меньшей мере к одному дополнительному фармакологически активному средству.

[0020] Если не указано иное, то в настоящем раскрытии используются определения, приведенные ниже.

[0021] В случае использования применительно к химическому заместителю или фрагменту (например, C₁₋₆ алкильной группе), термин «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода заместителя или фрагмента были замещены одним или несколькими отличными от водорода атомами или группами при условии, что требования к валентности соблюдены, и в результате замещения получается химически стабильное соединение.

[0022] В случае использования применительно к приблизительно измеренной числовой переменной, термин «приблизительно» или «приближенно» относится к указанному значения переменной и ко всем значениям переменной, которые находятся в пределах экспериментальной ошибки указанного значения или в пределах ± 10 процентов от указанного значения в зависимости от того, что из них больше.

[0023] Термин «агонист» относится как к полным агонистам, так и к частичным агонистам.

[0024] Термин «алкил» относится к неразветвленным и разветвленным насыщенным углеводородным группам, как правило, содержащим указанное число атомов углерода (например, C₁₋₄ алкил относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 4 (т. е., 1, 2, 3 или 4) атомов углерода, C₁₋₆ алкил относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, и т. д.). Примеры алкильных групп включают в себя метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, пент-1-ил, пент-2-ил, пент-3-ил, 3-метилбут-1-ил, 3-метилбут-2-ил, 2-метилбут-2-ил, 2,2,2-триметилэт-1-ил, *n*-гексил, и т. п.

[0025] Термин «алкандиил» относится к двухвалентным алкильным группам, где значение алкила определено выше, как правило, содержащим указанное число атомов углерода (например, C_{1-4} алкандиил относится к алкандиильной группе, содержащей от 1 до 4 (т. е., 1, 2, 3 или 4) атомов углерода, C_{1-6} алкандиил относится к алкандиильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, и т. д.). Примеры алкандиильных групп включают в себя метилен, этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, пропан-1,1-диил, пропан-2,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, бутан-1,1-диил, изобутан-1,3-диил, изобутан-1,1-диил, изобутан-1,2-диил, и т. п.

[0026] Термин «алкенил» относится к неразветвленным и разветвленным углеводородным группам, содержащим одну или несколько углерод-углеродных двойных связей и, как правило, содержащим указанное число атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают в себя этенил, 1-пропен-1-ил, 1-пропен-2-ил, 2-пропен-1-ил, 1-бутен-1-ил, 1-бутен-2-ил, 3-бутен-1-ил, 3-бутен-2-ил, 2-бутен-1-ил, 2-бутен-2-ил, 2-метил-1-пропен-1-ил, 2-метил-2-пропен-1-ил, 1,3-бутадиен-1-ил, 1,3-бутадиен-2-ил, и т. п.

[0027] Термин «алкинил» относится к неразветвленным и разветвленным углеводородным группам, содержащим одну или несколько тройных углерод-углеродных связей и, как правило, содержащим указанное число атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают в себя этинил, 1-пропин-1-ил, 2-пропин-1-ил, 1-бутин-1-ил, 3-бутин-1-ил, 3-бутин-2-ил, 2-бутин-1-ил, и т. п.

[0028] Термин «алкокси» относится к неразветвленным и разветвленным насыщенным углеводородным группам, присоединенным посредством атома кислорода, как правило, содержащим указанное число атомов углерода (например, C_{1-4} алкокси относится к алкокси группе, содержащей от 1 до 4 (т. е., 1, 2, 3 или 4) атомов углерода, C_{1-6} алкокси относится к алкокси группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, и т. д.). Примеры алкоксигрупп включают в себя метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, *втор*-бутокси, изобутокси, *трет*-бутокси, пент-1-илокси, пент-2-илокси, пент-3-илокси, 3-метилбут-1-илокси, 3-метилбут-2-илокси, 2-метилбут-2-илокси, 2,2,2-триметилэт-1-илокси, *n*-гексокси, и т. п.

[0029] Термины «галоид», «галоген» и «галогено» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к фтору, хлору, бром и йоду.

[0030] Термины «галогеналкил», «галогеналкенил» и «галогеналкинил», соответственно, относятся к алкильным, алкенильным и алкинильным группам, замещенным одним или несколькими атомами галогена, где значения алкила, алкенила и алкинила определены выше, как правило, содержащим указанное число атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают в себя фторметил, дифторметил,

трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, 1-фторэтил, 1,1-дифторэтил, 1-хлорэтил, 1,1-дихлорэтил, 1-фтор-1-метилэтил, 1-хлор-1-метилэтил, и т. п.

[0031] Термин «циклоалкил» относится к насыщенным моноциклическим и бициклическим углеводородным группам, как правило, содержащим указанное число атомов углерода, которые содержат кольцо или кольца (например, C_{3-8} циклоалкил относится к циклоалкильной группе, содержащей от 3 до 8 атомов углерода в качестве кольцевых атомов). Бициклические углеводородные группы могут включать в себя изолированные кольца (два кольца не содержат общих атомов углерода), спирокольца (два кольца содержат один общий атом углерода), конденсированные кольца (два кольца содержат два общих атома углерода и связь между двумя общими атомами углерода) и кольца, связанные мостиковой связью (два кольца содержат два общих атома углерода, но не общую связь). Циклоалкильная группа может быть присоединена посредством любого кольцевого атома кроме случаев, когда такое присоединение будет нарушать требования к валентности, и в указанных случаях может необязательно включать в себя один или несколько отличных от водорода заместителей кроме случаев, когда такое присоединение будет нарушать требования к валентности.

[0032] Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, и т. п. Примеры конденсированных бициклических циклоалкильных групп включают в себя бицикло[2.1.0]пентанил (т. е., бицикло[2.1.0]пентан-1-ил, бицикло[2.1.0]пентан-2-ил и бицикло[2.1.0]пентан-5-ил), бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[3.2.0]гептанил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[3.3.0]октанил, бицикло[4.2.0]октанил, бицикло[4.3.0]нонанил, бицикло[4.4.0]деканил, и т. п. Примеры циклоалкильных групп, связанных мостиковой связью, включают в себя бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[4.1.1]октанил, бицикло[3.3.1]нонанил, бицикло[4.2.1]нонанил, бицикло[3.3.2]деканил, бицикло[4.2.2]деканил, бицикло[4.3.1]деканил, бицикло[3.3.3]ундеканил, бицикло[4.3.2]ундеканил, бицикло[4.3.3]додеканил, и т. п. Примеры спиро-циклоалкильных групп включают в себя спиро[3.3]гептанил, спиро[2.4]гептанил, спиро[3.4]октанил, спиро[2.5]октанил, спиро[3.5]нонанил, и т. п. Примеры изолированных бициклических циклоалкильных групп включают в себя группы, полученные из би(циклобутана), циклобутанциклопентана, би(циклопентана), циклобутанциклогексана, циклопентанциклогексана, би(циклогексана), и т. д.

[0033] Термин «циклоалкандиил» относится к двухвалентным циклоалкильным группам, где значение циклоалкила определено выше, как правило, содержащим

указанное число атомов углерода (например, C_{3-4} циклоалкандиил относится к циклоалкандиильной группе, содержащей от 3 до 4 (т. е., 3 или 4) атомов углерода, C_{3-6} циклоалкандиил относится к циклоалкандиильной группе, содержащей от 3 до 6 атомов углерода, и т. д.). Примеры циклоалкандиильных групп включают в себя циклопропан-1,1-диил, циклопропан-1,2-диил, циклобутан-1,1-диил, циклобутан-1,2-диил, и т. п.

[0034] Термин «циклоалкилиден» относится к двухвалентным моноциклическим циклоалкильным группам, где значение циклоалкила определено выше, которые присоединены посредством единственного атома углерода группы, как правило, содержащим указанное число атомов углерода, которые содержат кольцо (например, C_{3-6} циклоалкилиден относится к циклоалкилиденовой группе, содержащей от 3 до 6 атомов углерода в качестве кольцевых атомов). Примеры включают в себя циклопропилиден, циклобутилиден, циклопентилиден и циклогексилиден.

[0035] Термин «циклоалкенил» относится к частично ненасыщенным моноциклическим и бициклическим углеводородным группам, как правило, содержащим указанное число атомов углерода, которые содержат кольцо или кольца. Как и в случае циклоалкильных групп, бициклические циклоалкенильные группы могут быть изолированными, спиро-, конденсированными кольцами или кольцами, связанными мостиковой связью. По аналогии, циклоалкенильная группа может быть присоединена посредством любого кольцевого атома, и в указанных случаях может необязательно включать в себя один или несколько отличных от водорода заместителей кроме случаев, когда такое присоединение или замещение будет нарушать требования к валентности. Примеры циклоалкенильных групп включают в себя частично ненасыщенные аналоги описанных выше циклоалкильных групп, такие как циклобутенил (т. е., циклобутен-1-ил и циклобутен-3-ил), циклопентенил, циклогексенил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил, и т. п.

[0036] Термин «арил» относится к полностью ненасыщенным моноциклическим ароматическим углеводородам и к полициклическим углеводородам, содержащим по меньшей мере одно ароматическое кольцо, причем моноциклические и полициклические арильные группы, как правило, содержат указанное число атомов углерода, которые включают в себя их кольцевые атомы (например, C_{6-14} арил относится к арильной группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода в качестве кольцевых атомов). Группа может быть присоединена посредством любого кольцевого атома, и в указанных случаях может необязательно включать в себя один или несколько отличных от водорода заместителей кроме случаев, когда такое присоединение или замещение будет нарушать требования к валентности. Примеры арильных групп включают в себя фенил, бифенил,

циклобутабензил, инденил, нафталенил, бензоциклогептанил, бифениленил, флуоренил, группы, полученные из циклогептатриенового катиона, и т. п.

[0037] Термин «арилен» относится к двухвалентным арильным группам, где значение арила определено выше. Примеры ариленовых групп включают в себя фенилен (т. е., бензол-1,2-диил).

[0038] Термины «гетероцикл» и «гетероциклил» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим или бициклическим группам, содержащим кольцевые атомы, составленные из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Как моноциклические, так и бициклические группы, как правило, содержат указанное число атомов углерода в своем кольце или кольцах (например, C₂₋₈ гетероциклил относится к гетероциклильной группе, содержащей от 2 до 8 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых атомов). Как и в случае бициклических циклоалкильных групп, бициклические гетероциклильные группы могут включать в себя изолированные кольца, спирокольца, конденсированные кольца и кольца, связанные мостиковой связью, в которых по меньшей мере одно из колец включает в себя один или несколько гетероатомов. Гетероциклильная группа может быть присоединена посредством любого кольцевого атома, и в указанных случаях может необязательно включать в себя один или несколько отличных от водорода заместителей кроме случаев, когда такое присоединение или замещение будет нарушать требования к валентности или приводить к химически нестабильному соединению. Примеры гетероциклильных групп включают в себя оксиранил, тирианил, азиридирил (например, азиридин-1-ил и азиридин-2-ил), оксетанил, тьетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, 1,4-диоксанил, 1,4-оксатианил, морфолинил, 1,4-дитианил, пиперазинил, 1,4-азатианил, оксепанил, тиепанил, азепанил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатиепанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дитиепанил, 1,4-тиазепанил, 1,4-диазепанил, 3,4-дигидро-2*H*-пиранил, 3,6-дигидро-2*H*-пиранил, 2*H*-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2,5,6-тетрагидропиридинил, 1,6-дигидропиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидропиримидинил и 1,2-дигидропиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазирил.

[0039] Термин «гетероциклдиил» относится к гетероциклильным группам, которые присоединены посредством двух кольцевых атомов группы, где значение гетероциклила определено выше. Как правило, они содержат указанное число атомов углерода в своем кольце или кольцах (например, C₂₋₈ гетероциклдиил относится к гетероциклдиильной группе, содержащей от 2 до 8 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве

кольцевых атомов). Примеры гетероциклических групп включают в себя многовалентные аналоги описанных выше гетероциклических групп, такие как морфолин-3,4-диил, пирролидин-1,2-диил, 1-пирролидинил-2-илиден, 1-пиридирил-2-илиден, 1-(4*H*)-пиразолил-5-илиден, 1-(3*H*)-имидазолил-2-илиден, 3-оксазолил-2-илиден, 1-пиперидинил-2-илиден, 1-пиперазинил-6-илиден, и т. п.

[0040] Термины «гетероароматический» и «гетероарил» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к ненасыщенным моноциклическим ароматическим группам или к полициклическим группам, содержащим по меньшей мере одно ароматическое кольцо, причем каждая из групп содержит кольцевые атомы, составленные из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Как моноциклические, так и полициклические группы, как правило, содержат указанное число атомов углерода в качестве кольцевых атомов (например, C₁₋₉ гетероарил относится к гетероарильной группе, содержащей от 1 до 9 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых атомов) и могут включать в себя любую бициклическую группу, в которой любые из перечисленных выше моноциклических гетероциклов конденсированы с бензольным кольцом. Гетероарильная группа может быть присоединена посредством любого кольцевого атома (или кольцевых атомов для конденсированных колец), и в указанных случаях может необязательно включать в себя один или несколько отличных от водорода заместителей кроме случаев, когда такое присоединение или замещение будет нарушать требования к валентности или приводить к химически нестабильному соединению. Примеры гетероарильных групп включают в себя моноциклические группы, такие как пирролил (например, пиррол-1-ил, пиррол-2-ил и пиррол-3-ил), фуранил, тиенил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, изотиазолил, тиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,3,4-триазолил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тия-2,3-диазолил, 1-тия-2,4-диазолил, 1-тия-2,5-диазолил, 1-тия-3,4-диазолил, тетразолил, пиридирил, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил.

[0041] Примеры гетероарильные группы также включают в себя бициклические группы, такие как бензофуранил, изобензофуранил, бензотиенил, бензо[*c*]тиенил, 1*H*-индолил, 3*H*-индолил, изоиндолил, 1*H*-изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, бензимидазолил, 1*H*-индазолил, 2*H*-индазолил, бензотриазолил, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридирил, 1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридирил, 1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридирил, 1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридирил, 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридирил, 3*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридирил, 1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридирил, 1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридирил, 1*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридирил, 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридирил, 7*H*-пуририл, индолизинил, имидазо[1,2-

a]пиридинил, имидазо[1,5-*a*]пиридинил, пиразоло[1,5-*a*]пиридинил, пирроло[1,2-*b*]пиридазинил, имидазо[1,2-*c*]пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, 1,6-нафтиридинил, 1,7-нафтиридинил, 1,8-нафтиридинил, 1,5-нафтиридинил, 2,6-нафтиридинил, 2,7-нафтиридинил, пиридо[3,2-*d*]пиримидинил, пиридо[4,3-*d*]пиримидинил, пиридо[3,4-*d*]пиримидинил, пиридо[2,3-*d*]пиримидинил, пиридо[2,3-*b*]пиразинил, пиридо[3,4-*b*]пиразинил, пиримидо[5,4-*d*]пиримидинил, пиразиано[2,3-*b*]пиразинил, пиримидо[4,5-*d*]пиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразинил, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксинил, 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинил, 2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазолил, бензо[*d*]тиазолил, 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил, 2,3-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридинил, тетразоло[1,5-*a*]пиридинил, 7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидинил, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, 4,5-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинил, 2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пуринил, 5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиразинил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил, имидазо[1,2-*b*]пиридазинил и 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразинил.

[0042] Термин «гетероарилен» относится к гетероарильным группам, которые присоединены посредством двух кольцевых атомов группы, где значение гетероарила определено выше. Как правило, они содержат указанное число атомов углерода в своем кольце или кольцах (например, C₃₋₅ гетероарилен относится к гетероариленовой группе, содержащей от 3 до 5 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых атомов). Примеры гетероариленовых групп включают в себя многовалентные аналоги описанных выше гетероарильных групп, такие как пиридин-2,3-диил, пиридин-3,4-диил, пиразол-4,5-диил, пиразол-3,4-диил, и т. п.

[0043] Термин «оксо» относится к присоединенному двойной связью кислороду (=O).

[0044] Термин «уходящая группа» относится к любой группе, которая покидает молекулу в ходе процесса фрагментации, включая реакции замещения, реакции элиминирования и реакции присоединения-элиминирования. Уходящие группы могут быть нуклеофугом, когда группа уходит с парой электронов, которые ранее служили связью между уходящей группой и молекулой, или могут быть электрофугами, когда группа уходит без пары электронов. Способность уходящей группы – нуклеофуга уходить зависит от силы образующего ее основания, причем наиболее сильные основания являются наиболее слабыми уходящими группами. Типичные уходящие группы – нуклеофуги включают в себя азот (например, из солей диазония); сульфонаты, включая алкилсульфонаты (например, мезилат), фторалкилсульфонаты (например, трифлат, гексафлат, нонафлат и трезилат) и арилсульфонаты (например, тозилат, брозилат,

клизилат и нозилат). Другие включают в себя карбонаты, галогенид-ионы, карбоксилат-анионы, фенолят-ионы и алкоксиды. Некоторые более сильные основания, такие как NH_2^- и OH^- , можно быть сделаны лучше уходящими группами путем обработки кислотой. Типичные уходящие группы – электрофуги включают в себя протон, CO_2 и металлы.

[0045] Термин «противоположный энантиомер» относится к молекуле, которая не является суперпозиционным зеркальным отображением молекулы сравнения, которая может быть получена обращением всех стереогенных центров этой молекулы сравнения. Например, если молекула сравнения характеризуется абсолютной стереохимической S-конфигурацией, то противоположный энантиомер характеризуется абсолютной стереохимической R-конфигурацией. По аналогии, если молекула сравнения характеризуется абсолютной стереохимической S,S-конфигурацией, то противоположный энантиомер характеризуется абсолютной стереохимической R,R-конфигурацией, и т.д.

[0046] Термины «стереоизомер» и «стереоизомеры» соединения с заданной стереохимической конфигурацией относятся к противоположному энантиомеру данного соединения и к любым диастереоизомерам или геометрическим (Z/E) изомерам данного соединения. Например, если определенное соединение характеризуется стереохимической S,R,Z-конфигурацией, то его стереоизомеры будут включать его противоположный энантиомер, характеризующийся R,S,Z-конфигурацией, его диастереоизомеры, характеризующиеся S,S,Z-конфигурацией и R,R,Z-конфигурацией, S,R,E-конфигурацией, R,S,E-конфигурацией, S,S,E-конфигурацией и R,R,E-конфигурацией. Если стереохимическая конфигурация соединения не указано, то «стереоизомер» относится к любой из возможных стереохимических конфигураций соединения.

[0047] Термин «по существу чистый стереоизомер» и его варианты относятся к образцу, содержащему соединение, характеризующееся конкретной стереохимической конфигурацией, которое составляет по меньшей мере приблизительно 95% от образца.

[0048] Термин «чистый стереоизомер» и его варианты относятся к образцу, содержащему соединение, характеризующееся конкретной стереохимической конфигурацией, которое составляет по меньшей мере приблизительно 99,5% от образца.

[0049] Термин «субъект» относится к млекопитающему, включая человека.

[0050] Термин «фармацевтически приемлемые» вещества относится к таким веществам, которые подходят для введения субъектам.

[0051] Термин «лечение» относится к реверсии, облегчению, ингибированию прогрессирования или к предупреждению заболевания, нарушения или состояния, к которому применяется этот термин, или к реверсии, облегчению, ингибированию

прогрессирования или к предупреждению одного или нескольких симптомов такого заболевания, нарушения или состояния.

[0052] Термин «проведение лечения» относится к процессу «лечения», определенного выше.

[0053] Термины «лекарство», «лекарственная субстанция» «активный фармацевтический ингредиент», и т. п., относятся к соединению (например, к соединениям формулы 1, включая субгенерические соединения и соединения, конкретно поименованные в настоящем описании), которое можно использовать для лечения нуждающегося в лечении субъекта.

[0054] Термин «эффективное количество» лекарства, «терапевтически эффективное количество» лекарства, и т. п., относится к количеству лекарства, которое может быть использовано для лечения субъекта и среди прочего может зависеть от массы тела и возраста субъекта и пути введения.

[0055] Термин «вспомогательное вещество» относится к любому разбавителю или несущей среде для лекарства.

[0056] Термин «фармацевтическая композиция» относится к комбинации одного или нескольких лекарственных веществ и одного или нескольких вспомогательных веществ.

[0057] Термины «готовый лекарственный продукт», «фармацевтическая лекарственная форма», «лекарственная форма», «конечная лекарственная форма», и т. п., относятся к фармацевтической композиции, подходящей для лечения нуждающегося в лечении субъекта, и, как правило, может находиться в форме таблеток, капсул, саше, содержащих порошок или гранулы, жидких растворов или суспензий, пластырей, пленок, и т. п.

[0058] Термин «состояние, ассоциированное с GPR139» и аналогичные выражения относятся к заболеванию, нарушению или состоянию у субъекта, для которого активация (агонизм) GPR139 может обеспечить терапевтическое или профилактическое преимущество.

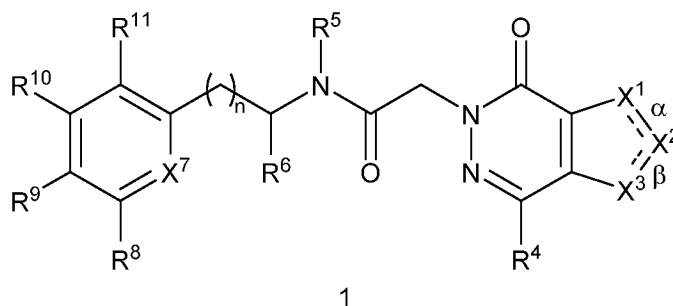
[0059] Следующие сокращения могут быть использованы в настоящем описании: Ac (ацетил); ACN (ацетонитрил); AIBN (азо-бис-изобутиронитрил); API (активный фармацевтический ингредиент); водн. (водный); B₂pin₂ (4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)); BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил); Boc (*tert*-бутоксикарбонил); Cbz (карбобензилокси); CDI (1,1'-карбонилдиимидазол); dba (дибензилиденацетон); DAST (*N,N*-диэтиламиносеры трифторид); DCC (1,3-дициклогексилкарбодиимид); DCE (1,1-дихлорэтан); DCM (дихлорметан); DIAD (диизопропилазодикарбоксилат); DIPEA (*N,N*-диизопропилэтиламин, основание Хунига);

DMA (*N,N*-диметилацетамид); DMAP (4-диметиламинопиридин); DME (1,2-диметоксиэтан); DMF (*N,N*-диметилформаид); DMSO (диметилсульфоксид); dppf (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен); DTT (дителиотреитол); EC₅₀ (полумаксимальная эффективная концентрация); EDA (этокселированный додециловый спирт, Btj®35); EDC (*N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодииид); EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота); э. и. (энантиомерный избыток); экв. (эквиваленты); Et (этил); Et₃N (триэтиламин); EtOAc (этилацетат); EtOH (этанол); HATU (2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия гексафторфосфат (V)); HEPES (4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоная кислота); HOAc (уксусная кислота); HOBt (1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ол); IC₅₀ (концентрация 50% ингибирования); IPA (изопропанол); IPAc (изопропилацетат); IPE (изопропиловый эфир); K_i (константа ингибирования); KOt-Bu (*трет*-бутоксид калия); LDA (диизопропиламид лития); LiHMDS (бис(триметилсилил)амид лития); mCPBA (*мета*-хлорпероксибензойная кислота); Me (метил); MeOH (метанол); MTBE (метил-*трет*-бутиловый эфир); т. пл. (температура плавления); *n*-BuLi (*n*-бутиллитий); NaOt-Bu (*трет*-бутоксид натрия); NBS (*N*-бромсукцинимид); NCS (*N*-хлорсукцинимид); NIS (*N*-йодсукцинимид); NMM (*N*-метилморфолин); NMP (*N*-метилпирролидон); OTf (трифлат); PdCl₂(dtbpf) (дихлор[1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]палладий (II)); PE (петролейный эфир); Ph (фенил); pEC₅₀ (-log₁₀(EC₅₀), где EC₅₀ представлена в единицах молярной концентрации (M)); pIC₅₀ (-log₁₀(IC₅₀), где IC₅₀ представлена в единицах молярной концентрации (M)); pK_i (-log₁₀(K_i), где K_i представлена в единицах молярной концентрации (M)); Pr (пропил); *c*-Pr (циклопропил), *i*-Pr (изопропил); PTFE (политетрафторэтилен); *rac* (рацемический); к. т. (комнатная температура, приблизительно 20°C-25°C); SEM (2-(триметилсилил)-этоксиметил); SEM-Cl ((2-хлорметоксиэтил)триметилсилан); SFC (сверхкритическая жидкостная хроматография); ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид); TBAF (тетрабутиламмония фторид); TBS (*трет*-бутилдиметилсилил); TBSCl (*трет*-бутилхлордиметилсилан); TCEP (трис(2-карбоксиэтил)фосфин); TFA (трифторуксусная кислота); TFAA (2,2,2-трифторуксусный ангидрид); THF (тетрагидрофуран); TLC (тонкослойная хроматография); TMEDA (тетраметилэтилендиамин); TMS (триметилсилил); и Трис-буфер (2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диолювый буфер).

[0060] Как описано ниже, настоящее раскрытие относится к соединениям формулы 1, их таутомерам или фармацевтически приемлемым солям соединений формулы 1 или их таутомеров. Настоящее раскрытие также относится к веществам и способам для получения соединений формулы 1, содержащих из фармацевтических композиций, и к

применению соединений формулы 1 и их таутомеров и фармацевтически приемлемых солей (необязательно в комбинации с другими фармакологически активными средствами) для лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с GPR139.

[0061] В дополнение к конкретным соединений, приведенным в примерах, соединения формулы 1



их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли соединений формулы 1 или их таутомеров включают в себя соединения, в которых:

(1) α представляет собой одинарную связь, β представляет собой двойную связь, X^1 представляет собой NR^{1N} , и либо (i) X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой CR^{3C} , либо (ii) X^2 представляет собой CR^2 , и X^3 выбран из N и CR^{3C} ; или

α представляет собой двойную связь, β представляет собой одинарную связь, X^3 представляет собой NR^{3N} , и либо (i) X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой CR^2 , либо (ii) X^1 представляет собой CR^{1C} , и X^2 выбран из N и CR^2 ;

n выбран из 0 и 1;

каждые R^{1C} , R^2 , R^{3C} и R^4 независимо выбраны из

(a) водорода; и

(b) C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

каждые R^{1N} и R^{3N} независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила и C_{6-10} арила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^5 выбран из галогена и C_{1-6} алкила, и

R^6 выбран из C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила; или

R^5 и R^6 вместе с атомами азота и углерода, к которым каждый из них соответственно присоединен, формируют C_{3-6} гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо является моноциклическим и содержит один кольцевой атом, который представляет собой гетероатом;

X^7 выбран из N и CR^7 ;

R^7 выбран из

(a) водорода, галогена, циано, гидроксид и амино; и

(b) C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

каждые R⁸ и R⁹ независимо выбраны из

(a) водорода, галогена, циано, гидроксид и амино; и

(b) C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена; или

R⁸ и R⁹ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C₄₋₅ гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо содержит в кольце один или два атома, которые представляют собой гетероатомы, причем каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S;

каждые R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из

(a) водорода, галогена, циано, гидроксид и амино; и

(b) C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0062] В дополнение к варианту осуществления (1), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(2) α представляет собой одинарную связь, β представляет собой двойную связь, X¹ представляет собой NR^{1N}, и либо (i) X² представляет собой N, и X³ представляет собой CR^{3C}, либо (ii) X² представляет собой CR², и X³ выбран из N и CR^{3C}.

[0063] В дополнение к варианту осуществления (2), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^{1N} выбран из:

(3) C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила и фенила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(4) C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и фенила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(5) C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и фенила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(6) C₁₋₄ алкила, циклопропила и фенила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена; или

(7) C₁₋₄ алкила и циклопропила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0064] В дополнение к любому из вариантов осуществления (3)-(7), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(8) каждый из заместителей R^{1N} является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, выбранными из фтора; или

(9) каждый из заместителей R^{1N} является незамещенным.

[0065] В дополнение к любому из вариантов осуществления (2)-(9), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(10) X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой CR^{3C} .

[0066] В дополнение к любому из вариантов осуществления (2)-(10), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^{3C} выбран из:

(11) водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где каждый из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(12) водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где каждый из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена; или

(13) водорода, C_{1-4} алкила и циклопропила, где каждый из C_{1-4} алкила и циклопропила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0067] В дополнение к любому из вариантов осуществления (11)-(13), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(14) каждый из заместителей R^{3C} является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, выбранными из фтора; или

(15) каждый из заместителей R^{3C} является незамещенным.

[0068] В дополнение к любому из вариантов осуществления (2)-(9), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(16) X^2 представляет собой CR^2 , и X^3 выбран из N и CR^{3C} .

[0069] В дополнение к любому из вариантов осуществления (2)-(9), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(17) X^2 представляет собой CR^2 , и X^3 представляет собой CR^{3C} .

[0070] В дополнение к любому из вариантов осуществления (16)-(17), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^{3C} выбран из:

(18) водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где каждый из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(19) водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где каждый из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена; или

(20) водорода, C_{1-4} алкила и циклопропила, где каждый из C_{1-4} алкила и циклопропила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0071] В дополнение к любому из вариантов осуществления (18)-(20), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(21) каждый из заместителей R^{3C} является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, выбранными из фтора; или

(22) каждый из заместителей R^{3C} является незамещенным.

[0072] В дополнение к любому из вариантов осуществления (2)-(9), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(23) X^2 представляет собой CR^2 , и X^3 представляет собой N.

[0073] В дополнение к варианту осуществления (1), соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(24) α представляет собой двойную связь, β представляет собой одинарную связь, X^3 представляет собой NR^{3N} , и либо (i) X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой CR^2 , либо (ii) X^1 представляет собой CR^{1C} , и X^2 выбран из N и CR^2 .

[0074] В дополнение к варианту осуществления (24), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^{3N} выбран из:

(25) C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила и фенила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(26) C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и фенила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(27) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и фенила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(28) C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена; или

(29) C_{1-4} алкила и циклопропила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0075] В дополнение к любому из вариантов осуществления (25)-(29), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(30) каждый из заместителей R^{3N} является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, выбранными из фтора; или

(31) каждый из заместителей R^{3N} является незамещенным.

[0076] В дополнение к любому из вариантов осуществления (24)-(31), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(32) X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой CR^2 ;

(33) X^1 представляет собой CR^{1C} , и X^2 выбран из N и CR^2 ; или

(34) X^1 представляет собой CR^{1C} , и X^2 представляет собой CR^2 .

[0077] В дополнение к любому из вариантов осуществления (32)-(34), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^{1C} выбран из:

(35) водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где каждый из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(36) водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где каждый из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена; или

(37) водорода, C_{1-4} алкила и циклопропила, где каждый из C_{1-4} алкила и циклопропила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0078] В дополнение к любому из вариантов осуществления (35)-(37), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(38) каждый из заместителей R^{1C} является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, выбранными из фтора; или

(39) каждый из заместителей R^{1C} является незамещенным.

[0079] В дополнение к любому из вариантов осуществления (24)-(31), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(40) X^1 представляет собой CR^{1C} , и X^2 представляет собой N.

[0080] В дополнение к варианту осуществления (40), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^{1C} выбран из:

(41) водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где каждый из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(42) водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где каждый из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена; или

(43) водорода, C_{1-4} алкила и циклопропила, где каждый из C_{1-4} алкила и циклопропила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0081] В дополнение к любому из вариантов осуществления (41)-(43), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых заместитель R^{1C} представляет собой:

(44) каждый из заместителей R^{1C} является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, выбранными из фтора; или

(45) каждый из заместителей R^{1C} является незамещенным.

[0082] В дополнение к любому из вариантов осуществления (1)-(9) и (16)-(39), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^2 выбран из:

(46) водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где каждый из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(47) водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где каждый из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(48) водорода, C_{1-4} алкила и циклопропила, где каждый из C_{1-4} алкила и циклопропила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(49) водорода и C_{1-4} алкила, который является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена; или

(50) водорода.

[0083] В дополнение к любому из вариантов осуществления (46)-(49), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(51) каждый из заместителей R^2 является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, выбранными из фтора; или

(52) каждый из заместителей R^2 является незамещенным.

[0084] В дополнение к любому из вариантов осуществления (1)-(52), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^4 выбран из:

(53) водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где каждый из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(54) водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где каждый из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(55) водорода, C_{1-4} алкила и циклопропила, где каждый из C_{1-4} алкила и циклопропила является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(56) водорода, метила, этила, изопропила и циклопропила, где каждый из метильного, этильного, изопропильного и циклопропильного заместителей является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

(57) водорода и метила, который является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена; или

(58) водорода.

[0085] В дополнение к любому из вариантов осуществления (53)-(57), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(59) каждый из заместителей R^4 является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, выбранными из фтора; или

(60) каждый из заместителей R^4 является незамещенным.

[0086] В дополнение к любому из вариантов осуществления (1)-(60), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^5 выбран из:

(61) водорода и C_{1-6} алкила;

- (62) водорода и C_{1-4} алкила;
- (63) водорода, метила, этила и изопропила;
- (64) водорода и метила; или
- (65) водорода.

[0087] В дополнение к любому из вариантов осуществления (1)-(65), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^6 выбран из:

- (66) C_{1-4} алкила и C_{3-8} циклоалкила;
- (67) C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;
- (68) метила, этила, пропила, изопропила и циклопропила;
- (69) метила и этила; или
- (70) метила.

[0088] В дополнение к любому из вариантов осуществления (1)-(60), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых где R^5 и R^6 вместе с атомами азота и углерода, к которым каждый из них соответственно присоединен, формируют:

- (71) C_{3-5} гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо является моноциклическим и содержит один кольцевой атом, который представляет собой гетероатом;
- (72) C_{3-4} гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо является моноциклическим и содержит один кольцевой атом, который представляет собой гетероатом;
- (73) пирролидин; или
- (74) пирролидин-1,2-диил.

[0089] В дополнение к любому из вариантов осуществления (1)-(74), соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

- (75) n равен 0.

[0090] В дополнение к любому из вариантов осуществления (1)-(75), соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

- (76) X^7 представляет собой N.

[0091] В дополнение к любому из вариантов осуществления (1)-(75), соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

- (77) X^7 представляет собой CR^7 .

[0092] В дополнение к варианту осуществления (77), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^7 выбран из:

- (78) (a) водорода, галогена, циано и гидроксид; и
(b) C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (79) (a) водорода, галогена и гидроксид; и
(b) C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (80) (a) водорода и галогена; и
(b) C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (81) (a) водорода и галогена; и
(b) C₁₋₄ алкила и C₁₋₃ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (82) (a) водорода и галогена; и
(b) метила, этила и метокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (83) (a) водорода и галогена; и
(b) метила, этила и метокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из фтора;
- (84) водорода, галогена, метила, этила и метокси;
- (85) водорода, галогена, метила и метокси;
- (86) водорода, фтора, хлора, метила и метокси; или
- (87) водорода.

[0093] В дополнение к любому из вариантов осуществления (1)-(87), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R⁸ выбран из:

- (88) (a) водорода, галогена, циано, гидроксид и амино; и
(b) C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (89) (a) водорода, галогена, циано и гидроксид; и
(b) C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (90) (a) водорода, галогена и гидроксид; и
(b) C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (91) (a) водорода и галогена; и

- (b) C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (92) (a) водорода и галогена; и
(b) C_{1-4} алкила и C_{1-3} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (93) (a) водорода и галогена; и
(b) метила, этила и метокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (94) (a) водорода и галогена; и
(b) метила, этила и метокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из фтора;
- (95) водорода, галогена, метила, этила и метокси;
- (96) водорода, галогена, метила и метокси;
- (97) водорода, фтора, метила и метокси; или
- (98) водорода.

[0094] В дополнение к любому из вариантов осуществления (1)-(98), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^9 выбран из:

- (99) (a) водорода, галогена, циано, гидроксид и амин; и
(b) C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (100) (a) водорода, галогена, циано и гидроксид; и
(b) C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (101) (a) водорода, галогена и гидроксид; и
(b) C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (102) (a) водорода и галогена; и
(b) C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (103) (a) водорода и галогена; и
(b) C_{1-4} алкила и C_{1-3} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (104) (a) водорода и галогена; и

- (b) метила, этила и метокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (105) (a) водорода и галогена; и
(b) метила, этила и метокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из фтора;
- (106) водорода, галогена, метила, трифторметила, метокси и трифторметокси;
- (107) водорода, хлора, фтора, метила, трифторметила, метокси и трифторметокси;
- (108) водорода, метила, трифторметила, метокси и трифторметокси; или
- (109) метила, трифторметила, метокси и трифторметокси.

[0095] В дополнение к любому из вариантов осуществления (1)-(87), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^8 и R^9 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C_{4-5} гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо содержит в кольце один или два атома, которые представляют собой гетероатомы, причем каждый гетероатом независимо выбран из:

- (110) N, O и S;
- (111) N и O; или
- (112) O.

[0096] В дополнение к любому из вариантов осуществления (110)-(112), представленному в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^8 и R^9 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C_{4-5} гетероциклическое кольцо, содержащее:

- (113) шесть кольцевых атомов;
- (114) шесть кольцевых атомов, в которых два из кольцевых атомов представляют собой гетероатомы; или
- (115) шесть кольцевых атомов, в которых один из кольцевых атомов представляет собой гетероатом.

[0097] В дополнение к любому из вариантов осуществления (1)-(115), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^{10} выбран из:

- (116) (a) водорода, галогена, циано и гидроксид; и
(b) C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (117) (a) водорода, галогена и гидроксид; и

- (b) C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (118) (a) водорода и галогена; и
(b) C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (119) (a) водорода и галогена; и
(b) C_{1-4} алкила и C_{1-3} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (120) водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (121) водорода, галогена и C_{1-4} алкила;
- (122) водорода, галогена и метила;
- (123) водорода, фтора и метила; или
- (124) водорода.
- [0098]** В дополнение к любому из вариантов осуществления (1)-(124), представленному в предыдущих параграфах, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^{11} выбран из:
- (125) (a) водорода, галогена, циано и гидроксид; и
(b) C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (126) (a) водорода, галогена и гидроксид; и
(b) C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (127) (a) водорода и галогена; и
(b) C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (128) (a) водорода и галогена; и
(b) C_{1-4} алкила и C_{1-3} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (129) водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (130) водорода, галогена и C_{1-4} алкила;
- (131) водорода, галогена и метила;
- (132) водорода, хлора, фтора и метила; или
- (133) водорода.

[0099] Соединения формулы 1 включают в себя варианты осуществления (1)-(133), описанные в предшествующих параграфах, и все соединения, конкретно поименованные в примерах, и могут существовать в виде солей, комплексов, сольватов, гидратов и жидких кристаллов. По аналогии, соединения формулы 1, которые представляют собой соли, могут существовать в виде комплексов, сольватов, гидратов и жидких кристаллов.

[0100] Соединения формулы 1 могут формировать фармацевтически приемлемые комплексы, соли, сольваты и гидраты. Указанные соли включают в себя кислотно-аддитивные соли (включая двухосновные кислоты) и соли оснований. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота и фосфорные кислоты, а также нетоксичные соли, полученные из органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенил-замещенные алкановые кислоты, гидроксипантеновые кислоты, алкандикарбоновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты, и т. п. Такие соли включают в себя ацетатные, адипатные, аспартатные, бензоатные, безилатные, бикарбонатные, карбонатные, бисульфатные, сульфатные, боратные, камзилатные, цитратные, цикламатные, эдизилатные, эзилатные, формиатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глюкуроонатные, гексафторфосфатные, гибензатные, гидрохлоридные/хлоридные, гидробромидные/бромидные, гидройодидные/йодидные, изетионатные, лактатные, малатные, малеатные, малонатные, мезилатные, метилсульфатные, нафтилатные, 2-напсилатные, никотинатные, нитратные, оротатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, фосфатные, гидрофосфатные, дигидрофосфатные, пироглютаматные, сахаратные, стеаратные, сукцинатные, таннатные, тартратные, тозилатные, трифторацетатные и ксинафоатные соли.

[0101] Фармацевтически приемлемые соли оснований включают в себя соли, полученные из оснований, включая катионы металлов, такие как катионы щелочных или щелочно-земельных металлов, а также амины. Примеры подходящих катионов металлов включают в себя натрий, калий, магний, кальций, цинк и алюминий. Примеры подходящих аминов включают в себя аргинин, *N,N'*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтиламин, диэтаноламин, дициклогексиламин, этилендиамин, глицин, лизин, *N*-метилглюкамин, оламин, 2-амино-2-гидроксиметил-пропан-1,3-диол и прокаин. Для рассмотрения применимых кислотно-аддитивных солей и солей оснований см. документ

S. M. Berge et al., *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19; см. также документ Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (2002).

[0102] Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с использованием различных способов. Например, соединение формулы 1 может быть приведено во взаимодействие с подходящей кислотой или основанием с получением целевой соли. В качестве альтернативы, предшественник соединения формулы 1 может быть приведен во взаимодействие с кислотой или основанием для удаления легко разлагающейся кислотой или основанием защитной группы или для раскрытия лактоновой или лактамной группы предшественника. Кроме того, соль соединения формулы 1 может быть преобразована до другой соли (или свободной формы) посредством обработки подходящей кислотой или основанием или посредством приведения в контакт с ионно-обменной смолой. После осуществления взаимодействия, соль может быть выделена путем фильтрования, если она осаждается из раствора, или путем упаривания для выделения соли. Степень ионизации соли может варьировать от полной ионизации до почти полного отсутствия ионизации.

[0103] Соединения формулы 1 могут существовать в виде большого разнообразия твердых состояний, варьируя от полностью аморфных до полностью кристаллических. Термин «аморфный» относится к состоянию, при котором в веществе на молекулярном уровне отсутствует дальний порядок, и которое в зависимости от температуры может проявлять физические свойства твердого вещества или жидкости. Обычно, такие вещества не формируют характеристическую дифракционную рентгенограмму и, даже демонстрируя свойства твердых веществ, более официально описываются как жидкость. При нагревании происходит изменение свойств от свойств твердого вещества до свойств жидкости, которое характеризуется изменением агрегатного состояния, обычно второго порядка («переход в стеклообразное состояние»). Термин «кристаллический» относится к твердой фазе, при которой вещество имеет четко организованную на молекулярном уровне внутреннюю структуру и формируют характеристическую дифракционную рентгенограмму с определенными пиками. При достаточном нагревании такие вещества также будут проявлять свойства жидкости, но изменение свойств от свойств твердого вещества до свойств жидкости характеризуется фазовым переходом, обычно первого порядка («точка плавления»).

[0104] Соединения формулы 1 также могут существовать в несольватированной и сольватированной формах. Термин «сольват» описывает молекулярный комплекс, содержащий соединение и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя (например, этанола). Термин «гидрат» представляет собой сольват, в котором растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты включают

в себя сольваты, в которых растворитель может быть изотопно замещенным (например, D₂O, ацетон-*d*₆, DMSO-*d*₆).

[0105] Общепринятая в настоящее время система классификации для сольватов и гидратов органических соединений представляет собой систему, которая различает сольваты и гидраты с изолированным сайтом, каналные сольваты и гидраты, и сольваты и гидраты, координированные ионом металла (см., например, документ К. R. Morris (H. G. Brittain ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (1995)). Сольваты и гидраты с изолированным сайтом представляют собой такие сольваты и гидраты, в которых молекулы растворителя (например, воды) изолированы от непосредственного контакта друг с другом посредством находящихся между ними молекул органического соединения. В канальных сольватах молекулы растворителя находятся в каналах кристаллической решетки, где они контактируют с другими молекулами растворителя. В сольватах, координированных ионом металла, молекулы растворителя связаны с ионом металла.

[0106] Если растворитель или вода прочно связаны, то комплекс будет обладать хорошо определяемой стехиометрией, не зависящей от влажности. Тем не менее, если растворитель или вода связаны слабо, то содержание воды или растворителя как в канальных сольватах, так и в гигроскопических соединениях, будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях, обычно будет наблюдаться отсутствие стехиометрии.

[0107] Соединения формулы 1 также могут существовать в виде многокомпонентных комплексов (отличных от солей и сольватов), в которых соединение (лекарство) и по меньшей мере один другой компонент присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Комплексы такого типа включают в себя клатраты (комплексы включения лекарственное средство-хозяин) и сокристаллы. Последние, как правило, определяются как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных компонентов, которые связаны посредством нековалентных взаимодействий, но также могут представлять собой комплекс нейтральной молекулы с солью. Сокристаллы могут быть получены путем кристаллизации из расплава, путем перекристаллизации из растворителей или посредством совместного физического измельчения компонентов (см., например, документ O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) 17:1889-1896). Для общего обзора многокомпонентных комплексов см. документ J. K. Haleblan, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64(8):1269-88.

[0108] Будучи подверженными действию подходящих условий, соединения формулы 1 могут существовать в мезоморфном состоянии (мезофаза или жидкий кристалл). Мезоморфное состояние находится между истинно кристаллическим состоянием и истинно жидким состоянием (расплава или раствора). Мезоморфизм, возникающий в

результате изменения температуры, описывается как «термотропный», а мезоморфизм, возникающий вследствие добавления второго компонента, такого как вода или другой растворитель, описывается как «лиотропный». Соединения, которые способны формировать лиотропные мезофазы, описываются как «амфифильные» и включают в себя молекулы, которые обладают полярным ионным фрагментом (например, $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) или полярным неионным фрагментом (таким как $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) (см., например, документ N. H. Hartshorne and A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope* (4th ed, 1970)).

[0109] Каждое соединение формулы 1 может существовать в виде полиморфов, стереоизомеров, таутомеров или некоторых их комбинаций, может быть изотопно-меченым, может являться результатом введения пролекарства или может формировать метаболит после введения.

[0110] Термин «пролекарства» относится к соединениям, обладающим низкой фармакологической активностью или не обладающей ею, которые будучи метаболизованными *in vivo* претерпевают преобразование до соединений, обладающих целевой фармакологической активностью. Пролекарства могут быть получены путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в фармакологически активных соединениях, на «про-фрагменты», описанные, например, в документе H. Bundgaard, *Design of Prodrugs* (1985). Примеры пролекарств включают в себя сложноэфирные, эфирные или амидные производные соединений формулы 1, содержащие функциональные группы карбоновой кислоты, гидроксигруппы или аминогруппы, соответственно. Для дальнейшего рассмотрения пролекарств см., например, документы T. Higuchi and V. Stella “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” *ACS Symposium Series* 14 (1975) и E. B. Roche ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987).

[0111] Термин «метаболиты» относится к соединениям, полученным *in vivo* после введения фармакологически активных соединений. Примеры включают в себя гидроксиметил-, гидрокси-, (вторичный амино)-, (первичный амино)-, фенол- и карбокси-производные соединений формулы 1, содержащие метильные группы, алкоксигруппы, третичные аминогруппы, вторичные аминогруппы, фенильные группы и амидные группы, соответственно.

[0112] Соединения формулы 1 могут существовать в виде стереоизомеров, что является результатом присутствия одного или нескольких стереогенных центров, одной или нескольких двойных связей, или и того и другого. Стереоизомеры могут быть чистыми, по существу чистыми или смесями. Такие стереоизомеры также могут получаться из кислотно-аддитивных солей или солей оснований, в которых противоион

является оптически активным, например, если противоион представляет собой D-лактат или L-лизин.

[0113] Соединения формулы 1 могут существовать в виде таутомеров, которые представляют собой изомеры, получающиеся в результате таутомеризации. Таутомерная изомерия включает в себя, например, имин-енаминовую, кето-енольную, оксим-нитрозо и амид-имидокислотную таутомерию.

[0114] Соединения формулы 1 могут обладать более чем одним типом изомерии.

[0115] Геометрические (*цис/транс*) изомеры могут быть разделены посредством общепринятых методик, таких как хроматография и фракционная кристаллизация.

[0116] Общепринятые методики получения или выделения соединения, обладающего конкретной стереохимической конфигурацией, включают в себя хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или расщепление рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC). В качестве альтернативы, рацемат (или рацемический предшественник) может быть приведен во взаимодействие с подходящим оптически активным соединением, например, спиртом, или в том случае, если соединение формулы 1 содержит фрагмент кислоты или основания, то с кислотой или основанием, таким как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Конечная диастереоизомерная смесь может быть разделена посредством хроматографии, фракционной кристаллизации, и т. п., а подходящий диастереоизомер преобразован до соединения, обладающего необходимой стереохимической конфигурацией. Для дальнейшего рассмотрения методик разделения стереоизомеров см. документ E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994).

[0117] Соединения формулы 1 могут характеризоваться вариациями изотопного состава, при которых по меньшей мере один атом замещен атомом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Изотопы, подходящие для включения в состав соединений формулы 1, включают в себя, например, изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H ; изотопы углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C ; изотопы азота, такие как ^{13}N и ^{15}N ; изотопы кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O ; изотопы серы, такие как ^{35}S ; изотопы фтора, такие как ^{18}F ; изотопы хлора, такие как ^{36}Cl и изотопы йода, такие как ^{123}I и ^{125}I . Применение вариаций изотопного состава (например, дейтерия, ^2H) может наделять определенными терапевтическими преимуществами, обусловленными большей метаболической стабильностью, например, увеличенным временем полужизни *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке. Кроме того, определенные вариации изотопного состава раскрытых соединений могут включать в свой

состав радиоактивный изотоп (например, тритий, ^3H , или ^{14}C), который может быть применим в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть применимо при исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения степени занятости рецептора субстратом.

[0118] Изотопно-меченые соединения могут быть получены посредством способов, аналогичных описанным в других частях настоящего раскрытия, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента. Таким образом, например, соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых один или несколько из R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} могут необязательно представлять собой дейтерий, или один или несколько из R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} могут включать в себя заместитель, содержащий один или несколько атомов водорода, которые представляют собой дейтерий. Если не указано иное, то следует понимать, что в случае намеренного обозначения заместителя как «D» или «дейтерий» указанный заместитель характеризуется содержанием дейтерия, по меньшей мере в 3000 раз большим, чем содержание дейтерия в природе, которое составляет 0,015% (т. е., по меньшей мере, в состав включено 45% дейтерия).

[0119] Соединения формулы 1 могут быть получены с использованием описанных ниже методик. В некоторых схемах и примерах могут быть опущены подробности общеизвестных реакций, включая реакции окисления, восстановления, и т. п., методики разделения (экстрагирование, упаривание, осаждение, хроматография, фильтрование, растирание, кристаллизация, и т. п.) и аналитические методики, которые известны средним специалистам в области органической химии. Подробности таких реакций и методик могут быть найдены в некоторых трудах, включая Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999), и многотомные издания под редакцией Michael B. Smith и др., *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 *et seq.*). Исходные вещества и реагенты могут быть получены из коммерческих источников или могут быть получены использованием описанных в литературе способов. В некоторых схемах реакций могут быть опущены минорные продукты, являющиеся результатом химических трансформаций (например, спирт при гидролизе сложного эфира, CO_2 при декарбоксилировании двухосновной кислоты, и т. д.). Кроме того, в некоторых случаях промежуточные продукты реакций могут быть использованы в последующих стадиях без выделения и очистки (т. е., *in situ*).

[0120] В некоторых из представленных ниже реакционных схемах и примерах, определенные соединения могут быть получены с использованием защитных групп,

которые предотвращают нежелательную химическую реакцию по иным реакционноспособным центрам. Защитные группы также могут быть использованы для улучшения растворимости или иной модификации физических свойств соединения. Для обсуждения стратегий использования защитных групп, описания веществ и способов для введения и удаления защитных групп, и обобщения применимых защитных групп для распространенных функциональных групп, включая амины, карбоновые кислоты, спирты, кетоны, альдегиды, и т. д., см. документ T. W. Greene and P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) и P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

[0121] Как правило, химические трансформации, описанные по ходу изложения настоящего раскрытия, могут осуществляться с использованием по существу стехиометрических количеств реагентов, хотя в определенных реакциях может быть выигрышно использование избытка одного или нескольких реагентов. Кроме того, многие из реакций, раскрытых по ходу изложения настоящего раскрытия, могут осуществляться приблизительно при комнатной температуре (к. т.) и атмосферном давлении, но в зависимости от кинетики реакций, значений выхода, и т. д., некоторые реакции могут проводиться при повышенном давлении или с применением более высоких температур (например, условия нагрева с обратным холодильником) или более низких температур (например, от -78°C до 0°C). Любая ссылка в настоящем раскрытии и формуле изобретения на стехиометрический диапазон, диапазон температур, диапазон значений pH, и т. д., вне зависимости от использования в явной форме слова «диапазон», также включает в себя указанные граничные значения.

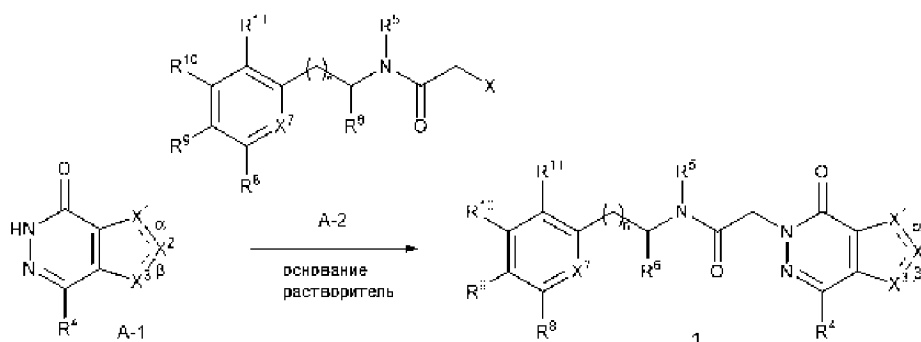
[0122] Во многих химических трансформациях могут также использоваться один или несколько совместимых растворителей, которые могут влиять на скорость и выход реакции. В зависимости от природы реагентов, один или несколько растворителей могут представлять собой полярные протонные растворители (включая воду), полярные апротонные растворители, неполярные растворители или некоторую комбинацию. Иллюстративные растворители включают в себя насыщенные алифатические углеводороды (например, *n*-пентан, *n*-гексан, *n*-гептан, *n*-октан, циклогексан, метилциклогексан); ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилолы); галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, тетрахлорид углерода); алифатические спирты (например, метанол, этанол, пропан-1-ол, пропан-2-ол, бутан-1-ол, 2-метилпропан-1-ол, бутан-2-ол, 2-метилпропан-2-ол, пентан-1-ол, 3-метилбутан-1-ол, гексан-1-ол, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол, 2-бутоксидэтанол, 2-(2-метоксиэтокси)-этанол, 2-(2-этоксиэтокси)этанол, 2-(2-бутоксидэтокси)этанол); простые эфиры (например, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, дибутиловый эфир, 1,2-

диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан, 1-метокси-2-(2-метоксиэтокси)этан, 1-этокси-2-(2-этоксиэтокси)этан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан); кетоны (например, ацетон, метилэтилкетон); сложные эфиры (метилацетат, этилацетат); азотсодержащие растворители (например, формамид, *N,N*-диметилформамид, ацетонитрил, *N*-метилпирролидон, пиридин, хиолин, нитробензол); серосодержащие растворители (например, дисульфид углерода, диметилсульфоксид, тетрагидротиофен-1,1-диоксид); и фосфорсодержащие растворители (например, гексаметилфосфорный триамид).

[0123] На представленной ниже схеме, значения условных обозначений заместителей (α , β , n , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , X^3 и X^7) определены выше для формулы 1. Как упомянуто выше, некоторые из исходных веществ и промежуточных соединений могут содержать защитные группы, которые удаляют перед получением конечного продукта. В таких случаях, условное обозначение заместителя относится к группам, определенным в формуле 1, и к таким группам с соответствующими защитными группами (за исключением случаев, когда это представлено в явной форме). Например, исходное вещество или промежуточное соединение на схемах может содержать заместитель ($X^3 = NR^{3N}$) с потенциально реакционноспособным амином ($R^{3N} = H$). В таких случаях, заместитель R^{3N} также включал бы бензил, Вос, Cbz, и т. д.

[0124] На Схеме А представлен общий способ получения соединений формулы 1. В соответствии с данным способом, осуществляется взаимодействие замещенного соответствующим образом вторичного амина (А-1) и алкилгалогенида (А-2, $X = Cl, Br, I$) в присутствии не являющегося нуклеофилом или неорганического основания (например, K_2CO_3 , $NaNH$, и т. д.) и полярного апротонного растворителя (например, DMF, NMP, ACN, и т. д.), при температуре, которая может варьировать в диапазоне приблизительно от к. т. приблизительно до $60^\circ C$, с получением соединения формулы 1. Вторичный амин (А-1) и алкилгалогенид (А-2) могут получены с использованием методик, описанных в конкретных способах получения (или аналогичных им), приведенных ниже в разделе «Примеры».

Схема А



[0125] Способы, отображенные на схемах, могут по желанию варьироваться. Например, могут быть введены или удалены защитные группы, и промежуточные соединения или продукты могут быть дополнительно обработаны посредством, например, алкилирования, ацилирования, галогенирования, гидролиза, окисления, восстановления, амидирования, сульфонирования, алкинирования, катализируемых металлами переходной валентности реакций кросс-сочетания, и т. п., с получением целевого конечного продукта. Кроме того, любое промежуточное соединение или конечный продукт, которые содержат смесь стереоизомеров, могут быть необязательно очищены методом хиральной хроматографии (например, сверхкритической жидкостной хроматографии) или путем дериватизации описанными выше оптически чистыми реагентами с получением целевого стереоизомера.

[0126] Соединения формулы 1, которые включают в себя поименованные выше соединения, и их фармацевтически приемлемые комплексы, соли, сольваты и гидраты, должны пройти оценку на их биофармацевтические свойства, такие как растворимость и стабильность в растворе в всем диапазоне pH, проницаемость, и т. п., для отбора соответствующей лекарственной формы и пути введения. Соединения, которые предназначены для фармацевтического применения, могут быть введены в виде кристаллических или аморфных продуктов, и могут быть получены, например, в виде твердых прессованных форм, порошков или пленок, такими способами, как осаждение, кристаллизация, лиофилизация, распылительная сушка, сушка выпариванием, сушка микроволновым нагревом или радиочастотная сушка.

[0127] Соединения формулы 1 могут вводиться по отдельности или в комбинации с другим соединением или с одним или несколькими фармакологически активными соединениями, которые отличаются от соединений формулы 1. Как правило, одно или несколько из указанных соединений вводят в виде фармацевтической композиции (лекарственной формы) в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Выбор вспомогательных веществ зависит среди прочего от способа введения, воздействия вспомогательного вещества на растворимость и стабильность, и природы лекарственной формы. Применимые фармацевтические композиции и способы их приготовления могут быть найдены, например, в документе A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000).

[0128] Соединения формулы 1 могут вводиться перорально. Пероральное введение может включать в себя проглатывание, и в этом случае соединение проникает в кровоток через желудочно-кишечный тракт. В качестве альтернативы, или в качестве дополнения,

пероральное введение может включать в себя чресслизистое введение (например, буккальное, сублингвальное, супралингвальное введение), при котором соединение проникает в кровоток через слизистую ротовой полости.

[0129] Лекарственные формы, подходящие для перорального введения включают в себя твердые, полутвердые и жидкие системы, такие как таблетки; мягкие и твердые капсулы, содержащие мульти- или нано-частицы, жидкости или порошки; пастилки, которые могут быть заполнены жидкостью; жвачки; гели; быстро диспергируемые лекарственные формы; пленки; вагинальные суппозитории; спреи; и буккальные или мукоадгезивные пластыри. Жидкие лекарственные формы включают в себя суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы могут использоваться в качестве наполнителей для мягких или твердых капсул (приготовленных, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), и обычно они содержат носитель (например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло) и один или несколько эмульгаторов, средств, способствующих суспендированию, или то и другое. Жидкие лекарственные формы могут быть приготовлены путем растворения твердого вещества (например, из саше).

[0130] Соединения формулы 1 также могут использоваться в быстрорастворимых, быстро рассасывающихся лекарственных формах, таких как формы, описанные в документе Liang and Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* (2001) 11(6):981-986.

[0131] Для таблетированных лекарственных форм, в зависимости от дозы, содержание активного фармацевтического ингредиента (API) может составлять приблизительно от 1 масс.% приблизительно до 80 масс.% от лекарственной формы или более часто приблизительно от 5 масс.% приблизительно до 60 масс.% от лекарственной формы. В дополнение к API, таблетки могут включать в себя один или несколько разрыхлителей, связующих веществ, разбавителей, поверхностно-активных веществ, глидантов, лубрикантов, антиоксидантов, красителей, вкусоароматизаторов, консервантов и средств, маскирующих вкус. Примеры разрыхлителей включают в себя крахмалгликолят натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, C₁₋₆ алкил-замещенную гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. Как правило, содержание разрыхлителя будет составлять приблизительно от 1 масс.% приблизительно до 25 масс.% или приблизительно от 5 масс.% приблизительно до 20 масс.% от лекарственной формы.

[0132] Связующие вещества, как правило, используются для придания таблетированной лекарственной форме вяжущих свойств. Подходящие связующие

вещества включают в себя микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводная), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и двузамещенный кальция фосфат дигидрат.

[0133] Таблетки также могут включать в себя поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и глиданты, такие как диоксид силикона и тальк. При наличии, содержание поверхностно-активных веществ может составлять приблизительно от 0,2 масс.% приблизительно до 5 масс.% от таблетки, и содержание глидантов может составлять приблизительно от 0,2 масс.% приблизительно до 1 масс.% от таблетки.

[0134] Таблетки также могут содержать лубриканты, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия, и смеси стеарата магния с лаурилсульфата натрия. Содержание лубрикантов может составлять приблизительно от 0,25 масс.% приблизительно до 10 масс.% или приблизительно от 0,5 масс.% приблизительно до 3 масс.% от таблетки.

[0135] Для формирования таблеток, смеси для таблеток могут быть спрессованы непосредственно или посредством вальцевания. Смеси для таблеток или порции смесей для таблеток могут быть в порядке альтернативы повергнуты влажному гранулированию, сухому гранулированию или гранулированию из расплава, плавлению-затвердеванию или формованию перед таблетированием. При желании, перед смешиванием один или несколько компонентов могут быть отсортированы по размеру путем просеивания или помола или обоими способами. Конечная лекарственная форма может содержать один или несколько слоев и может иметь покрытие, не иметь покрытия или быть заключена в капсулу. Иллюстративные таблетки могут содержать приблизительно до 80 масс.% API, приблизительно от 10 масс.% приблизительно до 90 масс.% связующего вещества, приблизительно от 0 масс.% приблизительно до 85 масс.% разбавителя, приблизительно от 2 масс.% приблизительно до 10 масс.% разрыхлителя и приблизительно от 0.25 масс.% приблизительно до 10 масс.% лубриканта. Для рассмотрения смешивания, гранулирования, помола, просеивания, таблетирования, нанесения покрытия, а также описания альтернативных методик приготовления лекарственных продуктов, см. документы A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (ed.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3* (2d ed.,

1990); и D. K. Parikh & C. K. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81* (1997).

[0136] Пригодные для применения у людей и животных пероральные пленки представляют собой пластичные растворимые в воде или набухающие в воде тонкие пленочные лекарственные формы, которые могут быть быстро растворимыми или мукоадгезивными. Помимо АРІ типичная пленка включает в себя один или несколько пленкообразующих полимеров, связующих веществ, растворителей, увлажнителей, пластификаторов, стабилизаторов или эмульгаторов, средств, модифицирующих вязкость, и растворителей. Другие ингредиенты пленки могут включать в себя антиоксиданты, красители, вкусоароматизаторы и усилители вкуса, консерванты, средства, стимулирующие слюноотделение, охлаждающие средства, соразтворители (включая масла), смягчители, объемообразующие средства, противопенные средства, поверхностно-активные вещества и средства, маскирующие вкус. Некоторые компоненты лекарственной формы могут выполнять более одной функции.

[0137] В дополнение к требованиям к дозированию, количество АРІ в пленке может зависеть от ее растворимости. В случае растворимости в воде, содержание АРІ будет обычно составлять приблизительно от 1 масс.% приблизительно до 80 масс.% от количества отличных от растворителя компонентов (растворенных компонентов) в пленке или приблизительно от 20 масс.% приблизительно до 50 масс.% от количества растворенных компонентов в пленке. Менее растворимый АРІ может характеризоваться большим процентным содержанием в композиции, обычно приблизительно до 88 масс.% от количества отличных от растворителя компонентов в пленке.

[0138] Пленкообразующий полимер может быть выбран из природных полисахаридов, белков и синтетических гидроколлоидов, и, как правило, содержится в количестве приблизительно от 0,01 масс.% приблизительно до 99 масс.% или приблизительно от 30 масс.% приблизительно до 80 масс.% от пленки.

[0139] Пленочные лекарственные формы обычно приготавливают посредством сушки выпариванием тонких водных пленок, нанесенных на снимающуюся подложку или бумагу, которая может проводиться в сушильном шкафу или сушильном туннеле (например, в сочетанном аппарате для нанесения покрытия - сушки), в оборудовании для лиофильной сушки или в вакуумной печи.

[0140] Применимые для перорального введения твердые лекарственные формы могут включать в себя лекарственные формы с немедленным высвобождением и лекарственные формы с модифицированным высвобождением. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением включают в себя лекарственные формы с

отсроченным, замедленным, прерывистым, регулируемым, нацеленным и запрограммированным высвобождением. Для обобщенного описания подходящих лекарственных форм с модифицированным высвобождением см. патент США № 6,106,864. Для получения более подробной информации о других применимых технологиях высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические частицы и частицы с покрытием, см. документ Verma et al., *Pharmaceutical Technology On-line* (2001) 25(2):1-14.

[0141] Соединения формулы 1 также могут вводиться непосредственно в кровоток, мышцу или внутренний орган субъекта. Подходящие методики парентерального введения включают в себя внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, интракраниальное, внутримышечное, интрасиновиальное и подкожное введение. Подходящие устройства для парентерального введения включают в себя игольчатые инжекторы, включая микроигольчатые инжекторы, безыгольные инжекторы и устройства для инфузии.

[0142] Парентеральные лекарственные формы обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать вспомогательные вещества, такие как соли, углеводы и буферные средства (например, pH приблизительно от 3 приблизительно до 9). Тем не менее для некоторых применений, соединения формулы 1 могут быть более подходящим образом включены в лекарственную форму в виде стерильного неводного раствора или в виде высушенной формы, подлежащей применению в сочетании с подходящей несущей средой, такой как стерильная апиогенная вода. Приготовление парентеральных лекарственных форм в стерильных условиях (например, путем лиофилизации) может быть легко осуществляться с использованием стандартных фармацевтических методик.

[0143] Растворимость соединений, которые используются для приготовления парентеральных растворов, может быть увеличена посредством подходящих методик приготовления лекарственных форм, таких как включение в состав средств, усиливающих растворимость. Лекарственные формы для парентерального введения могут быть приготовлены для немедленного или модифицированного высвобождения. Лекарственные формы для модифицированного высвобождения включают в себя лекарственные формы с отсроченным, замедленным, прерывистым, регулируемым, нацеленным и запрограммированным высвобождением. Таким образом, соединения формулы 1 могут быть включены в лекарственную форму в виде суспензии, твердого вещества, полутвердого вещества или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантируемого депо, обеспечивая модифицированное высвобождение активного

соединения. Примеры таких лекарственных форм включают в себя стенты с лекарственным покрытием и полутвердые вещества и суспензии, содержащие микросферы из поли(DL-молочной-когликолевой)кислоты (PGLA) с лекарственной нагрузкой.

[0144] Соединения формулы 1 также могут вводиться местно, интрадермально или трансдермально в кожу или слизистые. Обычные для этой цели лекарственные формы включают в себя гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, облатки, импланты, губки, волокна, бандажи и микроэмульсии. Также могут использоваться липосомы. Обычные носители могут включать в себя спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Лекарственные формы для местного применения также могут включать в себя усилители проницаемости (см., например, документ Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.* 88(10):955-958 (1999)).

[0145] Другие средства местного введения включают в себя доставку посредством электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и микроигольной или безыгольной (например, Powderject™ и Bioject™) инъекции. Лекарственные формы для местного введения могут быть приготовлены для немедленного или модифицированного высвобождения, как описано выше.

[0146] Соединения формулы 1 также могут вводиться интраназально или посредством ингаляции, как правило, в форме сухого порошка, распыляемого аэрозоля или назальных капель. Ингалятор может использоваться для введения сухого порошка, который содержит только API, порошковую смесь API и разбавителя, такого как лактоза, или частицы из смеси компонентов, которые включают в себя API и фосфолипид, такой как фосфатидилхолин. Порошок для интраназального применения может включать в себя биоадгезивное средство, например, хитозан или циклодекстрин. Контейнер под давлением, помпу, распылитель, атоизатор или небулайзер могут использоваться для получения распыляемого аэрозоля из раствора или суспензии, содержащих API, одно или несколько средств для диспергирования, солюбилизации или удлинения процесса высвобождения API (например, EtOH с водой или без нее), один или несколько растворителей (например, 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан), которые служат в качестве пропеллента, и необязательно поверхностно-активное вещество, такое как триолеат сорбитана, олеиновая кислота или олигомолочная кислота. Атоизатор за счет использования электрогидродинамики может применяться для получения мелкодисперсного аэрозоля.

[0147] Перед применением в лекарственной форме в виде сухого порошка или суспензии, лекарственный продукт обычно измельчают до размера частиц, подходящего для доставки посредством ингаляции (с точки зрения объема, как правило, 90% частиц имеют наибольший размер менее 5 микрон). Это может быть достигнуто посредством любого подходящего способа измельчения, такого как размол на спиральной струйной мельнице, размол на струйной мельнице с кипящим слоем, обработка сверхкритической жидкостью, гомогенизация высокого давления или сушка распылением.

[0148] Капсулы, блистеры и картриджи (приготовленные, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть приготовлены так, чтобы содержать порошкообразную смесь активного соединения, подходящее порошкообразное основание, такое как лактоза или крахмал, и модификатор рабочих характеристик, такой как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в виде моногидрата. Другие подходящие вспомогательные вещества включают в себя декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

[0149] Подходящая лекарственная форма в виде раствора для применения в атомызаторе за счет использования электрогидродинамики с получением мелкодисперсного аэрозоля может содержать приблизительно от 1 мкг приблизительно до 20 мг API в одном нажатии, и объем одного нажатия может варьировать приблизительно от 1 мкл приблизительно до 100 мкл. Обычная лекарственная форма может содержать одно или несколько соединений формулы 1, пропиленгликоль, стерильную воду, EtOH и NaCl. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают в себя глицерин и полиэтиленгликоль.

[0150] Лекарственные формы для ингаляционного введения, интраназального введения, или и того и другого, могут быть приготовлены для немедленного или модифицированного высвобождения с использованием, например, PGLA. В лекарственные формы, предназначенные для ингаляционного/интраназального введения, могут быть добавлены подходящие вкусоароматизаторы, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия.

[0151] В случае ингаляторов сухого порошка и аэрозолей, единица дозирования определяется посредством клапана, который доставляет отмеренное количество. Единицы дозирования, как правило, выполнены с возможностью введения отмеренной дозы или «впрыскивания», содержащего приблизительно от 10 мкг приблизительно до 1000 мкг API. Суммарная суточная доза, как правило, будет варьировать приблизительно от

100 мкг приблизительно до 10 мг, и может вводиться в виде однократной дозы или, еще чаще, в виде отдельных доз в течение суток.

[0152] Активные соединения могут вводиться ректально или вагинально, например, в форме суппозиториев, пессариев или клизм. Масло какао представляет собой традиционное основание для суппозиториев, но в соответствующих случаях могут использоваться различные альтернативы. Лекарственные формы для ректального или вагинального введения могут быть приготовлены для немедленного или модифицированного высвобождения, как описано выше.

[0153] Соединения формулы 1 также могут вводиться непосредственно в глаз или ухо, как правило, в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом рН-адаптированном стерильном солевом растворе. Другие лекарственные формы, подходящие для глазного и ушного введения, включают в себя мази, гели, биоразлагаемые импланты (например, абсорбируемые гелевые губки, коллаген), бионеразлагаемые импланты (например, силикон), облатки, линзы и аэрозольные или везикулярные системы, такие как ниосомы или липосомы. Лекарственная форма может включать в себя один или несколько полимеров и консервант, такой как бензалкония хлорид. Типичные полимеры включают в себя перекрестно-сшитую полиакриловую кислоту, поливиниловый спирт, гиалуроновую кислоту, целлюлозные полимеры (например, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу) и полимеры гетерополисахаридов (например, желатин). Такие лекарственные формы также могут доставляться посредством ионофореза. Лекарственные формы для глазного или ушного введения могут быть приготовлены для немедленного или модифицированного высвобождения, как описано выше.

[0154] Для улучшения их растворимости, скорости растворения, маскирующих вкусовых свойств, биодоступности или стабильности, соединения формулы 1 можно сочетать с растворимыми макромолекулярными частицами, включая циклодекстрины и его производные и полимеры, содержащие полиэтиленгликоль. Например, комплексы API-циклодекстрины обычно применимы для большинства лекарственных форм и путей введения. Могут быть использованы как клатратные, так и отличные от клатратных комплексы. В качестве альтернативы прямому комплексообразованию с API, циклодекстрины можно использовать в качестве вспомогательной добавки, например в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. Обычно для этих целей используют альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины (см., например, документы WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148).

[0155] Как указано выше, одно или несколько соединений формулы 1, включая соединения конкретно поименованные выше, и их фармацевтически активные комплексы, соли, сольваты и гидраты могут быть сочетаны друг с другом или с одним или несколькими другими фармацевтически активными соединениями для лечения различных заболеваний, состояний и нарушений. В таких случаях, активные соединения могут быть сочетаны в описанной выше стандартной лекарственной форме или могут быть предоставлены в форме набора, который подходит для совместного введения композиций. Набор включает в себя (1) две или более разных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы 1; и (2) устройство для отдельного хранения этих двух фармацевтических композиций, такое как обособленная бутылка или обособленный фольгированный пакет. Пример такого набора представляет собой известную блистерную упаковку, используемую для упаковки таблеток или капсул. Набор подходит для введения разных типов лекарственных форм (например, пероральных и парентеральных) или для введения разных фармацевтических композиций с разными интервалами дозирования, или для титрования разных фармацевтических композиций в сравнении друг с другом. Для способствования комплаентности пациента, набор обычно содержит указания по введению и может быть обеспечен памяткой.

[0156] Для введения пациентам-людям суммарная суточная доза заявленных и раскрытых соединений обычно варьирует приблизительно от 0,1 мг приблизительно до 3000 мг в зависимости от пути введения. Например, пероральное введение может требовать суммарную суточную дозу приблизительно от 1 мг приблизительно до 3000 мг, тогда как внутривенное введение может требовать суммарную суточную дозу лишь приблизительно от 0,1 мг приблизительно до 300 мг. Суммарную суточную дозу можно вводить в виде однократной дозы или отдельных доз, и по усмотрению лечащего врача доза может выходить за обычные пределы, представленные выше. Хотя такие дозировки основаны на среднестатистическом субъекте-человеке, имеющем массу приблизительно от 60 кг приблизительно до 70 кг, лечащий врач сможет определить подходящую дозу для пациента (например, ребенка), чья масса выходит за пределы указанного весового диапазона.

[0157] Как указано выше, соединения формулы 1 можно использовать для лечения заболеваний, нарушений или состояний, при которых показана активация GPR139. Такие заболевания, нарушения или состояния, как правило, связаны с любым нездоровым или аномальным состоянием у субъекта, для которого активация GPR139 обеспечивает терапевтическое преимущество. Более конкретно, соединения формулы 1 можно использовать для лечения заболеваний, нарушений или состояний ЦНС, включая

шизофрению, нарушения аутического спектра, нарушения сна, депрессию, биполярное расстройство, когнитивное нарушение, расстройство дефицита внимания и гиперактивности, посттравматическое стрессовое расстройство, нарушение, вызванное употреблением психоактивных веществ, злоупотребление запрещенными веществами, зависимость от лекарственных средств, нарушения пищевого поведения (включая нервную анорексию), обсессивно-компульсивное расстройство, тревожные нарушения, эпилепсию, боль и фибромиалгию.

[0158] Кроме того, соединения формулы 1 можно использовать для лечения болезни Альцгеймера и других форм деменции (т. е., нейрокогнитивных нарушений высокой и средней степени тяжести), ассоциированных с одним или несколькими медицинскими состояниями, включая лобно-височную лобарную дегенерацию, болезнь телец Леви, сосудистое заболевание, травматическое повреждение головного мозга, употребление психоактивных веществ или лекарственных средств, ВИЧ-инфекцию, прионное заболевание, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона. Соединения формулы 1 также можно использовать для лечения нейрокогнитивных нарушений высокой и средней степени тяжести, ассоциированных с депрессией, шизофренией, биполярным расстройством и аутизмом.

[0159] Заявленные и раскрытые соединения могут быть сочетаны с одним или несколькими другими фармакологически активными соединениями или лекарственными средствами для лечения одного или нескольких нарушений, заболеваний или состояний, при которых показана активация GPR139. Такие сочетания могут обеспечивать значимые терапевтические преимущества, включая меньшие побочные эффекты, улучшенную способность проводить лечение малообеспеченных слоев пациентов или синергическую активность. Например, соединения формулы 1, которые включают в себя соединения, конкретно поименованные выше, и их фармацевтически приемлемые комплексы, соли, сольваты и гидраты, можно вводить одновременно, последовательно или отдельно в комбинации с одним или несколькими соединениями или терапевтическими средствами для лечения болезни Альцгеймера, включая ингибиторы бета-секретазы, ингибиторы гамма-секретазы, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, нестероидные противовоспалительные лекарства (NSAID, такие как апазон, аспирин, целекоксиб, диклофенак (в присутствии или в отсутствие мизопростола), дифлунисал, этодолак, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, меклофенамат натрия, мефенамовая кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, оксaproзин, фенилбутазон, пироксикам, холин и салицилаты магния, салсалат и сулиндак), витамин Е и антиамилоидные антитела. Конкретные примеры соединений, используемые для

лечения болезни Альцгеймера, включают в себя донепезил, ривастигмин, мемантин и галантамин.

[0160] В дополнение к лекарствам, используемым для улучшения когнитивных функций, соединения формулы 1 могут быть сочетаны с седативными, снотворными, анксиолитическими, антипсихотическими средствами, транквилизаторами и другими лекарственными средствами. Например, соединения формулы 1 могут быть сочетаны с одним или несколькими средствами для лечения депрессии (антидепрессантами) и/или шизофрении (атипичными или типичными антипсихотическими средствами), включая амитриптилин, амоксапин, арипипразол, азенапин, бупропион, хлордiazепоксид, циталопрам, хлорпромазин, клозапин, дезипрамин, десвенлафаксин, доксепин, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флуфеназин, галоперидол, илоперидон, имипрамин, изокарбоксазид, ламотригин, левомилнаципран, луразидон, миртазапин, нефазодон, нортриптилин, оланзапин, палиперидон, пароксетин, перфеназин, фенелзин, протриптилин, кветиапин, рисперидон, селегилин, сертралин, транилципромин, тразодон, тримипрамин, венлафаксин, вилазодон и вортиоксетин и зипрасидон.

[0161] По аналогии, соединения формулы 1 могут быть сочетаны с одним или несколькими средствами для лечения тревожности (анксиолитиками), включая бензодиазепиновые препараты (алпразолам, хлордiazепоксид, клобазепам, клоназепам, клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, лоразепам, мидазолам, оксазепам, празепам, квазепам, темазепам и триазолам), антигистаминные препараты (гидроксизин), отличные от бензодиазепинов препараты (эсзопиклон, залеплон, золпидем и зопиклон) и буспирон.

[0162] Соединения формулы 1 могут быть также сочетаны с одним или несколькими средствами для лечения эпилепсии (антиэпилептические средства или антиконвульсанты), включая ацетазоламид, карбамазепин, клобазам, клоназепам, эсликарбазепина ацетат, этосуксимид, габапентин, лакозамид, ламотригин, леветирацетам, нитразепам, окскарбазепин, перампанел, пирацетам, фенобарбитал, фенитоин, прегабалин, примидон, ретигабин, руфинамид, вальпроат натрия, стирипентол, тиагабин, топирамат, вигабатрин и зонисамид.

[0163] Соединения формулы 1 могут быть сочетаны с одним или несколькими средствами для лечения двигательных нарушений, включая болезнь Паркинсона. Такие соединения включают в себя леводопу; ингибиторы DOPA-декарбоксилазы, такие как карбидопа, бенсеразид, метилдопа, α -дифторметил-DOPA и 3',4',5,7-тетрагидрокси-8-метоксиизофлавонон; агонисты дофамина, такие как апоморфина гидрохлорид, бромокриптин, ротиготин, прамипексол и ропинирол; антихолинергические средства, такие как тригексифенидил и бензтропина мезилат; ингибиторы В-селективной

моноаминоксидазы (МАО-В), такие как селегилин и разагилин; антагонисты A2A рецептора, такие как истрадефиллин и преладенант; и ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT), такие как энтакапон и толкапон.

[0164] Биологическая активность

[0165] Активность соединений формулы 1 может быть определена с использованием целого ряда методов, включая методы *in vitro* и *in vivo*.

[0166] Конкурентное связывание GPR139

[0167] В данном методе анализа с использованием мембран измеряется способность соединений конкурентно связываться с GPR139 в стабильно трансфицированных мембранах T-REx™-CHO. Для получения мембран клетки T-REx™-CHO (Thermo Fisher Scientific®) стабильно экспрессировали рецептором GPR139 человека, экспрессия которого регулировалась тетрациклин-индуцируемым элементом. Клетки культивировали в среде, содержащей питательную смесь F-12K в модификации по Кейну, 10% FBS без тетрациклина, бластицидина S гидрохлорид (10 мкг/мл) и гигромицин В (200 мкг/мл). Экспрессию рецептора GPR139 индуцировали в течение 18 часов добавлением 2 мкг/мл доксициклина (Sigma D9891) в питательной среде. После добавления доксициклина клетки собирали в PBS и осаждали путем центрифугирования в течение 5 минут при 200×g. Жидкость удаляли путем аспирации, и ресуспендировали клетки в ледяном литическом буфере (20 mM HEPES/5 mM EDTA pH 7,4/1× ингибитор протеаз Roche®). Образцы перемешивали на вортексе до гомогенности, а затем помещали на лед и гомогенизировали с использованием гомогенизатора Dounce при 50% мощности (3 цикла, 10 ударов на цикл). Лизат центрифугировали при 4°C в течение 10 минут в настольной центрифуге Sorvall® при 2000×g. Надосадочную жидкость восстанавливали и центрифугировали в ультрацентрифуге Sorvall® при 35000 об/мин в течение 30 минут при 4°C. Надосадочную жидкость удаляли, и ресуспендировали оставшийся осадок в литическом буфере (20 mM HEPES/0,1 mM EGTA/ингибитор протеаз Roche®). Концентрацию мембранных белков определяли с использованием набора для количественного анализа Thermo Fisher® BCA, и делили на аликвоты в микропробирки. Трубки быстро замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80°C. Перед применением, мембраны извлекали из охлаждаемого хранилища, нагревали до комнатной температуры, перемешивали на вортексе до гомогенности и разбавляли аналитическим буфером (20 mM HEPES pH 7,3, 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 1× ингибитор протеаз Thermo Scientific® Halt™ (78429)).

[0168] Анализ проводили в 96-луночных полипропиленовых планшетах с v-образным дном (Greiner Bio-One® 651201). Тестируемое соединение в DMSO добавляли в лунки

каждого планшета (кривая дозовой зависимости по 11 точкам, максимальная концентрация 30 мкМ, серия 3-кратных разведений). Фиксированное количество тритий-меченого лиганда, (*S*)-2-(2,3-диметил-7-оксотieno[2,3-*d*]пиридазин-6(7*H*)-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил-2-*t*)пропан-2-ил)ацетамида (Quotient Bioresearch), в аналитическом буфере (аналитическая концентрация 6,5 нМ) добавляли в каждую лунку аналитического планшета, который затем перемешивали на шейкере для планшетов в течение 30 секунд. Затем, фиксированное количество мембран в аналитическом буфере (2 мкг мембран) добавляли в каждую лунку аналитического планшета, который затем центрифугировали в течение 30 секунд при 300 об/мин в настольной центрифуге Eppendorf, а затем инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. С использованием харвестера Tomtec содержимое аналитического планшета переносили в Filtermat A (PerkinElmer® No.1450-421), который перед использованием предварительно замачивали в 0,5% PEI (Sigma P3143) на 3 часа и высушивали при комнатной температуре в течение ночи. После переноса, Filtermat промывали 5 раз холодным промывочным буфером (20 мМ HEPES pH 7,3, 100 мМ NaCl). Filtermat высушивали с использованием микроволновой печи, помещали в сумку для образцов (PerkinElmer® No. 1450-432) со сцинтилляционной пластиной (PerkinElmer® No. 1450-411). Сцинтилляционную пластину расплавляли на Filtermat с использованием термоблока, установленного на 65°C, помещали в картридж MicroBeta® и считывали с использованием сцинтилляционного счетчика MicroBeta®. Кривые связывания получали с помощью четырехпараметрического логистического уравнения с использованием GraphPad Prism® 6, и представляли постоянную ингибирования K_i в виде pK_i .

[0169] Измерение активации GPR139 посредством кальциевой сигнализации

[0170] В данном клеточном методе анализа оценивается способность соединений активировать GPR139 в стабильно трансфицированных клетках T-REx™-CHO. Клетки T-REx™-CHO (Thermo Fisher Scientific®) стабильно экспрессировали рецептором GPR139 человека, экспрессия которого регулировалась тетрациклин-индуцируемым элементом. Клетки культивировали в среде, содержащей питательную смесь F-12K в модификации по Кейну, TripleLE™ Express (1×)-феноловый красный, забуференный фосфатом солевой раствор Дульбекко (1×), 10% FBS без тетрациклина, бластицидина S гидрохлорид (10 мкг/мл) и гигромицин B (200 мкг/мл). Клетки помещали в лунки 384-луночного черного планшета с прозрачным дном (Costar®) в количестве 10000 клеток на лунку. Экспрессию рецептора GPR139 индуцировали добавлением 2 мкг/мл доксициклина (Sigma D9891). Планшет оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение 10-30 минут, а затем инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 17 часов перед анализом.

[0171] Культуральную среду удаляли от клеток, в каждую лунку добавляли 45 мкл $1\times$ кальциевого красителя (2,5 мМ), и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 40 минут. Планшет извлекали из инкубатора и оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение 20 минут без крышки для планшета, после чего проводили анализ кальциевой сигнализации. Кальциевый краситель получали путем добавления 10 мл аналитического буфера (сбалансированный солевой раствор Хенкса ($1\times$), 1 мМ HEPES при pH 7,4) к одному флакону кальциевого красителя (аналитический набор FLIPR® Calcium 5, Molecular Devices) при комнатной температуре, перемешивания на вортексе смеси до гомогенности и переноса красителя во флакон емкостью 250 мл с использованием 10 мл аналитического буфера для промывания флакона. Затем, краситель переносили в конический флакон, который заполняли аналитическим буфером до отметки в 200 мл, и добавляли 1 мл 500 нМ раствора пробенецида (142,68 мг/мл в 1 М NaOH в воде).

[0172] Примеры соединений, суспендированные в DMSO, получали при обработке соединения в микротитровальных планшетах (0,25 мкл на лунку) и разбавляли аналитическим буфером (25 мкл). После инкубации клеточного планшета к клеткам добавляли примеры соединений (дозовая кривая по 11 точкам, максимальная концентрация 10 мкМ) с использованием FLIPR® Tetra system (Molecular Devices), и измеряли флуоресценцию непрерывно в течение 1 минуты. Кривые EC₅₀ получали с помощью четырехпараметрического логистического уравнения с использованием GraphPad Prism® 6, и представляли активацию GPR139 для каждого примера соединения в виде pEC₅₀.

Примеры

[0173] Подразумевается, что последующие примеры являются иллюстративными и неограничивающими и представляют собой конкретные варианты осуществления настоящего раскрытия.

[0174] Спектры ¹H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены для многих соединений в последующих примерах. Характеристические химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях в сторону слабого поля относительно тетраметилсилана с использованием традиционных сокращений для обозначения основных пиков, включая с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет) и ушир. (уширенный). Для обычных растворителей использовали следующие сокращения: CDCl₃ (дейтерохлороформ), DMSO-*d*₆ (дейтеродиметилсульфоксид), CD₃OD (дейтерометанол), CD₃CN (дейтероацетонитрил) и THF-*d*₈ (дейтеротетрагидрофуран). Масс-спектры (*m/z* для [M+H]⁺) регистрировали с использованием масс-спектрометрии либо с ионизацией

электрораспылением (ESI-MS), или с химической ионизацией при атмосферном давлении (APCI-MS).

[0175] В указанных случаях препараты промежуточных соединений и соединения примеров очищали методом HPLC. В Таблицах 1-4 перечислено оборудование, вещества и условия для некоторых разделений методом HPLC.

[0176] Таблица 1: HPLC-метод А

Насос	Shimadzu LC-8A или LC-20AP
УФ/Вид	Shimadzu SPD-20A
Программное обеспечение	LCSolution
Колонка	Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, внутр. диам. 30 мм × 150 мм
Подвижные фазы	ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA)
Градиент	10% - 100% ACN (если не указано иное)

[0177] Таблица 2: HPLC-метод В

Насос	Shimadzu LC-8A или LC-20AP
УФ/Вид	Shimadzu SPD-20A
Программное обеспечение	LCSolution
Колонка	Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, внутр. диам. 30 мм × 150 мм
Подвижные фазы	вода/ACN (10 мМ NH ₄ HCO ₃ в вода/ACN=20/80, pH 9,5-10) в воде (10 мМ NH ₄ HCO ₃ , pH 9,5-10)
Градиент	10% - 100% ACN (если не указано иное)

[0178] Таблица 3: HPLC-метод С

Насос	Gilson 322
УФ/Вид	Gilson 156 UV
Программное обеспечение	Trilution 2.1
Колонка	Phenomenex Gemini® 5 мкм, внутр. диам. 25 мм × 150 мм
Подвижные фазы	вода (0,05% гидроксид аммония об/об)/ACN
Градиент	30% - 60% ACN, 10 минут (если не указано иное)

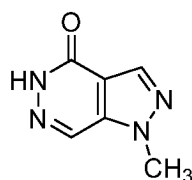
[0179] Таблица 4: HPLC-метод D

Насос	Gilson 322
УФ/Вид	Gilson 156 UV
Программное обеспечение	Trilution 2.1
Колонка	Phenomenex Gemini® 10 мкм, внутр. диам. 25 мм × 150 мм
Подвижные фазы	вода (0,05% HCl)/ACN
Градиент	10% - 40% ACN, 10 минут (если не указано иное)

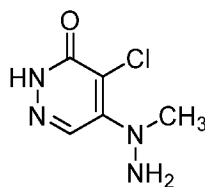
[0180] Помимо HPLC, в некоторых подготовительных примерах и примерах может использоваться флэш-хроматография или препаративная тонкослойная хроматография (TLC). Препаративная TLC обычно проводится на пластинах с силикагелем 60 F₂₅₄. В подготовительных примерах и примерах для разделения энантиомеров может использоваться SFC.

[0181] После выделения методом хроматографии, растворитель может быть удален, а продукт высушен на центробежном испарителе (например, GeneVacTM), ротормном испарителе, в вакуумированной колбе, и т. д. Взаимодействия обычно проводят в инертной (например, азот) или реакционноспособной (например, H₂) атмосфере при давлении приблизительно 1 атмосфера (14,7 фунт./кв. дюйм).

[0182] Подготовительный пример 1: 1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

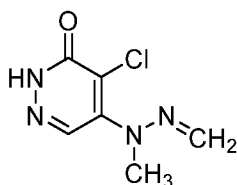


[0183] Стадия 1: 4-хлор-5-(1-метилгидразинеил)пиридазин-3(2*H*)-он



[0184] К раствору 4,5-дихлорпиридазин-3(2*H*)-она (500 мг, 3,03 ммоль) в MeOH (12,1 мл) по каплям добавляли метилгидразин (479 мкл, 9,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOH с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (443 мг, 84%).

[0185] Стадия 2: 4-хлор-5-(1-метил-2-метиленигидразинеил)пиридазин-3(2*H*)-он

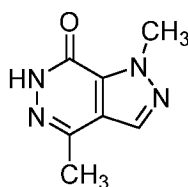


[0186] К раствору 4-хлор-5-(1-метилгидразинеил)пиридазин-3(2*H*)-она (220 мг, 1,260 ммоль) в EtOH (6301 мкл) по каплям добавляли формальдегид (118 мкл, 1,512 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали холодным EtOH с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (245 мг, 104%).

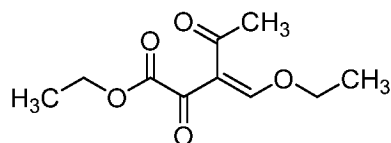
[0187] Стадия 3: 1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0188] Раствор 4-хлор-5-(1-метил-2-метиленигидразинеил)пиридазин-3(2*H*)-она (245 мг, 1,313 ммоль) в ацетоне (26,3 мл) облучали 120 В лампой в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в DCM и очищали с использованием автоматизированной системы очистки ISCO®, элюируя градиентом 0-100% EtOAc в гептанах. Содержащие продукт фракции собирали и объединяли, концентрировали на ротаторном испарителе при 35°C, и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (43 мг, 22%).

[0189] Подготовительный пример 2: 1,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

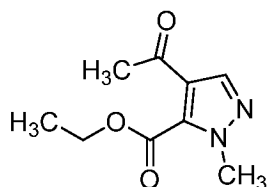


[0190] Стадия 1: этил-(*E*)-3-(этоксиметил)-2,4-диоксопентаноат



[0191] К раствору этил-2,4-диоксопентаноата (0,888 мл, 6,32 ммоль) и уксусного ангидрида (1,195 мл, 12,65 ммоль) добавляли триэтоксиметан (1,052 мл, 6,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 часа, а затем при 140°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

[0192] Стадия 2: этил-4-ацетил-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат

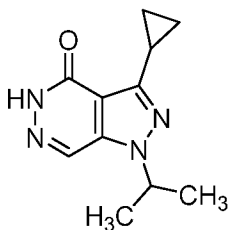


[0193] К раствору этил-(*E*)-3-(этоксиметил)-2,4-диоксопентаноата (1,354 г, 6,32 ммоль) в эфире (126 мл) при 0°C по каплям добавляли метилгидразин (0,333 мл, 6,32 ммоль). Реакционную смесь сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжево-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

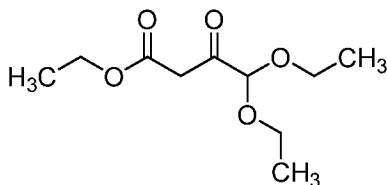
[0194] Стадия 3: 1,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

[0195] К раствору этил-4-ацетил-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (1240 мг, 6,32 ммоль) в этаноле (13 мл) по каплям добавляли гидразингидрат (884 мкл, 6,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, а затем концентрировали. Полученное неочищенное вещество растворяли в DCM и очищали с использованием автоматизированной системы очистки ISCO® (NH-колонка), элюируя градиентом 0-100% EtOAc в гептанах. Содержащие продукт фракции собирали и объединяли, концентрировали на роторном испарителе при 35°C и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде рыжеватого твердого вещества (25 мг, 2,4%).

[0196] Подготовительный пример 3: 3-циклопропил-1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он



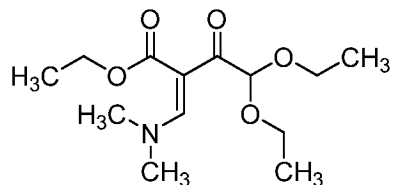
[0197] Стадия 1: этил-4,4-диэтоксипентаноат



[0198] К смеси NaH (7,87 г, 196,64 ммоль, 60% в минеральном масле) в THF (250 мл) при 50°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли смесь этил-2,2-диэтоксиацетата (24,75 г, 140,46 ммоль, 25 мл) и EtOAc (13,74 г, 155,91 ммоль, 15,26 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов, а затем при 25°C в течение 12 часов, гасили добавлением водн. HOAc (15%, 150 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 2).

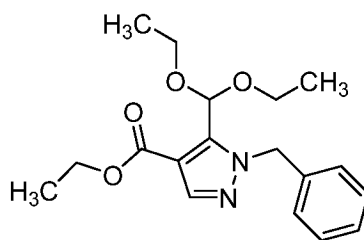
Объединенные органические слои промывали водн. NaHCO_3 (100 мл $\times$ 2) и соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (36 г, неочищенное вещество), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0199] Стадия 2: этил-(*Z*)-2-((диметиламино)метилден)-4,4-диэтоксиг-3-оксобутаноеат



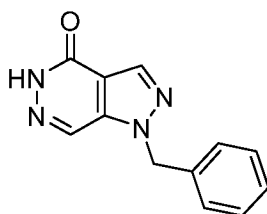
[0200] Смесь этил-4,4-диэтоксиг-3-оксобутаноеат (36 г, 164,95 ммоль) и DMF-DMA (23,59 г, 197,94 ммоль, 26,21 мл) в толуоле (200 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1-0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (31 г, 69%).

[0201] Стадия 3: этил-1-бензил-5-(диэтоксиметил)-1*H*-пиазол-4-карбоксилат



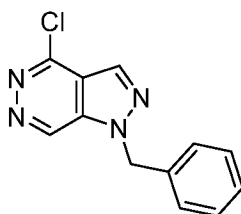
[0202] К раствору бензилгидразина (23,55 г, 120,74 ммоль, 2 HCl) в EtOH (50 мл) при 25°C добавляли Et_3N (33,32 г, 329,28 ммоль, 45,64 мл). Смесь перемешивали в течение 0,2 часов, а затем при 0°C добавляли к раствору этил-(*Z*)-2-((диметиламино)метилден)-4,4-диэтоксиг-3-оксобутаноеата (30,00 г, 109,76 ммоль) в EtOH (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,8 часов, а затем разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (250 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (800 мл $\times$ 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (30:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (28 г, 77%).

[0203] Стадия 4: 1-бензил-1,5-дигидро-4*H*-пиазоло[3,4-*d*]пиадазин-4-он



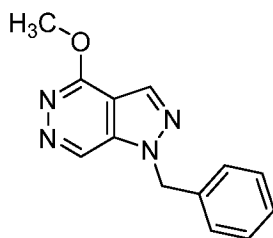
[0204] К раствору этил-1-бензил-5-(диэтоксиметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (28 г, 84,24 ммоль) в HOAc (200 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (14,88 г, 252,72 ммоль, 14,45 мл, 85%) и водн. HCl (12 М, 702,00 мкл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов, а затем вливали в воду со льдом (400 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (200 мл) и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,5 г, 87%).

[0205] Стадия 5: 1-бензил-4-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



[0206] Раствор 1-бензил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (13,00 г, 57,46 ммоль) в $POCl_3$ (204,50 г, 1,33 моль, 123,94 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, полученный остаток разбавляли EtOAc (500 мл), промывали $NaHCO_3$ (400 мл) и солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы (15 г, неочищенное вещество), которую использовали без дополнительной очистки.

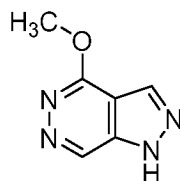
[0207] Стадия 6: 1-бензил-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



[0208] Смесь 1-бензил-4-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (14,00 г, 57,22 ммоль) и NaOMe (9,27 г, 171,66 ммоль) в MeOH (200,00 мл) перемешивали при 70°C в течение 0,5 часов, а затем разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (400 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью

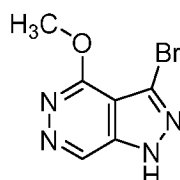
петролейный эфир/EtOAc (10:1-0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (8 г, 58%).

[0209] Стадия 7: 4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



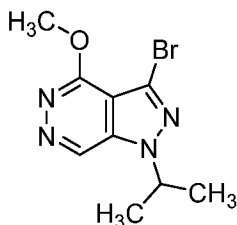
[0210] Раствор 1-бензил-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (7,00 г, 29,14 ммоль) в H₂SO₄ (40,00 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 часов, а затем медленно добавляли к водн. NaHCO₃ (400 мл) и экстрагировали смесью DCM/MeOH (10:1, 500 мл × 8). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (3,10 г, 71%).

[0211] Стадия 8: 3-бром-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



[0212] К смеси 4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (1,00 г, 6,66 ммоль) и NaOAc (3,82 г, 46,62 ммоль) в EtOH (20 мл) и воде (20 мл) добавляли Br₂ (4,26 г, 26,64 ммоль, 1,37 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, а затем разбавляли EtOAc (80 мл), промывали насыщенным водн. Na₂S₂O₃ (30 мл) и соевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток растирали со смесью петролейный эфир/EtOAc (5:1, 30 мл) в течение 30 минут и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1 г, 66%).

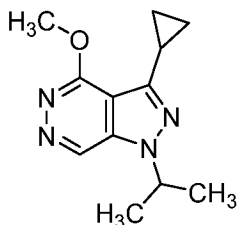
[0213] Стадия 9: 3-бром-1-изопропил-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



[0214] Смесь 3-бром-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (1 г, 4,37 ммоль), 2-йодпропана (1,49 г, 8,74 ммоль, 873,95 мкл) и K₂CO₃ (1,81 г, 13,11 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 часов, а затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым

раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью DCM/MeOH (100:1-40:1) с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

[0215] Стадия 10: 3-циклопропил-1-изопропил-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин

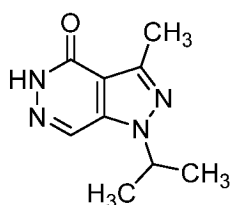


[0216] Смесь региоизомеров 3-бром-1-изопропил-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина и 3-бром-2-изопропил-4-метокси-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (всего 550 мг, 2,03 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (348,75 мг, 4,06 ммоль), Na_2CO_3 (430,32 мг, 4,06 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (148,54 мг, 203,00 мкмоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением остатка, который очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью DCM/MeOH (100:1-40:1). Полученный продукт дополнительно очищали методом препаративной TLC (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:3) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (180 мг).

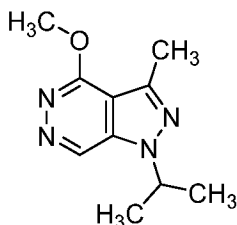
[0217] Стадия 11: 3-циклопропил-1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0218] Раствор 3-циклопропил-1-изопропил-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (160,00 мг, 688,82 мкмоль) в диоксане (5 мл) и водн. HCl (2 М, 5,00 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 часов, а затем концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом HPLC (метод C) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (102,40 мг, выход 67%, чистота 99%).

[0219] Подготовительный пример 4: 1-изопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он



[0220] Стадия 1: 1-изопропил-4-метокси-3-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин

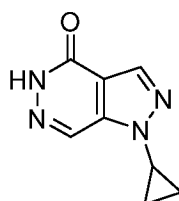


[0221] Смесь региоизомеров 3-бром-1-изопропил-4-метокси-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина и 3-бром-2-изопропил-4-метокси-2H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (всего 400 мг, 1,48 ммоль), метилбороновой кислоты (180,00 мг, 3,01 ммоль), Na₂CO₃ (319,03 мг, 3,01 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (110,12 мг, 150,50 мкмоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением остатка, который очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью DCM/MeOH (100:1-40:1). Полученный продукт дополнительно очищали методом препаративной TLC (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:3) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (120 мг).

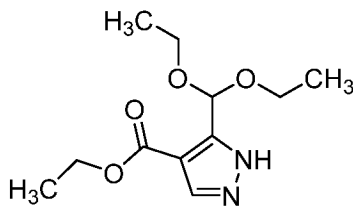
[0222] Стадия 2: 1-изопропил-3-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0223] Раствор 1-изопропил-4-метокси-3-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (120 мг, 581,85 мкмоль) в диоксане (5 мл) и водн. HCl (2 M, 5,00 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 часов, а затем концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток растирали со смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1, 10 мл) в течение 30 минут и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (84,10 мг, 75%).

[0224] Подготовительный пример 5: 1-циклопропил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

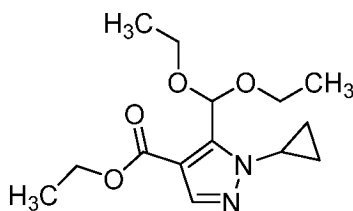


[0225] Стадия 1: этил-5-(диэтоксиметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



[0226] К раствору этил-(*Z*)-2-((диметиламино)метил)-4,4-диэтоксид-3-оксобутаноата (5,00 г, 18,29 ммоль) в EtOH (100,00 мл) при 0°C добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1,29 г, 21,95 ммоль, 1,25 мл, чистота 85%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, а затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (600 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1-2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (3 г, 68%).

[0227] Стадия 2: этил-1-циклопропил-5-(диэтоксиметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



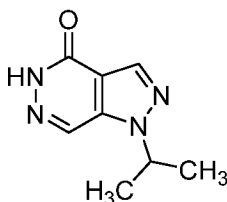
[0228] Смесь этил-5-(диэтоксиметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (1,00 г, 4,13 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (709,13 мг, 8,26 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (1,13 г, 6,20 ммоль), Na_2CO_3 (874,97 мг, 8,26 ммоль) и 2-(2-пиридил)пиридин (966,98 мг, 6,20 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 часов в атмосфере O_2 (15 фунт./кв. дюйм). Смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (30:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (600 мг, 51%).

[0229] Стадия 3: 1-циклопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

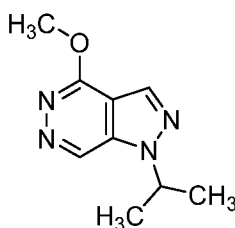
[0230] К раствору этил-1-циклопропил-5-(диэтоксиметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (500,00 мг, 1,77 ммоль) в HOAc (10 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (312,90 мг, 5,31 ммоль, 303,79 мкл, чистота 85%) и HCl (12 М, 6,32 мкл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов, а затем вливали в воду со льдом (30 мл) и экстрагировали смесью DCM/MeOH (10:1, 15 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали водн. $NaHCO_3$ (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток растирали с MTBE (15 мл) в

течение 30 минут и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (130 мг, выход 42%, чистота 100%).

[0231] Подготовительный пример 6: 1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он



[0232] Стадия 1: 1-изопропил-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин

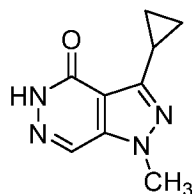


[0233] Смесь 4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (400 мг, 2,66 ммоль), 2-йодпропана (904,35 мг, 5,32 ммоль, 531,97 мкл) и K₂CO₃ (1,10 г, 7,98 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 часов, а затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением остатка, который очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью DCM/MeOH (100:1-40:1). Продукт дополнительно очищали методом препаративной TLC (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:3) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (80 мг, 16%).

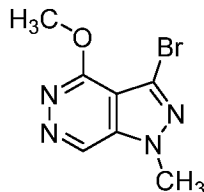
[0234] Стадия 2: 1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0235] Раствор 1-изопропил-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин (160 мг, 832,38 мкмоль) в диоксане (5 мл) и HCl (2 М, 357,34 мкл) перемешивали при 90°C в течение 2 часов, а затем концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток растирали со смесью МТВЕ/MeOH (50:1, 30 мл) в течение 30 минут и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (100 мг, выход 67%, чистота 99%).

[0236] Подготовительный пример 7: 3-циклопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

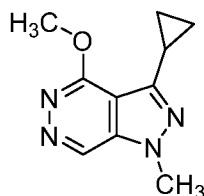


[0237] Стадия 1: 3-бром-4-метокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



[0238] Смесь 3-бром-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (3,00 г, 13,10 ммоль), йодметана (2,23 г, 15,72 ммоль, 978,07 мкл) и K_2CO_3 (5,43 г, 39,30 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов, а затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (5:1-0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,10 г, неочищенное вещество).

[0239] Стадия 2: 3-циклопропил-4-метокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин

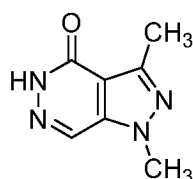


[0240] Смесь 3-бром-4-метокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (600 мг, 2,47 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (636,14 мг, 7,41 ммоль), Na_2CO_3 (784,92 мг, 7,41 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (361,25 мг, 493,71 мкмоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 , а затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением остатка, который очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью DCM/MeOH (1:0-40:1). Полученный продукт дополнительно очищали методом препаративной TLC (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

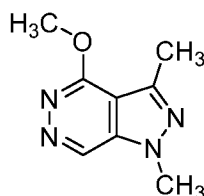
[0241] Стадия 3: 3-циклопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0242] Раствор 3-циклопропил-4-метокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (370 мг, 1,81 ммоль) в диоксане (5 мл) и водн. HCl (4 М, 5 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, полученный остаток растирали со смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1, 10 мл) в течение 30 минут и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (191,1 мг, выход 56%, чистота 100%).

[0243] Подготовительный пример 8: 1,3-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он



[0244] Стадия 1: 4-метокси-1,3-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин

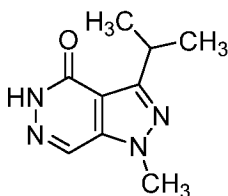


[0245] Смесь 3-бром-4-метокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (900 мг, 3,70 ммоль), метилбороновой кислоты (443,3 мг, 7,40 ммоль), Na₂CO₃ (1,18 г, 11,1 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (541,87 мг, 740,00 мкмоль) в диоксане (15 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере N₂, а затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1-0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (200 мг, 30%).

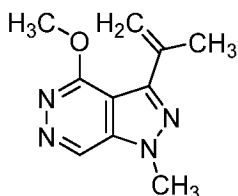
[0246] Стадия 2: 1,3-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0247] Раствор 4-метокси-1,3-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (200 мг, 1,12 ммоль) в диоксане (2 мл) и водн. HCl (4 М, 2 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 часов, а затем концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (156 мг, выход 82%, чистота 97%).

[0248] Подготовительный пример 9: 3-изопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

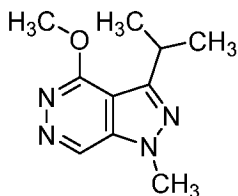


[0249] Стадия 1: 4-метокси-1-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



[0250] Смесь 3-бром-4-метокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (900 мг, 3,70 ммоль), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,24 г, 7,40 ммоль), Na₂CO₃ (1,18 г, 11,10 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (270,94 мг, 370 мкмоль) в диоксане (20 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере N₂, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью DCM/MeOH (100:1-50:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (400 мг, выход 49%, чистота 92%).

[0251] Стадия 2: 3-изопропил-4-метокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин

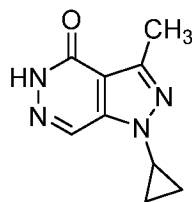


[0252] Смесь 4-метокси-1-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (350 мг, 1,71 ммоль) и Pd/C (во влажном состоянии) (100,00 мг, чистота 10%) в THF (10 мл) несколько раз продували H₂. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в атмосфере H₂ (15 фунт./кв. дюйм) в течение 12 часов, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и очищали методом HPLC (метод D) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (120 мг, 34%).

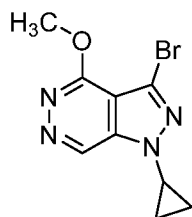
[0253] Стадия 3: 3-изопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0254] Раствор 3-изопропил-4-метокси-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (120 мг, 581,85 мкмоль) в диоксане (2 мл) и водн. HCl (4 М, 2 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 часа, а затем концентрировали в условиях вакуума, растирали со смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1, 10 мл) в течение 30 минут, и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (89,3 мг, выход 80%, чистота 100%).

[0255] Подготовительный пример 10: 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

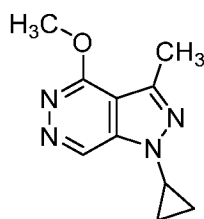


[0256] Стадия 1: 3-бром-1-циклопропил-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



[0257] Смесь 3-бром-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (1,00 г, 4,37 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (750,12 мг, 8,74 ммоль), Cu(OAc)₂ (1,19 г, 6,56 ммоль), Na₂CO₃ (925,56 мг, 8,74 ммоль) и 2-(2-пиридил)пиридина (1,02 г, 6,56 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 часов в атмосфере O₂ (15 фунт./кв. дюйм), а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1-0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (500 мг), которое использовали без дополнительной очистки.

[0258] Стадия 2: 1-циклопропил-4-метокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин

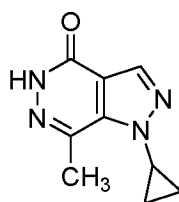


[0259] Смесь 3-бром-1-циклопропил-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (450 мг, 1,67 ммоль), метилбороновой кислоты (200,2 мг, 3,34 ммоль), Na₂CO₃ (354,48 мг, 3,34 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (122,36 мг, 167,22 мкмоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере N₂, а затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1-0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (130 мг, 38%).

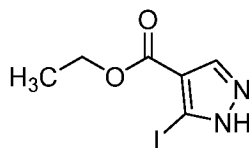
[0260] Стадия 3: 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0261] Раствор 1-циклопропил-4-метокси-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (120 мг, 587,57 мкмоль) в диоксане (5 мл) и HCl (4 М, 5 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 часов, а затем концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток растирали со смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1, 10 мл) в течение 30 минут и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (85,1 мг, выход 75%, чистота 98%).

[0262] Подготовительный пример 11: 1-циклопропил-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

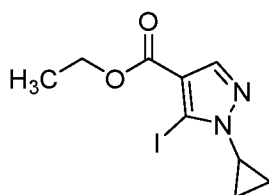


[0263] Стадия 1: этил-5-йод-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



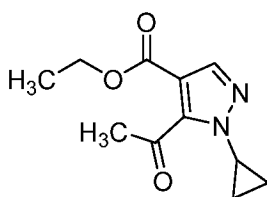
[0264] Этил-5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксилат (34 г, 219,14 ммоль) при 0°C добавляли порциями к раствору H₂SO₄ (21,93 г, 219,14 ммоль, 72,00 мл, чистота 98%) в воде (60 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. При 0°C по каплям добавляли раствор NaNO₂ (22,68 г, 328,71 ммоль, 17,86 мл) в воде (100 мл), и перемешивали смесь при 0°C дополнительно в течение 1 часа. Затем, при 0°C по каплям добавляли раствор KI (72,76 г, 438,28 ммоль) в воде (100 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 14,5 часов, а затем разбавляли EtOAc (500 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водн. Na₂SO₃ (200 мл × 3) и соевым раствором (100 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (50:1-4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (38,10 г, 65%).

[0265] Стадия 2: этил-1-циклопропил-5-йод-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



[0266] Смесь этил-5-йод-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (1,00 г, 3,76 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (645,77 мг, 7,52 ммоль), Cu(OAc)₂ (1,02 г, 5,64 ммоль) и пиридина (594,83 мг, 7,52 ммоль, 606,97 мкл) в DCE (20 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 часов на воздухе, а затем разбавляли DCM (20 мл), промывали солевым раствором (30 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (50:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (150 мг, 13%).

[0267] Стадия 3: этил-5-ацетил-1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

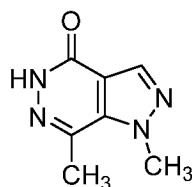


[0268] Смесь этил-1-циклопропил-5-йод-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (500 мг, 1,63 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (883,01 мг, 2,45 ммоль, 825,24 мкл) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (114,41 мг, 163,00 мкмоль) в толуоле (12 мл) дегазировали и продували N₂ (3×). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов в атмосфере N₂, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в растворе THF (5 мл) и HCl (2 М, 5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 14 часов, а затем разбавляли насыщенным водн. KF (5 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (50:1-5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (550 мг, неочищенное вещество).

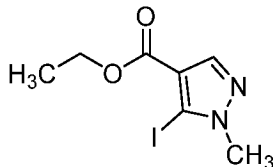
[0269] Стадия 4: 1-циклопропил-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0270] К раствору этил-5-ацетил-1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (550 мг, 2,47 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (436,41 мг, 7,41 ммоль, 423,70 мкл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью DCM/MeOH (50:1-30:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (87 мг, выход 18%, чистота 97%).

[0271] Подготовительный пример 12: 1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

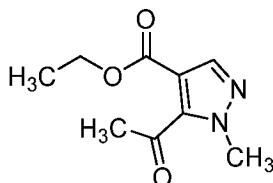


[0272] Стадия 1: этил-5-йод-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



[0273] К суспензии этил-5-йод-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (1,00 г, 3,76 ммоль) и K_2CO_3 (1,04 г, 7,52 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли MeI (1,60 г, 11,28 ммоль, 701,75 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 3 часов, а затем разбавляли EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором (3 × 30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (50:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (420 мг, 40%).

[0274] Стадия 2: этил-5-ацетил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



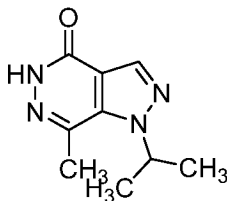
[0275] Смесь этил-5-йод-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (400 мг, 1,43 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (774,67 мг, 2,14 ммоль, 723,99 мкл) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (100,37 мг, 143,00 мкмоль) в толуоле (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 , а затем упаривали в условиях вакуума, разбавляли THF (5 мл) и HCl (2 М, 5 мл), и перемешивали при 28°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали насыщенным водн. раствором KF (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (50:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (270 мг, 96%).

[0276] Стадия 3: 1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

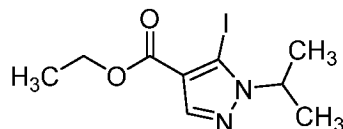
[0277] Смесь этил-5-ацетил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (250 мг, 1,27 ммоль) и $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (150,09 мг, 2,55 ммоль, 145,72 мкл, чистота 85%) в HOAc (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 часов, а затем концентрировали в условиях

вакуума, вливали в воду (10 мл) и экстрагировали DCM (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток растирали с МТВЕ (10 мл) в течение 15 минут и фильтровали для выделения твердого продукта, который сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (78 мг, выход 37%, чистота 98%).

[0278] Подготовительный пример 13: 1-изопропил-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирозоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

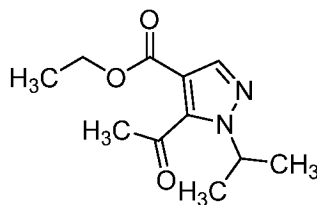


[0279] Стадия 1: этил-5-йод-1-изопропил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



[0280] К раствору этил-5-йод-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (3,10 г, 11,65 ммоль) и K_2CO_3 (4,83 г, 34,96 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли 2-йодпропан (7,92 г, 46,61 ммоль, 4,66 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, а затем разбавляли солевым раствором (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (20:1-15:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,25 г, 35%).

[0281] Стадия 2: этил-5-ацетил-1-изопропил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



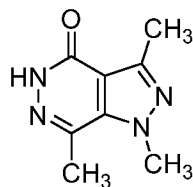
[0282] Смесь этил-5-йод-1-изопропил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (1,20 г, 3,89 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (2,11 г, 5,84 ммоль, 1,97 мл) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (273,04 мг, 389,00 мкмоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 , а затем концентрировали в условиях вакуума. Добавляли THF (10 мл) и HCl (2 М, 10 мл). Смесь перемешивали при 28°C в течение 12 часов, а затем разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным раствором KF (50 мл) и солевым раствором (50 мл $\times$ 2).

Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали в условиях вакуума, и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (20:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (700 мг, 80%).

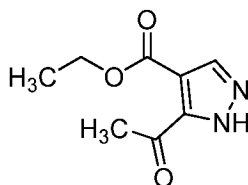
[0283] Стадия 3: 1-изопропил-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0284] Смесь этил-5-ацетил-1-изопропил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (200,00 мг, 891,82 мкмоль) и $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (52,52 мг, 891,82 мкмоль, 50,99 мкл) в EtOH (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток растирали с МТВЕ (10 мл) в течение 15 минут и фильтровали для выделения твердого продукта, который сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (116 мг, выход 68%, чистота 95%).

[0285] Подготовительный пример 14: 1,3,7-триметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

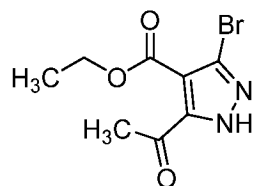


[0286] Стадия 1: этил-5-ацетил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



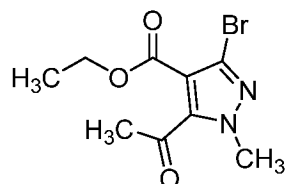
[0287] К раствору этил-5-йод-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (23,00 г, 86,45 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6,07 г, 8,65 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (46,83 г, 129,67 ммоль, 43,77 мл). Смесь дегазировали и продували N_2 (3 ×), перемешивали при 100°C в течение 14 часов в атмосфере N_2 , а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в THF (100 мл) и HCl (2 М, 100 мл) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли насыщенным раствором KF (200 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл × 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (20:1-5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

[0288] Стадия 2: этил-5-ацетил-3-бром-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



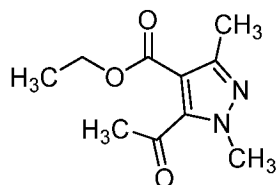
[0289] К раствору этил-5-ацетил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (25,00 г, 137,23 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли NaOAc (90,05 г, 1,10 моль), а затем по каплям Br₂ (109,65 г, 686,15 ммоль, 35,37 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (300 мл), и упаривали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (100:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[0290] Стадия 3: этил-5-ацетил-3-бром-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



[0291] К раствору этил-5-ацетил-3-бром-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (15,00 г, 57,46 ммоль) и K₂CO₃ (23,82 г, 172,38 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли MeI (32,62 г, 229,84 ммоль, 14,31 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, а затем фильтровали. Фильтрат разбавляли солевым раствором (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (50:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (6 г, 38%).

[0292] Стадия 4: этил-5-ацетил-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



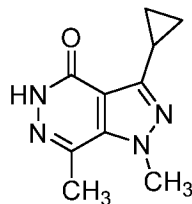
[0293] К раствору этил-5-ацетил-3-бром-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (500 мг, 1,82 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (297,26 мг, 364,00 мкмоль) и Cs₂CO₃ (1,78 г, 5,46 ммоль) в воде (1 мл) и толуоле (10 мл) добавляли метилбороновую кислоту (217,89 мг, 3,64 ммоль). Смесь дегазировали и продували N₂ (3 ×), а затем перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂, и фильтровали, промывая осадок на фильтре EtOAc (10 мл).

Фильтрат разбавляли соевым раствором (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (0:100-15:85). Продукт дополнительно очищали методом HPLC (метод C) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (78 мг, 20%).

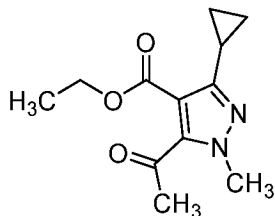
[0294] Стадия 5: 1,3,7-триметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0295] К раствору этил-5-ацетил-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (78 мг, 371,02 мкмоль) в EtOH (10 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (55,72 мг, 1,11 ммоль, 54,10 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, а затем упаривали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом HPLC (метод C) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (58 мг, 88%).

[0296] Подготовительный пример 15: 3-циклопропил-1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он



[0297] Стадия 1: этил-5-ацетил-3-циклопропил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

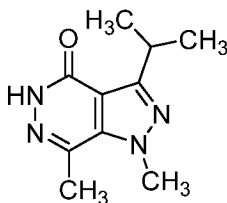


[0298] К раствору этил-5-ацетил-3-бром-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (500 мг, 1,82 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (297,26 мг, 364,00 мкмоль) и Cs₂CO₃ (1,78 г, 5,46 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (1 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (312,68 мг, 3,64 ммоль). Смесь дегазировали и продували N₂ (3 ×), а затем перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Смесь разбавляли соевым раствором (40 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной TLC (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (200 мг, 47%).

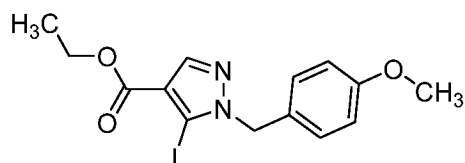
[0299] Стадия 2: 3-циклопропил-1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0300] К раствору этил-5-ацетил-3-циклопропил-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (270 мг, 1,14 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (201,91 мг, 3,43 ммоль, 196,02 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, а затем концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом HPLC (метод C) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (80 мг, 34%).

[0301] Подготовительный пример 16: 3-изопропил-1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

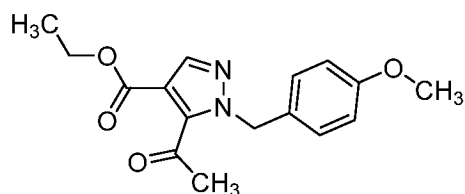


[0302] Стадия 1: этил-5-йод-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



[0303] Смесь этил-5-йод-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (72 г, 270,64 ммоль), 4-метоксибензилхлорида (50,86 г, 324,77 ммоль, 44,23 мл) и K_2CO_3 (74,81 г, 541,28 ммоль) в DMF (700 мл) перемешивали при 10°C в течение 12 часов, а затем разбавляли водой (1,4 л) и экстрагировали EtOAc (700 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1,5 л), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (20:1-5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (105 г, неочищенное вещество).

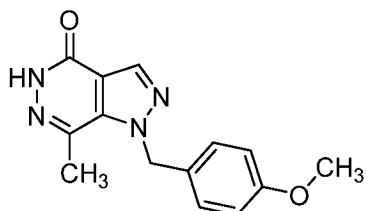
[0304] Стадия 2: этил-5-ацетил-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



[0305] Смесь этил-5-йод-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (50 г, 129,47 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (66,5 г, 184,13 ммоль, 62,15 мл) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (18,18 г, 25,89 ммоль) в толуоле (600 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток разбавляли THF (300 мл) и HCl (2 М, 400 мл), перемешивали при 10°C в течение 2 часов, а затем разбавляли водным KF (500 мл) и экстрагировали EtOAc (800 мл $\times$ 2). Органические

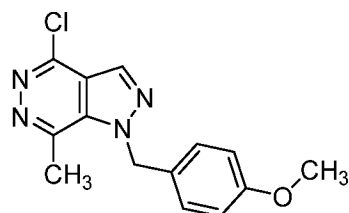
слои объединяли и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1-4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

[0306] Стадия 3: 1-(4-метоксибензил)-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он



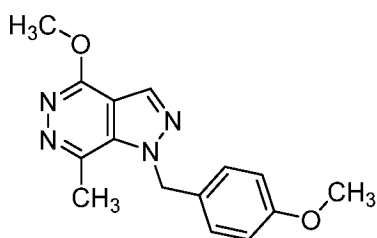
[0307] Смесь этил-5-ацетил-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (50,00 г, 165,38 ммоль) и $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (29,22 г, 496,15 ммоль, 28,37 мл, чистота 85%) в EtOH (1 л) перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, полученный остаток растирали с петролейный эфир/EtOAc (2:1, 300 мл) в течение 30 минут и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (50 г, неочищенное вещество).

[0308] Стадия 4: 4-хлор-1-(4-метоксибензил)-7-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



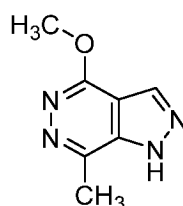
[0309] Смесь 1-(4-метоксибензил)-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (50 г, 184,99 ммоль) в POCl_3 (521,9 г, 3,40 моль, 316,30 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов, а затем концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток разбавляли смесью DCM/MeOH (10:1, 800 мл), промывали водой (300 мл) и водн. NaHCO_3 (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (60 г, неочищенное вещество).

[0310] Стадия 5: 4-метокси-1-(4-метоксибензил)-7-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



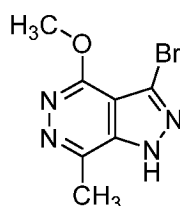
[0311] Смесь 4-хлор-1-(4-метоксибензил)-7-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (60 г, 207,81 ммоль) и NaOMe (33,68 г, 623,42 ммоль) в MeOH (500 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 часов, а затем концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали смесью DCM/MeOH (10:1, 500 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (5:1-0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (30 г, неочищенное вещество).

[0312] Стадия 6: 4-метокси-7-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



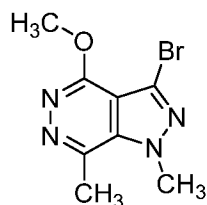
[0313] Раствор 4-метокси-1-(4-метоксибензил)-7-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (28 г, 98,48 ммоль) в H₂SO₄ (150 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Смесь добавляли к суспензии NaHCO₃ (500 г) в смеси DCM/MeOH (10:1, 1,2 л) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью DCM/MeOH (10:1, 1,2 л × 5), и концентрировали объединенные органические слои в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (20 г, неочищенное вещество).

[0314] Стадия 7: 3-бром-4-метокси-7-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



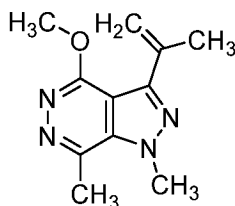
[0315] К смеси 4-метокси-7-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (10 г, 60,91 ммоль) и NaOAc (34,98 г, 426,40 ммоль) в EtOH (100 мл) и воде (100 мл) добавляли Br₂ (38,94 г, 243,66 ммоль, 12,56 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов, а затем гасили добавлением водн. Na₂SO₃ (200 мл) и экстрагировали смесью DCM/MeOH (10:1, 300 мл × 8). Объединенные органические слои концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток растирали со смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1, 100 мл) в течение 30 минут и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,2 г, 28%).

[0316] Стадия 8: 3-бром-4-метокси-1,7-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



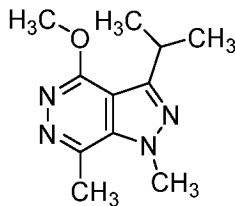
[0317] Смесь 3-бром-4-метокси-7-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (5 г, 20,57 ммоль), йодметана (9,7 г, 68,34 ммоль, 4,25 мл) и K_2CO_3 (8,53 г, 61,71 ммоль) в DMF (100 мл) перемешивали при 10°C в течение 1 часа, а затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (5:1-0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,8 г, неочищенное вещество).

[0318] Стадия 9: 4-метокси-1,7-диметил-3-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



[0319] Смесь 3-бром-4-метокси-1,7-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (2,8 г, 10,89 ммоль), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,66 г, 21,78 ммоль), Na_2CO_3 (3,46 г, 32,67 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (796,92 мг, 1,09 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 , а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью DCM/MeOH (100:1-50:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,6 г, неочищенное вещество).

[0320] Стадия 10: 3-изопропил-4-метокси-1,7-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



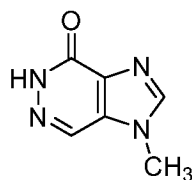
[0321] Смесь 4-метокси-1,7-диметил-3-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (1,2 г, 5,50 ммоль) и Pd/C (100 мг, чистота 10%, во влажном состоянии) в THF (20 мл) несколько раз продували H_2 . Реакционную смесь перемешивали при 10°C в

течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 фунт./кв. дюйм), а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (2:1-0:1). Продукт дополнительно очищали методом HPLC (метод D) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,45 г, 37%).

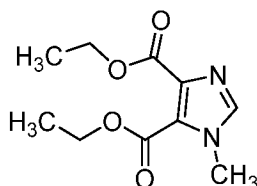
[0322] Стадия 11: 3-изопропил-1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0323] Раствор 3-изопропил-4-метокси-1,7-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (0,45 г, 2,04 ммоль) в диоксане (10 мл) и водн. HCl (4 М, 10 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (414,3 мг, 97%).

[0324] Подготовительный пример 17: 1-метил-1,5-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4-он

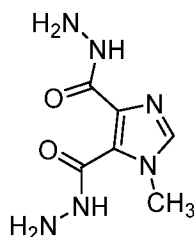


[0325] Стадия 1: диэтил-1-метил-1*H*-имидазол-4,5-дикарбоксилат



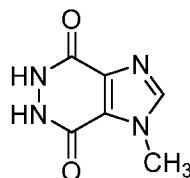
[0326] К раствору диэтил-1*H*-имидазол-4,5-дикарбоксилата (20 г, 94,25 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли K_2CO_3 (39,08 г, 282,75 ммоль, 3 экв) и MeI (53,51 г, 377,00 ммоль, 23,47 мл, 4 экв). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 8 часов, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (80 мл), и упаривали фильтрат в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:0-1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (14 г, выход 63%, чистота 95%).

[0327] Стадия 2: 1-метил-1*H*-имидазол-4,5-дикарбогидразид



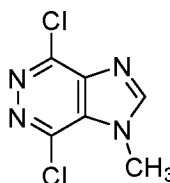
[0328] К перемешанному раствору диэтил-1-метил-1*H*-имидазол-4,5-дикарбоксилата (14 г, 61,88 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (12,64 г, 247,54 ммоль, 12,28 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, а затем упаривали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11,3 г, неочищенное вещество).

[0329] Стадия 3: 1-метил-5,6-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4,7-дион



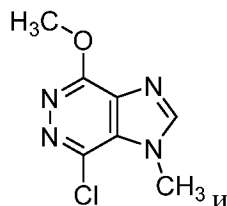
[0330] К водн. HCl (4 M, 100 мл) добавляли 1-метил-1*H*-имидазол-4,5-дикарбогидразид (11,3 г, 57,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов, а затем упаривали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (18,3 г, неочищенное вещество).

[0331] Стадия 4: 4,7-дихлор-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин

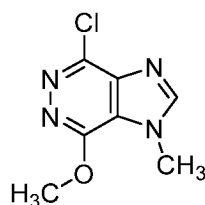


[0332] К $POCl_3$ (460,35 г, 3,00 моль, 279,00 мл) добавляли 1-метил-5,6-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4,7-дион (9,3 г, 55,98 ммоль) и DMF (981,67 мг, 13,43 ммоль, 1,03 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов, а затем упаривали в условиях вакуума. Полученный остаток разбавляли насыщенным водн. $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали DCM (50 мл $\times$ 5). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 40 г SepaFlash®), элюируя смесью MeOH/DCM (0:100-6:94) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,5 г, выход 29%, чистота 95%).

[0333] Стадия 5: 7-хлор-4-метокси-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин

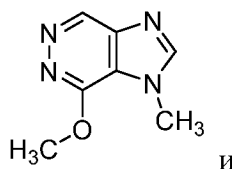


[0334] 4-хлор-7-метокси-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин

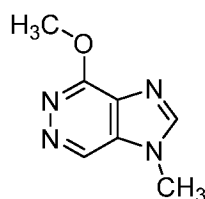


[0335] К перемешанному раствору 4,7-дихлор-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазина (3,5 г, 17,24 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли NaOMe (1,12 г, 20,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов, а затем упаривали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью DCM/MeOH (15:1) с получением смеси указанных в заголовке соединений в виде белого твердого вещества (всего 3,3 г).

[0336] Стадия 6: 7-метокси-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин



[0337] 4-метокси-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин



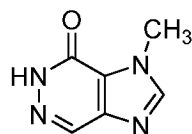
[0338] К смеси 7-хлор-4-метокси-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазина и 4-хлор-7-метокси-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазина (всего 2,3 г) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (400 мг, чистота 10%, во влажном состоянии). Смесь несколько раз продували H₂, а затем перемешивали при 10°C в течение 16 часов в атмосфере H₂ (15 фунт./кв. дюйм) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH (40 мл), и упаривали фильтрат в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 40 г SepaFlash®), элюируя смесью MeOH/DCM (0:100-6:94). Продукты дополнительно очищали методом HPLC (метод C) с получением 7-метокси-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазина в виде белого твердого вещества (550 мг) и 4-метокси-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазина в виде желтого твердого вещества (1 г).

[0339] Стадия 7: 1-метил-1,5-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4-он

[0340] Раствор 4-метокси-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазина (170 мг, 1,04 ммоль) в диоксане (10 мл) и HCl (4 М, 10 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 часов, а затем концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток растирали со смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1, 15 мл) в течение 30 минут и фильтровали. Осадок на

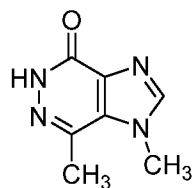
фильтре сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (146,6 мг, 91%).

[0341] Подготовительный пример 18: 3-метил-3,5-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4-он

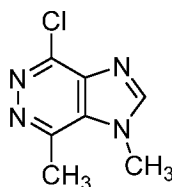


[0342] К 7-метокси-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазину (550 мг, 3,35 ммоль), растворенному в диоксане (10 мл), добавляли HCl (4 М, 11,48 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов, а затем упаривали в условиях вакуума. Полученный остаток растирали со смесью петролейный эфир/EtOAc (5:1, 10 мл) в течение 10 минут и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (485 мг, 94%).

[0343] Подготовительный пример 19: 1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4-он

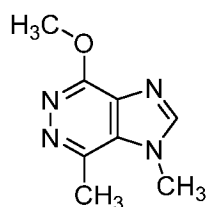


[0344] Стадия 1: 4-хлор-1,7-диметил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин



[0345] К раствору 4,7-дихлор-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазина (500 мг, 2,46 ммоль), CH₃B(OH)₂ (147,42 мг, 2,46 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,41 г, 7,39 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (402,23 мг, 492,54 мкмоль). Смесь дегазировали и продували N₂ (3 ×), а затем перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл), и упаривали фильтрат в условиях вакуума и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 12 г SepaFlash®), элюируя смесью DCM/MeOH (0:100-10:90) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (250 мг).

[0346] Стадия 2: 4-метокси-1,7-диметил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин

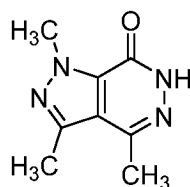


[0347] К раствору 4-хлор-1,7-диметил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазина (530 мг, 2,90 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли NaOMe (470,39 мг, 8,71 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов, а затем упаривали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью DCM/MeOH (0:100-15:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (520 мг, выход 96%, чистота 95%).

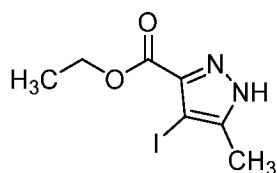
[0348] Стадия 3: 1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4-он

[0349] Раствор 4-метокси-1,7-диметил-1*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазина (520 мг, 2,92 ммоль) в диоксане (10 мл) и HCl (4 М, 10 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов, а затем фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (397,7 мг, 83%).

[0350] Подготовительный пример 20: 1,3,4-триметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

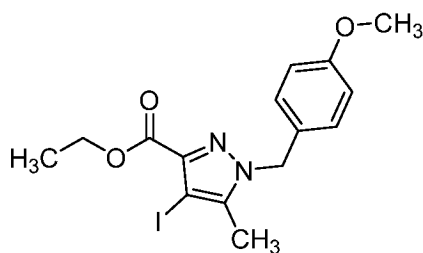


[0351] Стадия 1: этил-4-йод-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилат



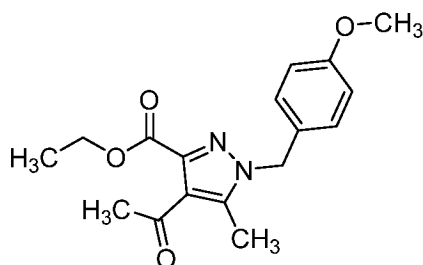
[0352] К раствору этил-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (20 г, 129,73 ммоль) в DMF (250 мл) порциями добавляли NIS (35,02 г, 155,68 ммоль). Смесь перемешивали при 18°C в течение 16 часов, а затем разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл × 4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (20:1-4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

[0353] Стадия 2: этил-4-йод-1-(4-метоксибензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилат



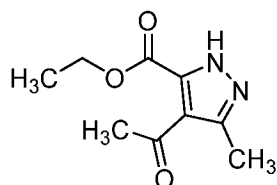
[0354] К смеси этил-4-йод-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (42 г, 149,97 ммоль) и K_2CO_3 (62,18 г, 449,90 ммоль) в DMF (400 мл) добавляли 4-метоксибензилхлорид (35,23 г, 224,95 ммоль, 30,63 мл). Смесь перемешивали при 18°C в течение 16 часов, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO® 220 г SepaFlash® колонка), элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (0:100-20:80) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[0355] Стадия 3: этил-4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилат



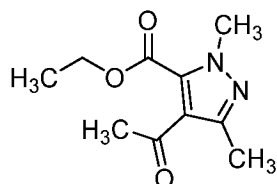
[0356] К раствору этил-4-йод-1-(4-метоксибензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (30 г, 74,96 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5,26 г, 7,50 ммоль) в толуоле (300 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (40,61 г, 112,44 ммоль, 37,95 мл). Смесь дегазировали и продували N_2 (3 ×), а затем перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 14 часов и упаривали в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в THF (90 мл). Затем, добавляли HCl (2 М, 90 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, а затем гасили добавлением насыщенного водн. KF (200 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали DCM (200 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1-3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде черно-коричневого масла (23 г, 97%).

[0357] Стадия 4: этил-4-ацетил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



[0358] Смесь этил-4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (23 г, 72,70 ммоль) и H_2SO_4 (128,80 г, 1,29 моль, 70 мл, чистота 98%) перемешивали при 50°C в течение 5 часов, а затем медленно добавляли к суспензии NaHCO_3 (240 г) в смеси DCM/MeOH (10:1, 1500 мл). Смесь перемешивали в течение 15 минут и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1-1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (4,3 г, 30%).

[0359] Стадия 5: этил-4-ацетил-1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат

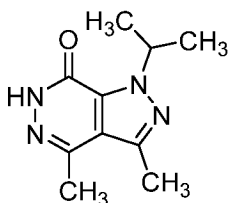


[0360] К смеси этил-4-ацетил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (1,8 г, 9,17 ммоль) и K_2CO_3 (2,54 г, 18,35 ммоль) в DMF (18 мл) добавляли MeI (3,91 г, 27,52 ммоль, 1,71 мл). Смесь перемешивали при 18°C в течение 16 часов, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл $\times$ 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 12 г SepaFlash®), элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (0:100-4:96)) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (930 мг, 48%).

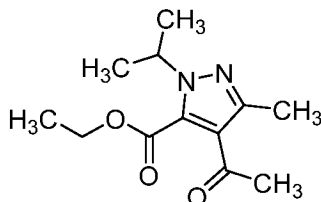
[0361] Стадия 6: 1,3,4-триметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

[0362] К раствору этил-4-ацетил-1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (700 мг, 3,33 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (510,26 мг, 9,99 ммоль, 495,40 мкл, чистота 98%). Смесь перемешивали при 80°C в течение 14 часов, а затем концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (507,1 мг, 85%).

[0363] Подготовительный пример 21: 1-изопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он



[0364] Стадия 1: этил-4-ацетил-1-изопропил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат

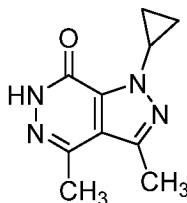


[0365] К раствору этил-4-ацетил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (300 мг, 1,53 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли K₂CO₃ (422,64 мг, 3,06 ммоль, 2 экв) и 2-йодпропан (519,85 мг, 3,06 ммоль, 305,79 мкл). Смесь перемешивали при 18°C в течение 16 часов, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл), и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной TLC (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (3:1). Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (200 мг, 55%).

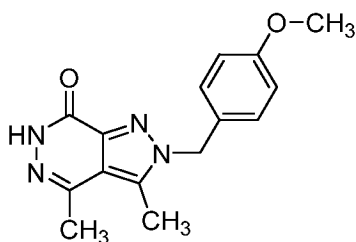
[0366] Стадия 2: 1-изопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

[0367] К раствору этил-4-ацетил-1-изопропил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (200 мг, 839,34 мкмоль) в EtOH (5 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (128,63 мг, 2,52 ммоль, 124,88 мкл, чистота 98%). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, а затем концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (140 мг, 81%).

[0368] Подготовительный пример 22: 1-циклопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

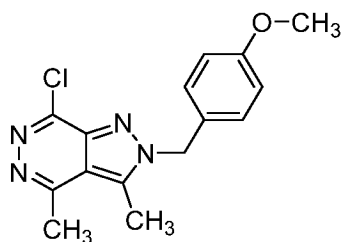


[0369] Стадия 1: 2-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он



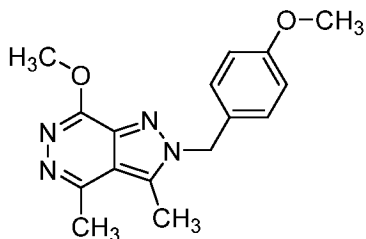
[0370] К раствору этил-4-ацетил-1-(4-метоксибензил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (3 г, 9,48 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1,45 г, 28,45 ммоль, 1,41 мл, чистота 98%). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт растирали со смесью петролейный эфир/EtOAc (3:1, 80 мл) в течение 15 минут. Твердые вещества собирали путем фильтрования и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (3,1 г, неочищенное вещество).

[0371] Стадия 2: 7-хлор-2-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



[0372] Промежуточный 2-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он (25 г, 87,93 ммоль) добавляли к $POCl_3$ (206,25 г, 1,35 моль, 125 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов, а затем упаривали в условиях пониженного давления, разбавляли смесью DCM/MeOH (10:1, 330 мл) и нейтрализовали до pH 7~8 добавлением насыщенного водн. $NaHCO_3$. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (29 г, неочищенное вещество).

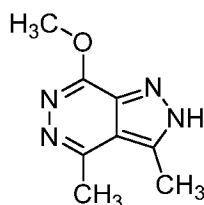
[0373] Стадия 3: 7-метокси-2-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



[0374] К раствору 7-хлор-2-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (29 г, 95,79 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли NaOMe (20,70 г, 383,14

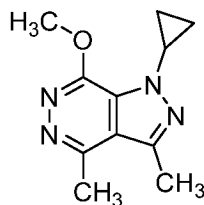
ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью DCM/MeOH (10:1, 55 мл), и упаривали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 60 г SepaFlash®), элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (0:100-100:0) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (18 г, 63%).

[0375] Стадия 4: 7-метокси-3,4-диметил-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



[0376] Смесь 7-метокси-2-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (15 г, 50,28 ммоль) и H₂SO₄ (82,80 г, 827,32 ммоль, 45 мл, чистота 98%) перемешивали при 50°C в течение 5 часов, а затем медленно добавляли к суспензии NaHCO₃ (150 г) в смеси DCM/MeOH (10:1, 1000 мл). Смесь перемешивали в течение 15 минут и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (12,9 г, неочищенное вещество).

[0377] Стадия 5: 1-циклопропил-7-метокси-3,4-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин

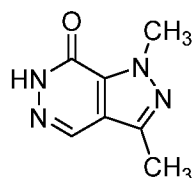


[0378] К раствору 7-метокси-3,4-диметил-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (2,5 г, 14,03 ммоль) в DCE (30 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (3,82 г, 21,04 ммоль), 2-(2-пиридил)пиридин (3,29 г, 21,04 ммоль), Na₂CO₃ (2,97 г, 28,06 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (2,41 г, 28,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали DCM (300 мл), фильтрат промывали водой (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 8 г SepaFlash®), элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (0:100-50:50) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (470 мг, 14%).

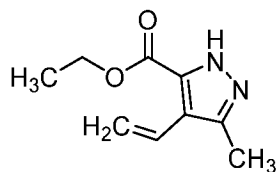
[0379] Стадия 6: 1-циклопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

[0380] К раствору 1-циклопропил-7-метокси-3,4-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (420 мг, 1,92 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C добавляли BBr_3 (2,41 г, 9,62 ммоль, 927,11 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, а затем гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 4 г SepaFlash®), элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (0:100-40:60). Полученный неочищенный продукт промывали DCM (5 мл $\times$ 2) и фильтровали. Твердые вещества сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

[0381] Подготовительный пример 23: 1,3-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

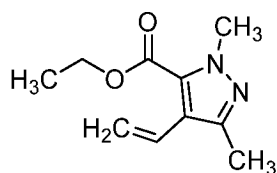


[0382] Стадия 1: этил-3-метил-4-винил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



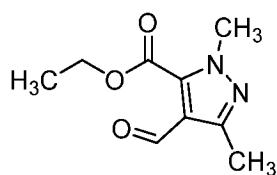
[0383] Смесью этил-4-йод-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (20 г, 71,41 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,23 г, 7,14 ммоль), Na_2CO_3 (22,71 г, 214,24 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (22,00 г, 142,83 ммоль, 24,23 мл) в диоксане (200 мл) и воде (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 14 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь затем разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали DCM (500 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (100:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

[0384] Стадия 2: этил-1,3-диметил-4-винил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



[0385] К раствору этил-3-метил-4-винил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (4 г, 22,20 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли MeI (9,45 г, 66,59 ммоль, 4,15 мл) и K₂CO₃ (6,14 г, 44,39 ммоль). Смесь перемешивали при 18°C в течение 2 часов, а затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (200 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 12 г SepaFlash®), элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (0:100-1,5:98,5) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2 г, 46%).

[0386] Стадия 3: этил-4-формил-1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат

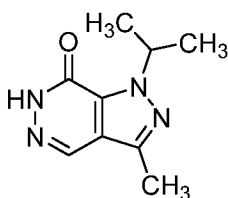


[0387] К раствору этил-1,3-диметил-4-винил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (2 г, 10,30 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (5 мл) при 0°C добавляли NaIO₄ (6,61 г, 30,89 ммоль, 1,71 мл) и OsO₄ (0,1 М раствор в воде, 10,30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 14 часов, а затем гасили добавлением насыщенного водн. Na₂S₂O₃·5H₂O (100 мл) и экстрагировали DCM (100 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (100:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (600 мг, 30%).

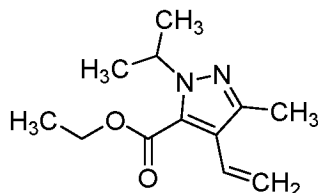
[0388] Стадия 4: 1,3-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

[0389] К раствору этил-4-формил-1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (600 мг, 3,06 ммоль) в EtOH (8 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (468,64 мг, 9,17 ммоль, 454,99 мкл, чистота 98%). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 часов, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 4 г SepaFlash®), элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (0:100-20:80) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (315,6 мг, 62%).

[0390] Подготовительный пример 24: 1-изопропил-3-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

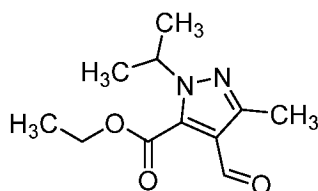


[0391] Стадия 1: этил-1-изопропил-3-метил-4-винил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



[0392] К раствору этил-3-метил-4-винил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (1 г, 5,38 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,49 г, 10,77 ммоль) и 2-йодпропан (1,83 г, 10,77 ммоль, 1,08 мл). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 14 часов, а затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл $\times$ 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 8 г SepaFlash®), элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (0:100-20:80) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (580 мг, 48%).

[0393] Стадия 2: этил-4-формил-1-изопропил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат

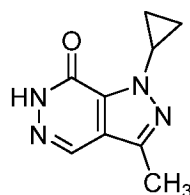


[0394] К раствору этил-1-изопропил-3-метил-4-винил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (1,8 г, 8,10 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (5 мл) при 0°C добавляли $NaIO_4$ (5,20 г, 24,29 ммоль, 1,35 мл) и OsO_4 (0,1 М раствор в воде, 12,15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 16 часов, а затем гасили добавлением насыщенного водн. $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ (80 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 12 г SepaFlash®), элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (0:100-4:96) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (800 мг, 44%).

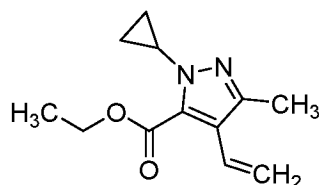
[0395] Стадия 3: 1-изопропил-3-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

[0396] К раствору этил-4-формил-1-изопропил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (700 мг, 3,12 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (478,35 мг, 9,36 ммоль, 464,42 мкл, чистота 98%). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 часов, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 4 г SepaFlash®), элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (0:100-12:88) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (228,3 мг, 37%).

[0397] Подготовительный пример 25: 1-циклопропил-3-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

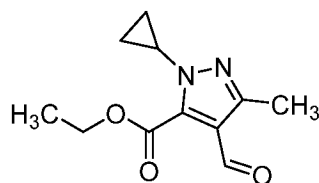


[0398] Стадия 1: этил-1-циклопропил-3-метил-4-винил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



[0399] Смесь этил-3-метил-4-винил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (4 г, 22,20 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (3,81 г, 44,39 ммоль), Na_2CO_3 (4,71 г, 44,39 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (6,05 г, 33,30 ммоль) и 2-(2-пиридил)пиридина (5,20 г, 33,30 ммоль) в DCE (40 мл) перемешивали при 70°C в течение 14 часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой (300 мл) и подкисляли до pH < 7 добавлением HCl (1 M). Смесь экстрагировали DCM (200 мл × 3), и концентрировали объединенные органические слои в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (500:1-200:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (3 г, 61%).

[0400] Стадия 2: этил-1-циклопропил-4-формил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



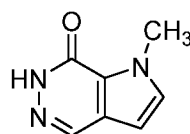
[0401] К раствору этил-1-циклопропил-3-метил-4-винил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (2,8 г, 12,71 ммоль) в диоксане (32 мл) и воде (8 мл) при 0°C добавляли OsO_4 (0,1 M раствор в воде, 12,71 мл) и $NaIO_4$ (8,16 г, 38,14 ммоль, 2,11 мл). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 16 часов, а затем гасили добавлением насыщенного

водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (150 мл) и экстрагировали DCM (200 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (100:1-80:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (900 мг, 32%).

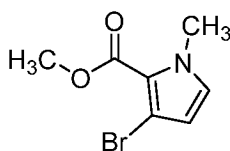
[0402] Стадия 3: 1-циклопропил-3-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

[0403] К раствору этил-1-циклопропил-4-формил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (900 мг, 4,05 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (620,60 мг, 12,15 ммоль, 602,52 мкл, чистота 98%). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 часов, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонок ISCO® 12 г SepaFlash®), элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (0:100-18:82) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (500,2 мг, 64%).

[0404] Подготовительный пример 26: 1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-он

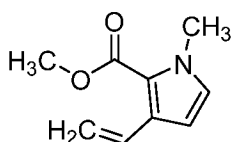


[0405] Стадия 1: метил-3-бром-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат



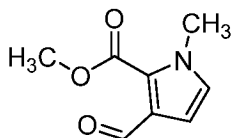
[0406] К смеси метил-3-бром-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (3,5 г, 17,16 ммоль) в DMF (40 мл) при 0°C добавляли NaN (60% в минеральном масле, 1,37 г, 34,31 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 минут, при 0°C добавляли MeI (5,2 г, 36,64 ммоль, 2,28 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа, а затем разбавляли EtOAc (50 мл), вливали в насыщенный водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (3,75 г, неочищенное вещество).

[0407] Стадия 2: метил-1-метил-3-винил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат



[0408] Смесь метил-3-бром-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (4,3 г, 19,72 ммоль), трибутил(винил)станнана (27,8 г, 87,67 ммоль, 25,50 мл) и Pd(PPh₃)₄ (2,28 г, 1,97 ммоль) в DMF (60 мл) дегазировали и продували N₂ (3 ×), и перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Добавляли насыщенный водн. KF (150 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 40 г SepaFlash®), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (0:100-3:97) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

[0409] Стадия 3: метил-3-формил-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат

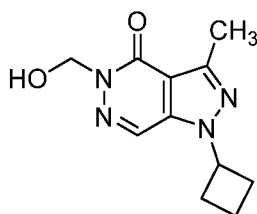


[0410] К смеси метил-1-метил-3-винил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (1,8 г, 10,79 ммоль) и *N*-метилморфолин-*N*-оксида (2,27 г, 19,42 ммоль, 2,05 мл) в ACN (30 мл) и воде (15 мл) добавляли дикалийосмата дигидрат (198,74 мг, 539,38 мкмоль). После перемешивания в течение 3 часов при 15°C, добавляли NaIO₄ (4,95 г, 23,14 ммоль, 1,28 мл). Смесь перемешивали в течение 0,25 часов, а затем гасили добавлением Na₂S₂O₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 40 г SepaFlash®), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (0:100-10:90) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,8 г, 44%).

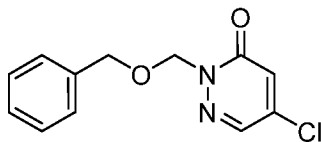
[0411] Стадия 4: 1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-он

[0412] К смеси метил-3-формил-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (800 мг, 4,71 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (722,40 мг, 14,14 ммоль, 701,36 мкл, чистота 98%). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, а затем охлаждали до 5°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOH (10 мл). Остаток собирали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (460 мг, 64%).

[0413] Подготовительный пример 27: 1-циклобутил-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

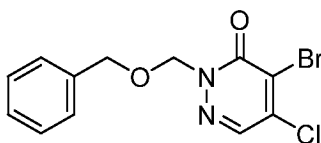


[0414] Стадия 1: 2-((бензилокси)метил)-5-хлорпиридазин-3(2H)-он



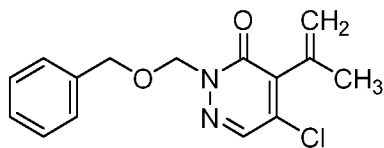
[0415] К смеси 5-хлорпиридазин-3(2H)-она (2 г, 15,32 ммоль) и Cs_2CO_3 (6,49 г, 19,92 ммоль) в DMF (30 мл) при 0°C по каплям добавляли ((хлорметокси)метил)бензол (2,56 мл, 18,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 часов, а затем разбавляли изопропилацетатом (400 мл) и промывали насыщенным водн. раствором NH_4Cl (400 мл) и соевым раствором (300 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали в условиях вакуума. Продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-50% EtOAc в гептанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (2,08 г, 54%).

[0416] Стадия 2: 2-((бензилокси)метил)-4-бром-5-хлорпиридазин-3(2H)-он



[0417] К 1,0 М раствору (2,2,6,6-тетрамethylпиперидин-1-ил)цинка (II) лития хлорида в THF (2,87 мл, 2,87 ммоль) по каплям в течение 1 мин добавляли 2-((бензилокси)метил)-5-хлорпиридазин-3(2H)-он (600 мг, 2,393 ммоль) в THF (10 мл). Раствор перемешивали при 20°C в течение 1 мин. Одной порцией добавляли бром (0,247 мл, 4,79 ммоль), и перемешивали раствор при 20°C в течение 3 часов. Добавляли тиосульфат натрия (378 мг, 2,393 ммоль) и MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 часов, а затем концентрировали на Celite® и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-50% EtOAc в гептанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (620 мг, 79%).

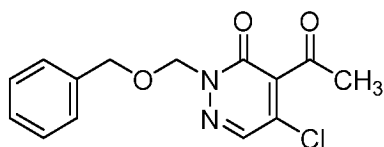
[0418] Стадия 3: 2-((бензилокси)метил)-5-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридазин-3(2H)-он



[0419] Смесь 2-((бензилокси)метил)-4-бром-5-хлорпиридазин-3(2H)-она (300 мг, 0,910 ммоль), 4,4,5,5-тетрамethyl-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,428 мл, 2,276

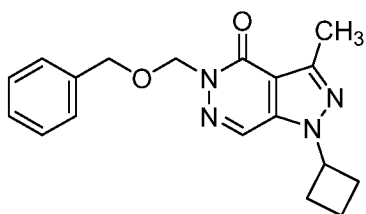
ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (37,2 мг, 0,046 ммоль) в диоксане (3 мл) и насыщенном водн. NaHCO_3 (3 мл, 3,30 ммоль) нагревали при 50°C на масляной бане в течение 3 часов. LCMS-анализ указывал на то, что реакция не завершена, поэтому дополнительно добавляли $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (37,2 мг, 0,046 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 50°C в течение 8 часов. Реакция по-прежнему была не завершена, поэтому дополнительно добавляли $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (37,2 мг, 0,046 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,215 мл, 1,14 ммоль) и насыщенный водн. NaHCO_3 (124 мг, 1,821 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 7 часов, а затем разбавляли изопропилацетатом (60 мл), промывали насыщенным водн. NH_4Cl (60 мл), фильтровали на вакуум-фильтрах, промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в условиях вакуума. Продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-20% EtOAc в гептанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (169 мг, 64%).

[0420] Стадия 4: 4-ацетил-2-((бензилокси)метил)-5-хлорпиридазин-3(2H)-он



[0421] Раствор 2-((бензилокси)метил)-5-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридазин-3(2H)-она (0,275 г, 0,946 ммоль), хлорида рутения (III) тригидрата (0,012 г, 0,047 ммоль) и перйодата натрия (0,415 г, 1,939 ммоль) в THF (2 мл), ацетоне (2 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 4 часов. LCMS-анализ указывал на то, что реакция не завершена, поэтому дополнительно добавляли перйодат натрия (220 мг, 1,01 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 2 часов. Реакция по-прежнему была не завершена, поэтому дополнительно добавляли перйодат натрия (400 мг, 1,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 часов, а затем разбавляли изопропилацетатом (50 мл), промывали раствором тиосульфата натрия (8,2 г, 20,75 ммоль) в воде (50 мл), а затем солевым раствором (40 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали в условиях вакуума. Продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-50% EtOAc в гептанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла (200 мг, 72%).

[0422] Стадия 5: 5-((бензилокси)метил)-1-циклобутил-3-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-он

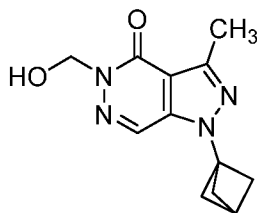


[0423] К раствору 4-ацетил-2-((бензилокси)метил)-5-хлорпиридазин-3(2*H*)-она (60 мг, 0,205 ммоль) и циклобутилгидразина гидрохлорида (50,3 мг, 0,410 ммоль) в DMF (1,5 мл) при -10°C (льдосоляная баня) добавляли DIPEA (0,179 мл, 1,025 ммоль). Смесь перемешивали при -10°C в течение 10 минут. Температуру смеси повышали до 0°C в течение 20 мин, и перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов. Смесь оставляли нагреваться до 20°C, а затем разбавляли изопропенилацетатом (40 мл), промывали раствором NH₄Cl (40 мл) и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-60% EtOAc в гептанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (57 мг, 86%).

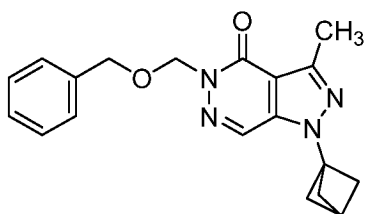
[0424] Стадия 6: 1-циклобутил-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0425] К раствору 5-((бензилокси)метил)-1-циклобутил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (54 мг, 0,166 ммоль) в MeOH (2 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (Degussa®, 10%) (30 мг, 0,028 ммоль). Взвесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 часов. Добавляли уксусную кислоту (0,048 мл, 0,832 ммоль), и перемешивали смесь при 20°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали через слой Celite®, промывали метанолом и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

[0426] Подготовительный пример 28: 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он



[0427] Стадия 1: 5-((бензилокси)метил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

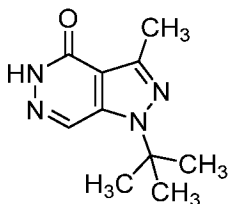


[0428] К раствору 4-ацетил-2-((бензилокси)метил)-5-хлорпиридазин-3(2*H*)-она (60 мг, 0,205 ммоль) и бицикло[1.1.1]пентан-1-илгидразина дигидрохлорида (70,1 мг, 0,410 ммоль) в DMF (1,5 мл) при -10°C (льдосоляная баня) добавляли DIPEA (0,215 мл, 1,230 ммоль). Смесь перемешивали при -10°C в течение 30 минут, в процессе чего температура повышалась до 0°C, а затем при 0°C дополнительно в течение 30 минут. Смесь оставляли нагреваться до 20°C, а затем разбавляли изопропенилацетатом (40 мл), промывали раствором NH₄Cl (40 мл) и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-40% EtOAc в гептанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (33 мг, 48%).

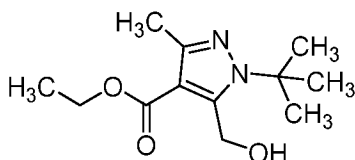
[0429] Стадия 2: 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0430] К раствору 5-((бензилокси)метил)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (31 мг, 0,092 ммоль) в MeOH (2 мл) (нагретому до полного растворения твердого вещества) в атмосфере азота добавляли Pd/C (Degussa®, 10%) (28 мг, 0,026 ммоль). Взвесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 часов, а затем фильтровали через слой Celite®, промывали метанолом и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (21 мг, 93%).

[0431] Подготовительный пример 29: 1-(*трет*-бутил)-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

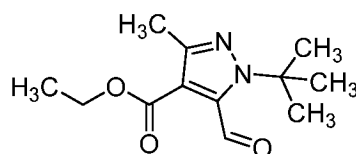


[0432] Стадия 1: этил-1-(*трет*-бутил)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



[0433] К раствору этил-2-метил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-карбоксилата (75 мг, 0,441 ммоль) и *трет*-бутилгидразина гидрохлорида (65,9 мг, 0,529 ммоль) в этаноле (0,5 мл) добавляли DIPEA (0,185 мл, 1,058 ммоль). Раствор перемешивали при 20°C в течение 3 часов, а затем концентрировали на Celite® и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-50% EtOAc в гептанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (68 мг, 64%).

[0434] Стадия 2: этил-1-(*трет*-бутил)-5-формил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат

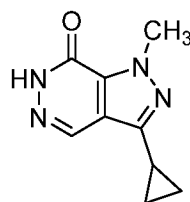


[0435] Смесь этил-1-(*трет*-бутил)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (52 мг, 0,22 ммоль) и периодина Десс-Мартина (138 мг, 0,32 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-25% EtOAc в гептанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (44 мг, 84%).

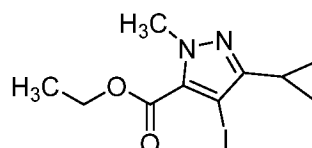
[0436] Стадия 3: 1-(*трет*-бутил)-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0437] К раствору этил-1-(*трет*-бутил)-5-формил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (42 мг, 0,176 ммоль) в этаноле (1,5 мл) добавляли безводный гидразин (200 мкл, 6,4 ммоль) и уксусную кислоту (500 мкл, 8,73 ммоль). Раствор нагревали при 70°C в течение 16 часов, а затем концентрировали на Celite® и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гептанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (31 мг, 85%).

[0438] Подготовительный пример 30: 3-циклопропил-1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

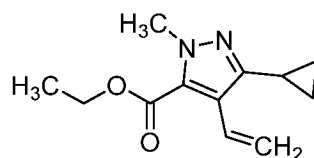


[0439] Стадия 1: этил-3-циклопропил-4-йод-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



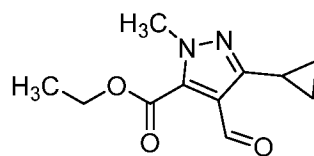
[0440] Раствор этил-3-циклопропил-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (460 мг, 2,368 ммоль) и 1-йодпирролидин-2,5-диона (799 мг, 3,55 ммоль) в DMF (4 мл) нагревали до 90°C в течение 3 часов. Дополнительно добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (1,066 г, 4,736 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (325 мг, 43%).

[0441] Стадия 2: этил-3-циклопропил-1-метил-4-винил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



[0442] Раствор этил-3-циклопропил-4-йод-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (325 мг, 1,015 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (313 мг, 2,030 ммоль) и хлорида трифенилфосфинпалладия (71,3 мг, 0,102 ммоль) в диоксане (4 мл) и водн. Na₂CO₃ (1,8 М, 2 мл) нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 39%).

[0443] Стадия 3: этил-3-циклопропил-4-формил-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



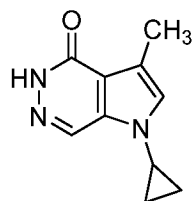
[0444] К раствору этил-3-циклопропил-1-метил-4-винил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (87 мг, 0,395 ммоль) в диоксане (4 мл) при 0°C, добавляли тетраоксид осмия (2,5 масс.% раствор в *трет*-бутаноле) (0,149 мл, 0,012 ммоль). Затем, медленно добавляли раствор перйодата натрия (169 мг, 0,790 ммоль) в воде (2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут, а затем разбавляли водн. Na₂S₂O₃ (1 М, 10 мл) и EtOAc (50 мл). Водный слой промывали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой разделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (88 мг, 100%).

[0445] Стадия 4: 3-циклопропил-1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он

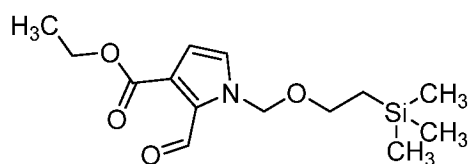
[0446] К раствору этил-3-циклопропил-4-формил-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (88 мг, 0,396 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли гидразингидрат (99 мг, 0,096 мл, 1,980 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Концентрат разбавляли нас. NaHCO₃ (20 мл) и

экстрагировали DCM (10 мл × 3) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (74 мг, 98%).

[0447] Подготовительный пример 31: 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-4-он

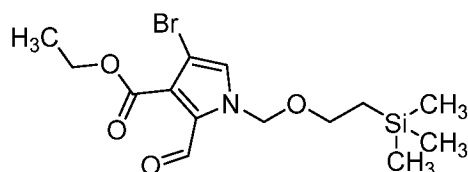


[0448] Стадия 1: этил-2-формил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилат



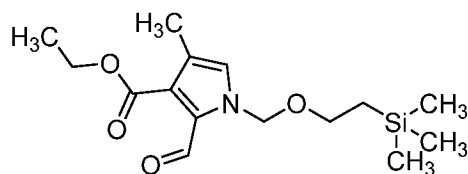
[0449] К раствору этил-2-формил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (501 мг, 3,00 ммоль) в DMF (7493 мкл) добавляли гидрид натрия (180 мг, 4,50 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем, добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (532 мкл, 3,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1 часа, а затем гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (766 мг, 86%).

[0450] Стадия 2: этил-4-бром-2-формил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилат



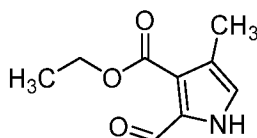
[0451] К раствору этил-2-формил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (766 мг, 2,58 ммоль) в ацетонитриле (6,439 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (458 мг, 2,58 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали. Продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-30% EtOAc в гептанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (542 мг, 56%).

[0452] Стадия 3: этил-2-формил-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилат



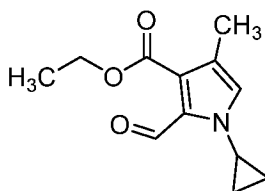
[0453] Раствор этил-4-бром-2-формил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (542 мг, 1,440 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (401 мкл, 2,88 ммоль), аддукта SPhos G1 с метил-*трет*-бутиловым эфиром (110 мг, 0,144 ммоль) и фосфата калия (917 мг, 4,32 ммоль) в THF (6,858 мл) и воде (343 мкл) нагревали до 110°C в микроволновом реакторе в течение 30 минут. Реакционную смесь затем концентрировали на Celite® и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-40% EtOAc в гептанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (379 мг, 84%).

[0454] Стадия 4: этил-2-формил-4-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат



[0455] К раствору этил-2-формил-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (369 мг, 1,185 ммоль) в DCM (11,8 мл) добавляли диэтилэфират трифторида бора (439 мкл, 3,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем гасили добавлением воды и насыщенного NaHCO₃, и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли этилацетат. Органический слой разделяли, промывали соевым раствором, и концентрировали с получением светло-красного твердого вещества. Твердое вещество растворяли в этаноле (9,272 мл) и воде (1,854 мл). Добавляли карбонат калия (1,538 г, 11,13 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и упаривали досуха в условиях пониженного давления. Продукт поглощали EtOAc, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (194 мг, 96%).

[0456] Стадия 5: этил-1-циклопропил-2-формил-4-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат



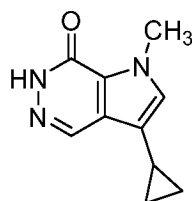
[0457] Раствор этил-2-формил-4-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (184 мг, 1,016 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (262 мг, 3,05 ммоль), Na₂CO₃ (323 мг, 3,05 ммоль), ацетата меди (II) (277 мг, 1,523 ммоль) и 2,2'-бипиридина (238 мг, 1,523 ммоль) в

DCE (5,078 мл) перемешивали при 70°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали на Celite® и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-80% EtOAc в гептанах, с получением указанного в заголовке соединения (137 мг, 61%).

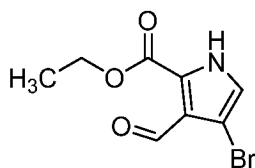
[0458] Стадия 6: 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-4-он

[0459] Раствор этил-1-циклопропил-2-формил-4-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилата (127 мг, 0,574 ммоль) и гидразингидрата (255 мкл, 2,87 ммоль) в уксусной кислоте (1,435 мл) нагревали при 80°C в течение 30 минут, а затем концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток распределяли между DCM и водным NaHCO₃. Органический слой сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, 59%).

[0460] Подготовительный пример 32: 3-циклопропил-1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-он

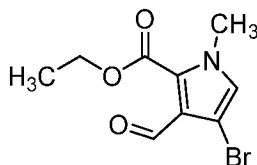


[0461] Стадия 1: этил-4-бром-3-формил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат



[0462] К охлажденному на льду раствору этил-3-формил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (702 мг, 4,20 ммоль) в уксусной кислоте (11,2 мл) и диоксане (5,599 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (860 мг, 4,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 6 часов, а затем распределяли между солевым раствором и EtOAc. Органический слой разделяли, промывали насыщенным водн. Na₂CO₃, сушили над Na₂SO₄ и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя 0-5% DCM в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (348 мг, 34%).

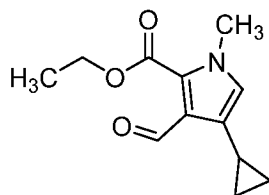
[0463] Стадия 2: этил-4-бром-3-формил-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат



[0464] Раствор этил-4-бром-3-формил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (305 мг, 1,240 ммоль) в DMF (4,958 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли гидрид натрия (99 мг, 2,479 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 минут. Добавляли метилиодид (116 мкл, 1,859

ммоль), и перемешивали смесь в течение 1 часа при к. т., а затем разбавляли водой. Осадок выделяли путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (160 мг, 50%).

[0465] Стадия 3: этил-4-циклопропил-3-формил-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат

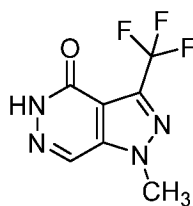


[0466] Раствор этил-4-бром-3-формил-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (160 мг, 0,615 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (106 мг, 1,230 ммоль), аддукта SPhos G1 с метил-*трет*-бутиловым эфиром (23,40 мг, 0,031 ммоль) и фосфата калия (392 мг, 1,846 ммоль) в толуоле (1,465 мл) и воде (73,2 мкл) нагревали до 130°C в течение 1 часа, а затем очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (39 мг, 29%).

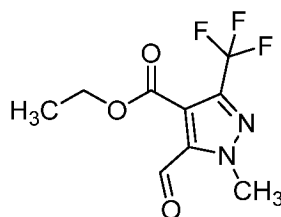
[0467] Стадия 4: 3-циклопропил-1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-он

[0468] Раствор этил-4-циклопропил-3-формил-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (39 мг, 0,176 ммоль) и гидразингидрата (47,0 мкл, 0,529 ммоль) в уксусной кислоте (881 мкл) нагревали при 80°C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и распределяли остаток между EtOAc и водным NaHCO₃. Органический слой сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (30 мг, 90%).

[0469] Подготовительный пример 33: 1-метил-3-(трифторметил)-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он



[0470] Стадия 1: этил-5-формил-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат



[0471] Раствор 2,5 М *n*-бутиллития в гексанах (1,58 мл, 3,96 ммоль) при -78°C по каплям добавляли при помощи шприца к перемешанному раствору диизопропиламина

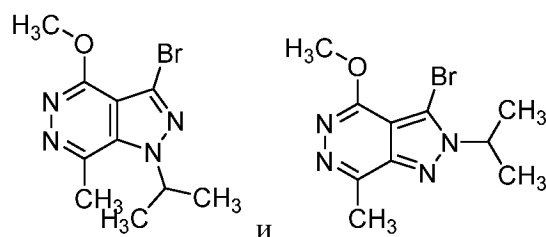
(565 мкл, 3,96 ммоль) в безводном THF (2,57 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут, а затем при 0°C в течение 30 минут. Полученный раствор LDA охлаждали до -78°C, и добавляли по каплям раствор этил-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (400 мг, 1,80 ммоль) в THF (2,57 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 5 минут, а затем по каплям добавляли DMF (1,12 мл, 14,4 ммоль), и перемешивали смесь при -78°C в течение 1 часа. Охлаждающую баню удаляли, и медленно нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. После 1 часа при 20°C, реакционную смесь вливали в быстро перемешиваемый раствор насыщенного водн. NH₄Cl. Продукт экстрагировали EtOAc (3 ×), объединенные органические фазы промывали насыщенным водн. NH₄Cl, а затем сушили над безводным Na₂SO₄. Надосадочную жидкость сливали с осушителя, и удаляли растворители в условиях вакуума. Неочищенный изолят очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием автоматизированной системы очистки ISCO®, элюируя градиентом 0-20% EtOAc в гептанах. Содержащие продукт фракции собирали и объединяли, концентрировали на роторном испарителе при 35°C, и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (300 мг, 67%).

[0472] Стадия 2: 1-метил-3-(трифторметил)-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0473] В колбу с этил-5-формил-1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилатом (300 мг, 1,20 ммоль) в смеси EtOH/HOAc (10:1 об/об, 4,00 мл) при комнатной температуре при перемешивании по каплям добавляли гидразингидрат (174 мкл, 3,60 ммоль). Колбу герметизировали, и нагревали реакционную смесь при 80°C в течение 20,5 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры. Полученный белый осадок собирали путем вакуум-фильтрации на фриттованной воронке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества (196 мг, 75%).

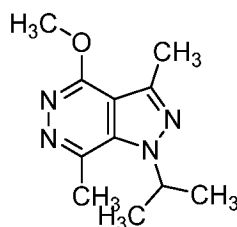
[0474] Подготовительный пример 34: 1-изопропил-3,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

[0475] Стадия 1: 3-бром-1-изопропил-4-метокси-7-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин и 3-бром-2-изопропил-4-метокси-7-метил-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



[0476] К раствору 3-бром-4-метокси-7-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (1,00 г, 4,11 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 2-йодпропан (2,79 г, 16,44 ммоль, 1,64 мл) и K₂CO₃ (1,70 г, 12,33 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 3 часов, а затем фильтровали и промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления с получением остатка, который очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (5:1-1:1) с получением смеси указанных в заголовке соединений в виде белого твердого вещества (220 мг).

[0477] Стадия 2: 1-изопропил-4-метокси-3,7-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин



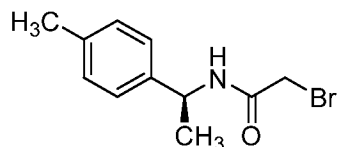
[0478] К раствору 3-бром-1-изопропил-4-метокси-7-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина и 3-бром-2-изопропил-4-метокси-7-метил-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (1 г) в толуоле (6 мл) и воде (1 мл) добавляли метилбороновую кислоту (314,9 мг, 5,26 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (286,4 мг, 350,71 мкмоль) и Cs₂CO₃ (3,43 г, 10,53 ммоль). Смесь дегазировали и продували N₂ (3 ×), а затем перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонок ISCO® 12 г SepaFlash®), элюируя градиентом 0-45% EtOAc в петролейном эфире. Неочищенный продукт растирали со смесью ACN/DMSO (20:1, 10 мл) на бане с сухим льдом в ацетоне, а затем фильтровали при пониженной температуре. Осадок на фильтре сушили в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (250 мг).

[0479] Стадия 3: 1-изопропил-3,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он

К раствору 1-изопропил-4-метокси-3,7-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазина (250 мг, 1,13 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли HCl (4 М, 10,00 мл). Смесь перемешивали при

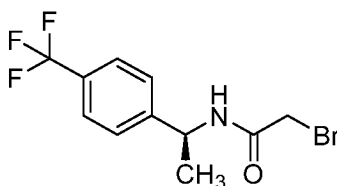
90°C в течение 16 часов, а затем концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (172 мг, 72%).

[0480] Подготовительный пример 35: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



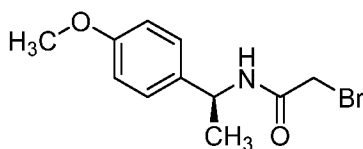
[0481] К раствору (*S*)-1-(*para*-толил)этанамин (16,32 мл, 111 ммоль) и Et₃N (15,46 мл, 111 ммоль) в DCM (185 мл) при -10°C по каплям добавляли 2-бромацетилбромид (9,66 мл, 111 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 часа, а затем разбавляли водой, экстрагировали DCM, промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт диспергировали в гексанах (200 мл), полученную взвесь перемешивали в течение 30 минут и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (26,97 г, 95%).

[0482] Подготовительный пример 36: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



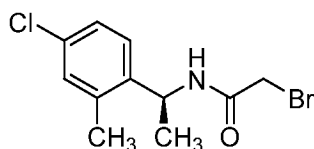
[0483] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 35, с использованием (*S*)-1-(4-(трифторметил)фенил)этанамин (21,00 г, 111 ммоль) вместо (*S*)-1-(*para*-толил)этанамин. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (30,4 г, 88%).

[0484] Подготовительный пример 37: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид



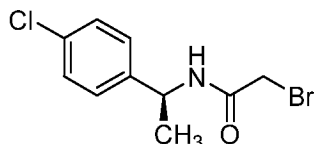
[0485] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 35, с использованием (*S*)-1-(4-метоксифенил)этанамин (48,8 мл, 331 ммоль) вместо (*S*)-1-(*para*-толил)этанамин. Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества (84,7 г, 94%).

[0486] Подготовительный пример 38: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-хлор-2-метилфенил)этил)ацетамид



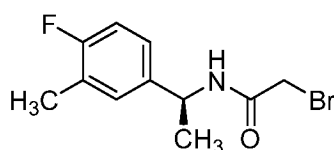
[0487] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 35, с использованием (*S*)-1-(4-хлор-2-метилфенил)этан-1-амина (700 мг, 4,13 ммоль) вместо (*S*)-1-(*para*-толил)этанамина. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (670 мг, 56%).

[0488] Подготовительный пример 39: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-хлорфенил)этил)ацетамид



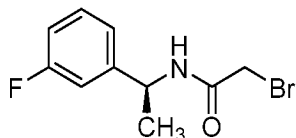
[0489] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 35, с использованием (*S*)-1-(4-хлорфенил)этан-1-амина (5,68 мл, 40,5 ммоль) вместо (*S*)-1-(*para*-толил)этанамина. Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества (10,1 г, 90%).

[0490] Подготовительный пример 40: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-фтор-3-метилфенил)этил)ацетамид



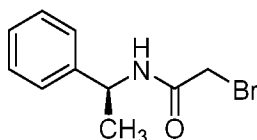
[0491] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 35, с использованием (*S*)-1-(4-фтор-3-метилфенил)этанамина (700 мг, 4,57 ммоль) вместо (*S*)-1-(*para*-толил)этанамина. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (1,1 г, 88%).

[0492] Подготовительный пример 41: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(3-фторфенил)этил)ацетамид



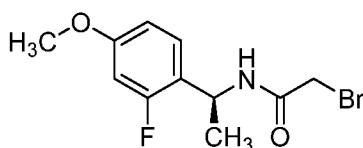
[0493] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 35, с использованием (*S*)-1-(3-фторфенил)этанамина (700 мг, 5,03 ммоль) вместо (*S*)-1-(*para*-толил)этанамина. Указанное в заголовке соединение получали в виде розового твердого вещества (1,1 г, 86%).

[0494] Подготовительный пример 42: (*S*)-2-бром-*N*-(1-фенилэтил)ацетамид



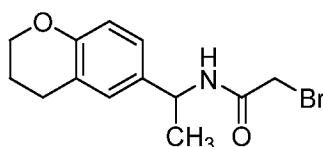
[0495] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 35, с использованием (*S*)-1-фенилэтан-1-амина (5,32 мл, 41,3 ммоль) вместо (*S*)-1-(*para*-толил)этанамин. Указанное в заголовке соединение получали в виде рыжеватого твердого вещества (8,8 г, 88%).

[0496] Подготовительный пример 43: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метоксифенил)этил)ацетамид



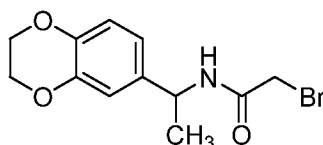
[0497] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 35, с использованием (*S*)-1-(2-фтор-4-метоксифенил)этанамин (6,338 г, 37,5 ммоль) вместо (*S*)-1-(*para*-толил)этанамин. Указанное в заголовке соединение получали в виде рыжеватого твердого вещества (7,5 г, 69%).

[0498] Подготовительный пример 44: 2-бром-*N*-(1-(хроман-6-ил)этил)ацетамид



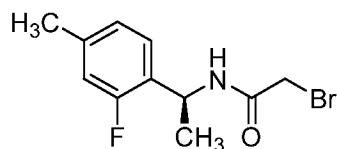
[0499] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 35, с использованием 1-(хроман-6-ил)этан-1-амина (700 мг, 3,95 ммоль) вместо (*S*)-1-(*para*-толил)этанамин. Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого масла (829 мг, 70%).

[0500] Подготовительный пример 45: 2-бром-*N*-(1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)ацетамид



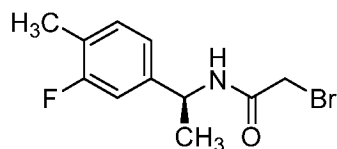
[0501] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 35, с использованием 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амина (600 мг, 3,35 ммоль) вместо (*S*)-1-(*para*-толил)этанамин. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (590 мг, 59%).

[0502] Подготовительный пример 46: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



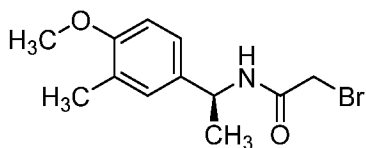
[0503] К раствору (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида (10 г, 52,7 ммоль) и Et₃N (14,70 мл, 105 ммоль) в DCM (88 мл) при 0°C по каплям добавляли 2-бромацетилбромид (4,58 мл, 52,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем разбавляли водой, экстрагировали DCM, промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт суспендировали в гексанах (200 мл), перемешивали в течение 3 часов, а затем фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (12,37 г, 86%).

[0504] Подготовительный пример 47: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



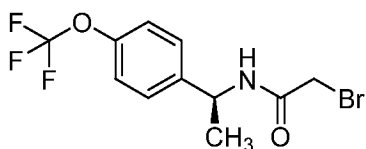
[0505] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(3-фтор-4-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида (4 г, 21,09 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (5,14 г, 89%).

[0506] Подготовительный пример 48: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метокси-3-метилфенил)этил)ацетамид



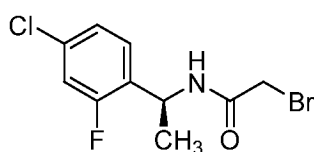
[0507] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(4-метокси-3-метилфенил)этанамина гидрохлорида (700 мг, 3,47 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества (260 мг, 26%).

[0508] Подготовительный пример 49: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



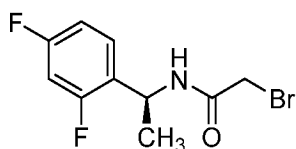
[0509] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(4-(трифторметокси)фенил)этан-1-мина гидрохлорида (5 г, 20,69 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-мина гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (4,87 г, 72%).

[0510] Подготовительный пример 50: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)ацетамид



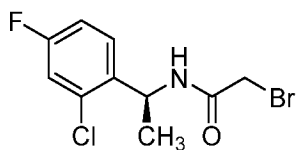
[0511] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(4-хлор-2-фторфенил)этанамина гидрохлорида (700 мг, 3,33 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-мина гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (660 мг, 67%).

[0512] Подготовительный пример 51: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2,4-дифторфенил)этил)ацетамид



[0513] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(2,4-дифторфенил)этанамина гидрохлорида (700 мг, 3,62 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-мина гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (439 мг, 44%).

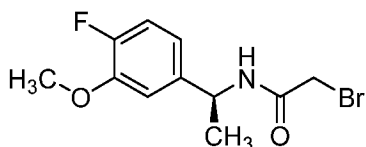
[0514] Подготовительный пример 52: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)ацетамид



[0515] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(2-хлор-4-фторфенил)этанамина гидрохлорида (723 мг, 3,44 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-мина гидрохлорида.

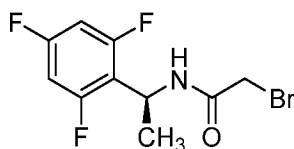
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (424 мг, 42%).

[0516] Подготовительный пример 53: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-фтор-3-метоксифенил)этил)ацетамид



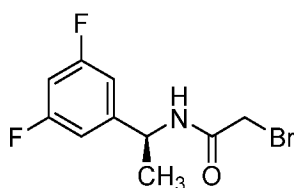
[0517] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(4-фтор-3-метоксифенил)этанамин гидрохлорида (1 г, 4,86 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (639 мг, 45%).

[0518] Подготовительный пример 54: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2,4,6-трифторфенил)этил)ацетамид



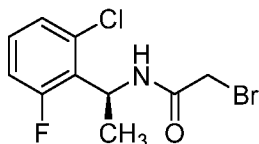
[0519] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(2,4,6-трифторфенил)этанамин гидрохлорида (700 мг, 3,31 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получали в виде оранжевого масла (596 мг, 61%).

[0520] Подготовительный пример 55: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(3,5-дифторфенил)этил)ацетамид



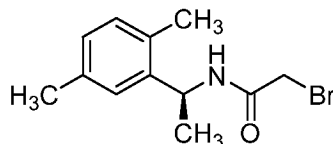
[0521] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(3,5-дифторфенил)этанамин гидрохлорида (700 мг, 3,62 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (594 мг, 59%).

[0522] Подготовительный пример 56: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-хлор-6-фторфенил)этил)ацетамид



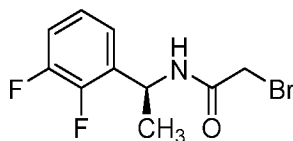
[0523] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(2-хлор-6-фторфенил)этанамин гидрохлорида (700 мг, 3,33 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (800 мг, 82%).

[0524] Подготовительный пример 57: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2,5-диметилфенил)этил)ацетамид



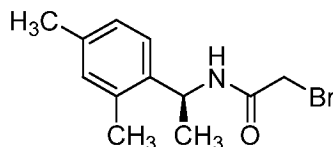
[0525] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(2,5-диметилфенил)этанамин гидрохлорида (700 мг, 3,77 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества (620 мг, 61%).

[0526] Подготовительный пример 58: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2,3-дифторфенил)этил)ацетамид



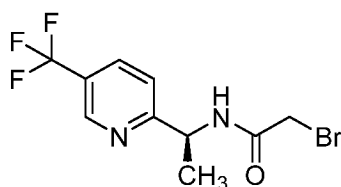
[0527] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(2,3-дифторфенил)этанамин гидрохлорида (700 мг, 3,62 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (595 мг, 59%).

[0528] Подготовительный пример 59: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2,4-диметилфенил)этил)ацетамид



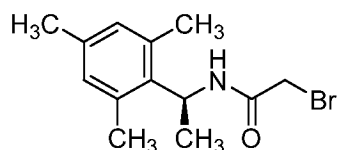
[0529] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(2,4-диметилфенил)этан-1-амин гидрохлорида (1 г, 5,39 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (500 мг, 34%).

[0530] Подготовительный пример 60: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид



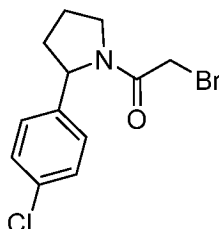
[0531] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с подготовительным примером 46, с использованием (*S*)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этанамин гидрохлорида (500 мг, 2,206 ммоль) вместо (*S*)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-амин гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получали в виде зеленого масла (412 мг, 60%).

[0532] Подготовительный пример 61: (*S*)-2-бром-*N*-(1-мезитилэтил)ацетамид



[0533] К раствору (*S*)-1-мезитилэтан-1-амин гидрохлорида (0,300 г, 1,502 ммоль) и Et₃N (0,419 мл, 3,00 ммоль) в безводном DCM (5 мл) при 0°C по каплям добавляли 2-бромацетилбромид (0,130 мл, 1,502 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов, а затем гасили добавлением насыщенного водн. NH₄Cl и оставляли нагреваться до 20°C. Смесь разбавляли EtOAc (45 мл), промывали насыщенным водн. NH₄Cl (50 мл) и соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученное неочищенное вещество очищали методом хроматографии (колонка с 40 г силикагеля), элюируя 0-50% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (268 мг, 63%).

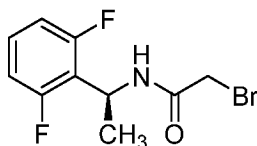
[0534] Подготовительный пример 62: 2-бром-1-(2-(4-хлорфенил)пирролидин-1-ил)этан-1-он



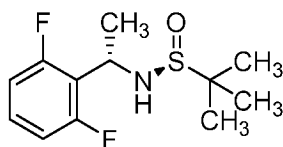
[0535] К раствору 2-(4-хлорфенил)пирролидина (1,7 г, 9,36 ммоль) и Et₃N (1,304 мл, 9,36 ммоль) в DCM (15,60 мл) при 0°C по каплям добавляли 2-бромацетилбромид (0,813 мл, 9,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем разбавляли водой, экстрагировали DCM, промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученное неочищенное вещество растворяли в DCM и очищали на автоматизированной системе очистки ISCO®, элюируя 0-20% MeOH

в DCM. Содержащие продукт фракции объединяли, и удаляли растворитель путем центробежного упаривания при 35°C. Продукт сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,62 г, 93%).

[0536] Подготовительный пример 63: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2,6-дифторфенил)этил)ацетамид

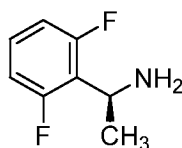


[0537] Стадия 1: (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



[0538] К раствору (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6,64 г, 54,8 ммоль), тетраэтоксититана (25,00 г, 110 ммоль) и THF (110 мл) при к. т. добавляли 1-(2,6-дифторфенил)этанон (10,27 г, 65,8 ммоль). Раствор перемешивали при 75°C в течение ночи и оставляли охлаждаться до к. т. Раствор охлаждали до -45°C на бане с сухим льдом в смеси ACN/ацетон, при -45°C по каплям добавляли к суспензии тетрагидробората натрия (8,29 г, 219 ммоль) и THF (60 мл), и нагревали до к. т. в течение нескольких часов. После перемешивания при к. т. в течение 48 часов, раствор охлаждали до 0°C на бане со льдом, и по каплям добавляли MeOH (20 мл) до завершения выделения газа. Раствор оставляли нагреваться до к. т., и добавляли насыщенный водн. NaCl (приблизительно 100 мл). Смесь фильтровали и промывали EtOAc. Фильтрат разбавляли солевым раствором и экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Полученное неочищенное вещество растворяли в DCM и очищали на автоматизированной системе очистки ISCO®, элюируя 0-70% EtOAc в гептане. Содержащие продукт фракции объединяли, и удаляли растворитель путем центробежного упаривания при 35°C. Продукт сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (7,45 г, 52%).

[0539] Стадия 2: (*S*)-1-(2,6-дифторфенил)этан-1-амин



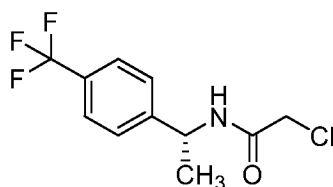
[0540] К раствору (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (365 мг, 1,397 ммоль) в метаноле (2,793 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане

(1,397 мл, 5,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов, а затем концентрировали в условиях вакуума с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (271 мг, 1,3996 ммоль). Твердое вещество растворяли в THF (6 мл), и добавляли Et₃N (0,2 мл, 1,4 ммоль). Полученный белый осадок отфильтровывали, и концентрировали фильтрат с получением свободного основания указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (108 мг, 49%).

[0541] Стадия 3: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2,6-дифторфенил)этил)ацетамид

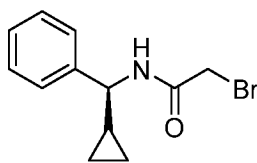
[0542] К раствору (*S*)-1-(2,6-дифторфенил)этан-1-амина (4,005 г, 25,5 ммоль) и Et₃N (3,55 мл, 25,5 ммоль) в DCM (42,5 мл) при -10°C по каплям добавляли 2-бромацетилбромид (2,220 мл, 25,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 часа, а затем разбавляли водой, экстрагировали DCM, промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученное неочищенное вещество растворяли в DCM и очищали на автоматизированной системе очистки ISCO®, элюируя 0-100% EtOAc в гептане. Содержащие продукт фракции объединяли, и удаляли растворитель путем центробежного упаривания при 35°C. Продукт сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (3,204 г, 45,2%).

[0543] Подготовительный пример 64: ®-2-хлор-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



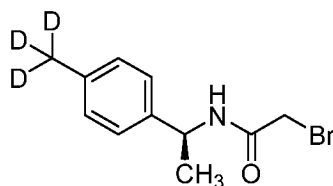
[0544] В круглодонную колбу емкостью 100 мл с (*R*)-1-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-амином (2,0 г, 10,57 ммоль), Et₃N (1,474 мл, 10,57 ммоль) и ACN (20 мл) при температуре ниже 0°C добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,841 мл, 10,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 часа, а затем разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали DCM (2 ×). Объединенные органические слои промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученное твердое вещество при комнатной температуре суспендировали в гептане (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали гептаном (5 мл × 2) и сушили в условиях пониженного давления при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (2,51 г, 89%).

[0545] Подготовительный пример 65: (*S*)-2-бром-*N*-(циклопропил(фенил)метил)ацетамид

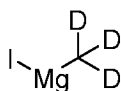


[0546] К раствору (*S*)-циклопропил(фенил)метанамина гидрохлорида (0,9743 г, 5,30 ммоль) и Et₃N (1,479 мл, 10,61 ммоль) в DCM (20,4 мл) при 0°C при помощи шприца по каплям добавляли 2-бромацетилбромид (0,462 мл, 5,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем гасили добавлением воды (20 мл). Двухфазную систему переносили в делительную воронку, и разделяли два слоя. Водную фазу экстрагировали DCM (20 мл, а затем 10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого твердого вещества (1,3686 г, 96%).

[0547] Подготовительный пример 66: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамид

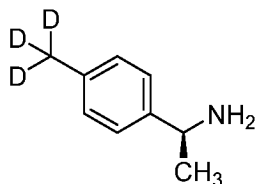


[0548] Стадия 1: (метил-*d*₃)магния йодид



[0549] К суспензии Mg (3,27 г, 134,52 ммоль) и I₂ (131,32 мг, 517,39 мкмоль, 104,22 мкл) в Et₂O (25 мл) при 15°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли раствор йодметан-*d*₃ (15 г, 103,48 ммоль, 6,44 мл) в Et₂O (75 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов с получением указанного в заголовке соединения в виде 0,97 М раствора в Et₂O (100 мл).

[0550] Стадия 2: (*S*)-1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этан-1-амин



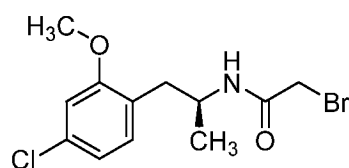
[0551] К раствору (*S*)-1-(4-бромфенил)этан-1-амина (4,5 г, 22,49 ммоль, 3,24 мл) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (3,67 г, 4,50 ммоль) в THF (100 мл) в атмосфере N₂ по каплям добавляли (метил-*d*₃)магния йодид (0,97 М, 100 мл, 4,31 экв). Реакционную смесь

перемешивали при 70°C в течение 15 часов, а затем гасили добавлением HCl (0,5 M, 300 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл × 2). Органические слои отбрасывали. Водный слой корректировали до pH 9 добавлением Na₂CO₃ и экстрагировали смесью DCM/MeOH (300 мл × 3, 10:1). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (2,5 г, 80%).

[0552] Стадия 3: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамид

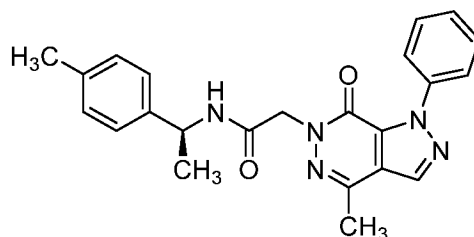
[0553] К раствору (*S*)-1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этан-1-амина (2,5 г, 18,09 ммоль) и Et₃N (5,49 г, 54,26 ммоль, 7,55 мл) в DCM (50 мл) при 0°C по каплям добавляли 2-бромацетилбромид (4,38 г, 21,70 ммоль, 1,89 мл, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часов, а затем промывали HCl (1,5 M, 50 мл) и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (колонка ISCO® 40 г SepaFlash®), элюируя градиентом 0-20% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,11 г, 57%).

[0554] Подготовительный пример 67: (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)ацетамид



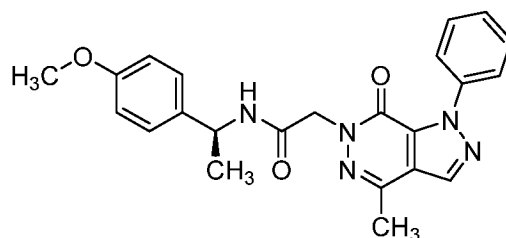
[0555] К раствору (*S*)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-амина гидрохлорида (400 мг, 1,694 ммоль) и Et₃N (472 мкл, 3,39 ммоль) в DCM (2,823 мл) при 0°C по каплям добавляли 2-бромацетилбромид (147 мкл, 1,694 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем разбавляли водой, экстрагировали DCM, промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт суспендировали в гептанах (20 мл), перемешивали в течение 60 часов, а затем фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (349 мг, 64%).

[0556] Пример 1: (*S*)-2-(4-метил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



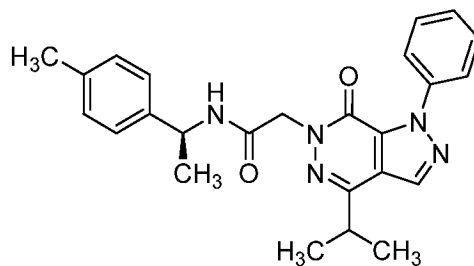
[0557] К раствору (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида (30 мг, 0,117 ммоль) в DMF (586 мкл) добавляли 4-метил-1-фенил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он (29,1 мг, 0,129 ммоль) и K₂CO₃ (32,4 мг, 0,234 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 3 часов, а затем вливали в DMF, фильтровали через гидрофильный фильтр из PTFE (0,45 мкм, Millipore® Millex-LCR) и очищали методом препаративной HPLC (метод А). Содержащие продукт фракции объединяли, конденсировали на роторном испарителе при 45°C и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (12,5 мг, 27%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,33 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 4,73 (с, 2H), 4,87 (квинт, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,11 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,19 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,46 - 7,58 (м, 3H), 7,64 - 7,69 (м, 2H), 8,45 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 8,48 - 8,51 (м, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 402,2.

[0558] Пример 2: (*S*)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(4-метил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид



[0559] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 1, с использованием 4-метил-1-фенил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (28 мг, 62%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,29 - 1,36 (м, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,69 - 3,75 (м, 3H), 4,72 (с, 2H), 4,86 (квинт, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,81 - 6,88 (м, 2H), 7,19 - 7,26 (м, 2H), 7,45 - 7,57 (м, 3H), 7,62 - 7,71 (м, 2H), 8,43 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 8,46 - 8,50 (м, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 418,2.

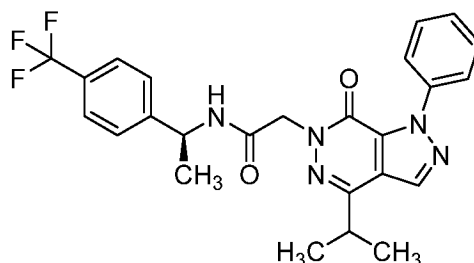
[0560] Пример 3: (*S*)-2-(4-изопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



[0561] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 1, с использованием 4-изопропил-1-фенил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества

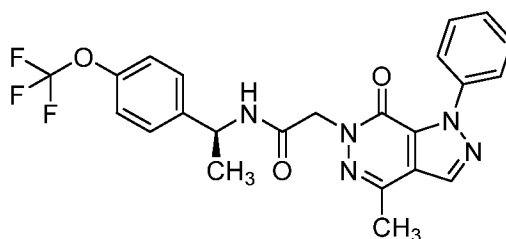
(37 мг, 55%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,30 - 1,37 (м, 10 H), 2,24 - 2,29 (м, 3H), 3,24 - 3,30 (м, 1H), 4,71 - 4,76 (м, 2H), 4,89 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,46 - 7,57 (м, 3H), 7,63 - 7,68 (м, 2H), 8,42 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,60 (с, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,3.

[0562] Пример 4: (*S*)-2-(4-изопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



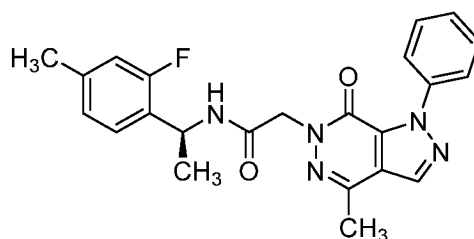
[0563] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 1, с использованием 4-изопропил-1-фенил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (51 мг, 81%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,32 (дд, $J=6,8$, 4,9 Гц, 6H), 1,38 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,24 - 3,30 (м, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,98 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,47 - 7,57 (м, 5H), 7,63 - 7,67 (м, 4H), 8,59 - 8,65 (м, 2H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484,2.

[0564] Пример 5: (*S*)-2-(4-метил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



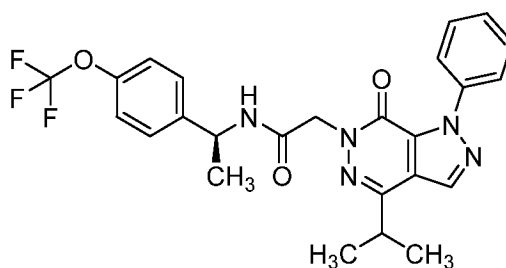
[0565] Во флакон с 4-метил-1-фенил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-оном (30 мг, 0,133 ммоль) в DMF (553 мкл) добавляли (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид (40,1 мг, 0,111 ммоль) и K_2CO_3 (18,33 мг, 0,133 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа при 60°C. После охлаждения, добавляли 1 М HCl (200 мл). Полученный осадок фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (28,4 мг, 55%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,49 (д, $J=7,32$ Гц, 3H), 2,58 (с, 3H), 4,88 (с, 2H), 5,07 (кв, $J=7,00$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,79$ Гц, 2H), 7,42 - 7,57 (м, 6H), 7,66 - 7,72 (м, 2H), 8,31 (с, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,3.

[0566] Пример 6: (*S*)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(4-метил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид



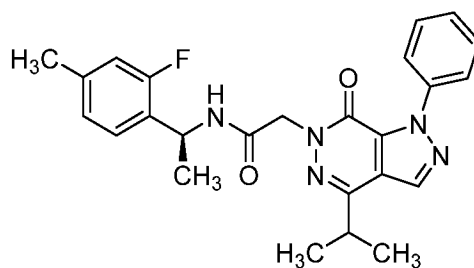
[0567] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 5, с использованием 4-метил-1-фенил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (36 мг, 79%). ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,46 (д, *J*=7,08 Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 4,86 - 4,88 (м, 2H), 5,23 (д, *J*=7,08 Гц, 1H), 6,88 (д, *J*=12,20 Гц, 1H), 6,95 (д, *J*=8,05 Гц, 1H), 7,26 (т, *J*=7,93 Гц, 1H), 7,48 - 7,55 (м, 3H), 7,66 - 7,70 (м, 2H), 8,30 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 420,3.

[0568] Пример 7: (*S*)-2-(4-изопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



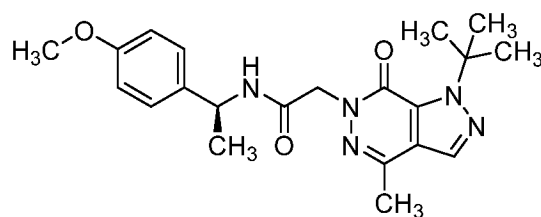
[0569] Во флакон добавляли 4-изопропил-1-фенил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он (0,025 г, 0,096 ммоль), (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид (0,03 г, 0,092 ммоль) и K₂CO₃ (0,036 г, 0,263 ммоль) в DMF (0,438 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при к. т. а затем добавляли 1*N* HCl (1 мл) и метанол (1 мл). Неочищенное вещество очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (9,0 мг, 21%). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,40 (дд, *J*=7,08, 4,15 Гц, 6H), 1,47 (д, *J*=7,32 Гц, 3H), 3,27 (септ, *J*=6,92 Гц, 1H), 4,82 - 4,96 (м, 2H), 5,14 (квинт, *J*=7,08 Гц, 1H), 6,33 (д, *J*=7,81 Гц, 1H), 7,14 (д, *J*=7,81 Гц, 2H), 7,29 - 7,33 (м, 2H), 7,46 - 7,58 (м, 3H), 7,63 - 7,70 (м, 2H), 8,15 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 500,3.

[0570] Пример 8: (*S*)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(4-изопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид



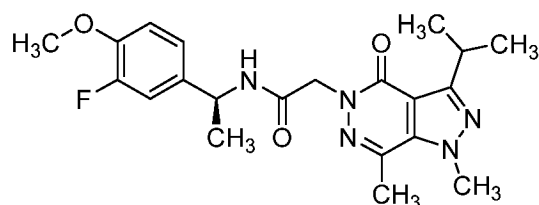
[0571] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 7, с использованием 4-изопропил-1-фенил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-7-она и (S)-2-бром-N-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (9 мг, 20%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,41 (дд, $J=6,83$, 2,93 Гц, 6H), 1,46 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,27 (септ, $J=6,92$ Гц, 1H), 4,73 - 4,98 (м, 2H), 5,23 (квинт, $J=7,32$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=8,30$ Гц, 1H), 6,77 - 6,92 (м, 2H), 7,12 (т, $J=7,81$ Гц, 1H), 7,43 - 7,56 (м, 3H), 7,66 - 7,71 (м, 2H), 8,15 (с, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448,4.

[0572] Пример 9: (S)-2-(1-(*трет*-бутил)-4-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-6-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид



[0573] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 7, с использованием 1-(*трет*-бутил)-4-метил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-7-она и (S)-2-бром-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (20 мг, 45%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,46 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 1,81 (с, 9H), 2,50 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,80 - 4,92 (м, 2H), 5,09 (квинт, $J=7,20$ Гц, 1H), 6,40 (д, $J=7,81$ Гц, 1H), 6,74 - 6,86 (м, 2H), 7,15 - 7,24 (м, 2H), 7,78 (с, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398,3.

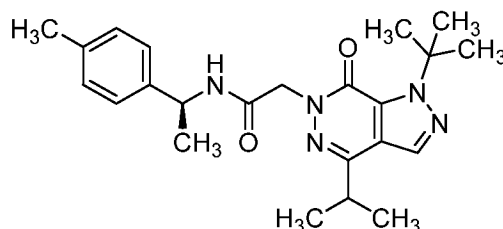
[0574] Пример 10: (S)-N-(1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил)-2-(3-изопропил-1,7-диметил-4-оксо-1H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5(4H)-ил)ацетамид



[0575] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 7, с использованием 3-изопропил-1,7-диметил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-4-она и (S)-2-бром-N-(1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого

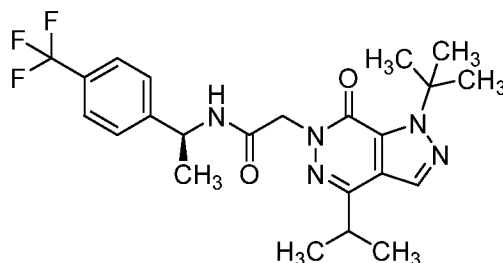
твёрдого вещества (11 мг, 30%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,38 (д, $J=6,83$ Гц, 6H) 1,43 (д, $J=6,83$ Гц, 3H) 2,65 (с, 3H) 3,57 (квинт, $J=6,96$ Гц, 1H) 3,85 (с, 3H) 4,17 (с, 3H) 4,73 - 4,89 (м, 2H) 4,99 - 5,09 (м, 1H) 6,68 (д, $J=7,81$ Гц, 1H) 6,86 (т, $J=8,79$ Гц, 1H) 6,94 - 7,03 (м, 2H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,3.

[0576] Пример 11: (*S*)-2-(1-(*трет*-бутил)-4-изопропил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид



[0577] К раствору (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамида (40 мг, 0,156 ммоль) в DMF (781 мкл) добавляли 1-(*трет*-бутил)-4-изопропил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он (36,6 мг, 0,156 ммоль) и K_2CO_3 (43,2 мг, 0,312 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов, а затем разбавляли DMF, фильтровали через гидрофильный фильтр из PTFE (0,45 мкм, Millipore® Millex-LCR) и очищали методом препаративной HPLC (метод А). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали на роторном испарителе при 45°C и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твёрдого вещества (48,4 мг, 76%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 1,28 (дд, $J=6,8$, 3,4 Гц, 6H), 1,36 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,75 (с, 9H), 2,27 (с, 3H), 3,16 - 3,25 (м, 1H), 4,71 - 4,80 (м, 2H), 4,90 (квинт, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,49 (д, $J=8,3$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410,3.

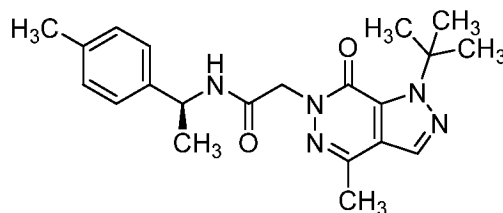
[0578] Пример 12: (*S*)-2-(1-(*трет*-бутил)-4-изопропил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



[0579] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-(*трет*-бутил)-4-изопропил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твёрдого вещества (48 мг, 81%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 1,27 (дд, $J=6,8$, 5,4 Гц, 6H), 1,40 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,74 (с, 9H), 3,16 - 3,25 (м, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,99

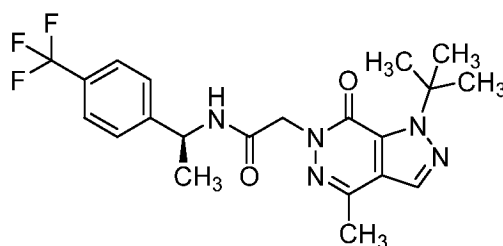
(квint, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,65 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,69 (д, $J=7,8$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 464,3.

[0580] Пример 13: (*S*)-2-(1-(*трет*-бутил)-4-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид



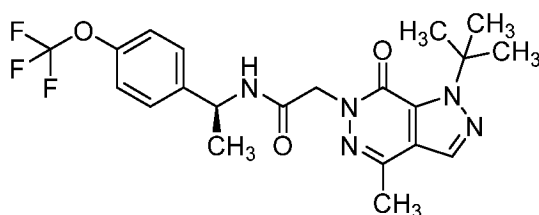
[0581] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-(*трет*-бутил)-4-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (23 мг, 63%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,35 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,74 (с, 9H), 2,27 (с, 3H), 2,42 - 2,45 (м, 3H), 4,75 (с, 2H), 4,89 (квint, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 8,10 - 8,14 (м, 1H), 8,49 (д, $J=7,8$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 382,3.

[0582] Пример 14: (*S*)-2-(1-(*трет*-бутил)-4-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



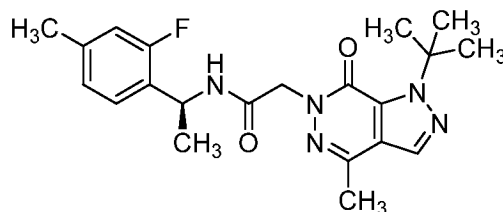
[0583] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-(*трет*-бутил)-4-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (19 мг, 45%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,40 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,74 (с, 9H), 2,44 (с, 3H), 4,73 - 4,83 (м, 2H), 4,99 (квint, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,66 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,69 (д, $J=7,8$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 436,2.

[0584] Пример 15: (*S*)-2-(1-(*трет*-бутил)-4-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



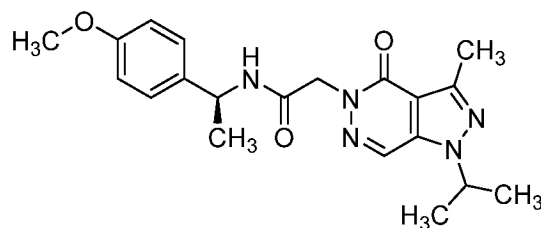
[0585] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-(*трет*-бутил)-4-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (22 мг, 50%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,38 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,74 (с, 9H), 2,44 (с, 3H), 4,71 - 4,82 (м, 2H), 4,95 (квint, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,29 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,44 - 7,50 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,62 (д, *J*=7,8 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 452,2.

[0586] Пример 16: *(S)*-2-(1-(*трет*-бутил)-4-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



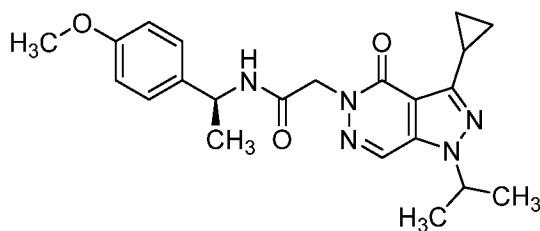
[0587] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-(*трет*-бутил)-4-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (21 мг, 54%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,35 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,74 (с, 9H), 2,28 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 4,76 (с, 2H), 5,09 (квинт, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,93 - 7,00 (м, 2H), 7,32 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,11 - 8,14 (м, 1H), 8,60 (д, *J*=7,8 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 400,3.

[0588] Пример 17: (*S*)-2-(1-изопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид



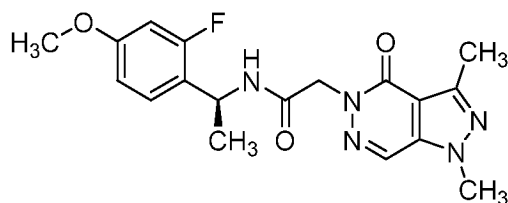
[0589] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-изопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (16 мг, 56%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,34 (д, *J*=7,3 Гц, 3H), 1,45 (д, *J*=6,8 Гц, 6H), 2,48 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 4,65 - 4,76 (м, 2H), 4,86 (квинт, *J*=7,2 Гц, 1H), 4,91 - 4,99 (м, 1H), 6,85 - 6,90 (м, 2H), 7,20 - 7,27 (м, 2H), 8,46 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 384,2.

[0590] Пример 18: *(S)*-2-(3-циклопропил-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид



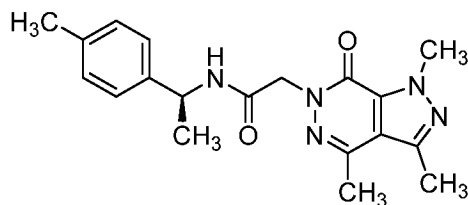
[0591] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 3-циклопропил-1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (16 мг, 54%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 0,95 - 1,01 (м, 4H), 1,34 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 1,42 (д, *J*=6,3 Гц, 6H), 2,39 - 2,45 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 4,65 - 4,77 (м, 2H), 4,83 - 4,96 (м, 2H), 6,85 - 6,89 (м, 2H), 7,21 - 7,26 (м, 2H), 8,46 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 410,2.

[0592] Пример 19: (*S*)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метоксифенил)этил)ацетамид



[0593] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1,3-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метоксифенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (14 мг, 44%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,33 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 2,47 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 4,67 - 4,76 (м, 2H), 5,06 (квинт, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,74 - 6,80 (м, 2H), 7,27 - 7,35 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,55 (д, *J*=7,8 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 374,2.

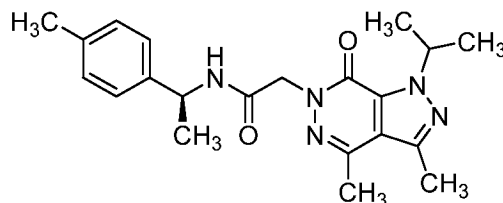
[0594] Пример 20: (*S*)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)-2-(1,3,4-триметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид



[0595] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1,3,4-триметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (9 мг, 45%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,33 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,45 (с, 3H),

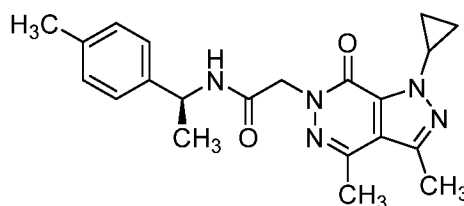
2,49 (с, 3H), 4,15 (с, 3H), 4,67 (с, 2H), 4,86 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,09 - 7,14 (м, 2H), 7,17 - 7,21 (м, 2H), 8,48 (д, $J=8,3$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 354,1.

[0596] Пример 21: (*S*)-2-(1-изопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



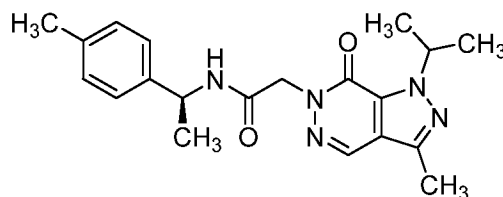
[0597] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11 с использованием 1-изопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16 мг, 73%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,33 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,41 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 2,25 (с, 3H), 2,43 - 2,45 (м, 3H), 2,52 (с, 3H), 4,68 (с, 2H), 4,86 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,50 - 5,58 (м, 1H), 7,11 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,48 (д, $J=8,3$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 382,1.

[0598] Пример 22: (*S*)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



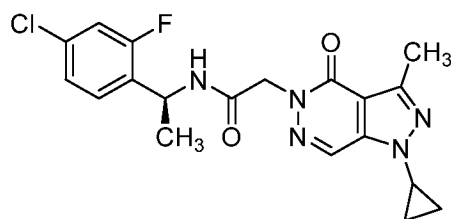
[0599] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-циклопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (17 мг, 74%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,00 - 1,06 (м, 2H), 1,12 - 1,18 (м, 2H), 1,33 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 4,56 (тт, $J=7,6$, 3,9 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,87 (квинт, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,09 - 7,14 (м, 2H), 7,19 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,48 (д, $J=8,3$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 380,1.

[0600] Пример 23: (*S*)-2-(1-изопропил-3-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



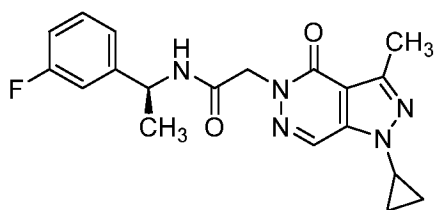
[0601] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-изопропил-3-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (15 мг, 69%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,33 (д, *J*=6,83 Гц, 3H), 1,43 (д, *J*=6,83 Гц, 6H), 2,25 (с, 3H), 2,44 - 2,45 (м, 3H), 4,74 (д, *J*=0,98 Гц, 2H), 4,87 (т, *J*=7,20 Гц, 1H), 5,49 (квинт, *J*=6,83 Гц, 1H), 7,08 - 7,13 (м, 2H), 7,16 - 7,21 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,51 (д, *J*=7,81 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 368,1.

[0602] Пример 24: (*S*)-*N*-(1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



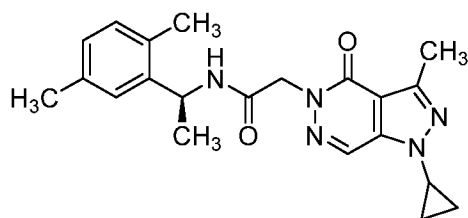
[0603] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (17 мг, 83%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,06 - 1,13 (м, 4H), 1,34 (д, *J*=7,08 Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,83 - 3,88 (м, 1H), 4,69 - 4,78 (м, 2H), 5,03 - 5,10 (м, 1H), 7,28 (дд, *J*=8,42, 2,07 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J*=10,25, 1,95 Гц, 1H), 7,40 - 7,45 (м, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,69 (д, *J*=7,57 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 404,0.

[0604] Пример 25: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(3-фторфенил)этил)ацетамид



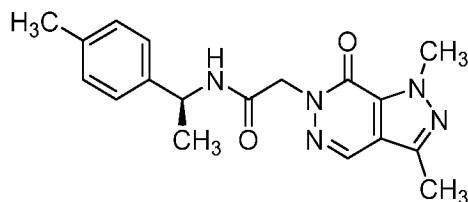
[0605] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(3-фторфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (18 мг, 85%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,07 - 1,13 (м, 4H), 1,35 (д, *J*=7,08 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,83 - 3,89 (м, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,92 (т, *J*=7,32 Гц, 1H), 7,01 - 7,06 (м, 1H), 7,12 - 7,17 (м, 2H), 7,35 (тд, *J*=8,05, 6,35 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,58 (д, *J*=7,81 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 370,0.

[0606] Пример 26: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2,5-диметилфенил)этил)ацетамид



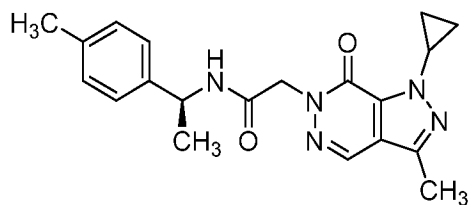
[0607] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2,5-диметилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (14 мг, 66%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,04 - 1,12 (м, 4H), 1,32 (д, *J*=6,83 Гц, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,85 (тт, *J*=7,20, 3,66 Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,82 (т, *J*=7,32 Гц, 1H), 6,98 - 7,02 (м, 1H), 7,04 - 7,09 (м, 2H), 8,44 - 8,50 (м, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 380,1.

[0608] Пример 27: (*S*)-2-(1,3-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



[0609] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1,3-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (12 мг, 60%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,33 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,42 - 2,45 (м, 3H), 4,17 (с, 3H), 4,73 (д, *J*=2,2 Гц, 2H), 4,86 (т, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,11 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,19 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,50 (д, *J*=8,1 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 340,0.

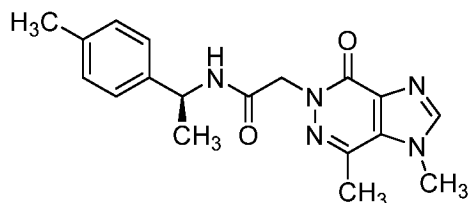
[0610] Пример 28: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



[0611] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (13 мг, 61%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,02 - 1,08 (м, 2H), 1,14 - 1,19 (м, 2H), 1,33 (д, *J*=7,08 Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 4,52 (тт, *J*=7,47, 3,87 Гц, 1H), 4,75

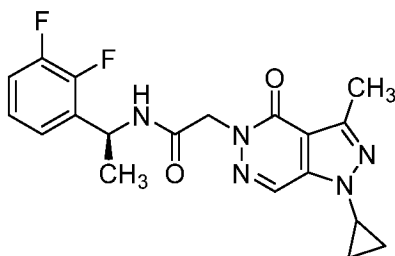
(д, $J=1,71$ Гц, 2H), 4,87 (т, $J=7,20$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,30$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=8,05$ Гц, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,51 (д, $J=7,81$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,1.

[0612] Пример 29: (*S*)-2-(1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



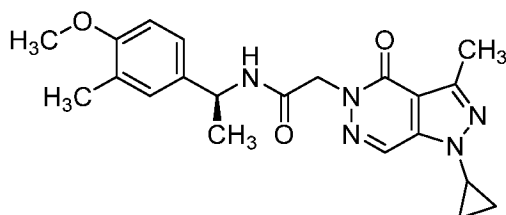
[0613] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (5 мг, 26%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,33 (д, $J=7,08$ Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 4,66 - 4,75 (м, 2H), 4,86 (т, $J=7,44$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,30$ Гц, 2H), 7,18 - 7,21 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,46 (д, $J=8,05$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 340,1.

[0614] Пример 30: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дифторфенил)этил)ацетамид



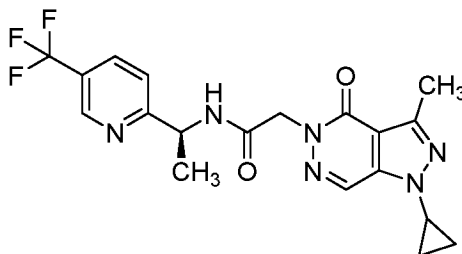
[0615] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2,3-дифторфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (16 мг, 74%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,06 - 1,13 (м, 4H), 1,37 (д, $J=7,08$ Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,85 (тт, $J=7,23$, 3,75 Гц, 1H), 4,69 - 4,79 (м, 2H), 5,12 (т, $J=7,08$ Гц, 1H), 7,16 - 7,24 (м, 2H), 7,26 - 7,34 (м, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,72 (д, $J=7,57$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 388,0.

[0616] Пример 31: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метокси-3-метилфенил)этил)ацетамид



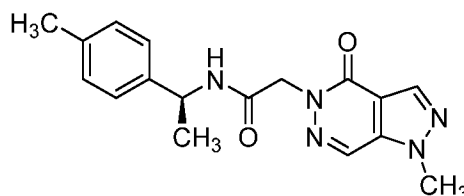
[0617] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метокси-3-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (12 мг, 57%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 396,0.

[0618] Пример 32: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид



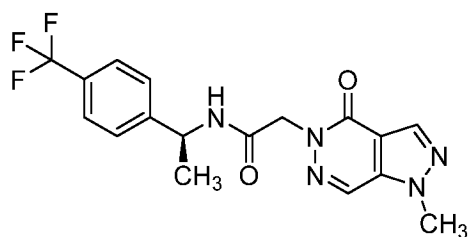
[0619] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 11, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (12 мг, 28%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,07 - 1,13 (м, 4H), 1,41 (д, $J=7,08$ Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,82 - 3,88 (м, 1H), 4,73 - 4,82 (м, 2H), 5,00 (т, $J=7,44$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,30$ Гц, 1H), 8,19 (дд, $J=8,30$, 2,44 Гц, 1H), 8,49 (д, $J=0,73$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J=7,32$ Гц, 1H), 8,88 - 8,91 (м, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 421,0.

[0620] Пример 33: (*S*)-2-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



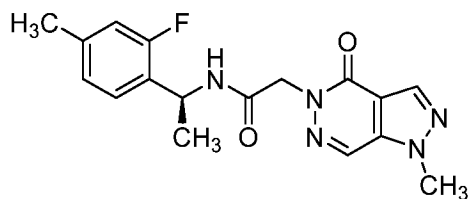
[0621] К раствору (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида (23,88 мг, 0,093 ммоль) в DMF (466 мкл) добавляли 1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он (14 мг, 0,093 ммоль) и K_2CO_3 (25,8 мг, 0,186 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов, а затем разбавляли DMF, фильтровали через гидрофильный фильтр из PTFE (0,45 мкм, Millipore® Millex-LCR) и очищали методом HPLC (метод В). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали на роторном испарителе при 45°C и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (9,2 мг, 30%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,35 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 4,11 (с, 3H), 4,71 - 4,81 (м, 2H), 4,88 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,19 - 7,23 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,50 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 326,3.

[0622] Пример 34: (*S*)-2-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



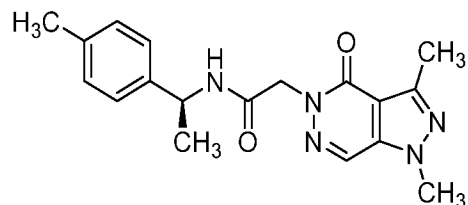
[0623] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 33, с использованием 1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (13 мг, 37%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,39 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 4,11 (с, 3H), 4,75 - 4,85 (м, 2H), 4,98 (квинт, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,55 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,69 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 8,22 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,69 (д, *J*=7,8 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 380,1.

[0624] Пример 35: (*S*)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



[0625] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 33, с использованием 1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (12 мг, 37%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,34 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 4,10 (с, 3H), 4,73 - 4,83 (м, 2H), 5,09 (квинт, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,94 - 7,03 (м, 2H), 7,29 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,22 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,57 - 8,63 (м, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 344,2.

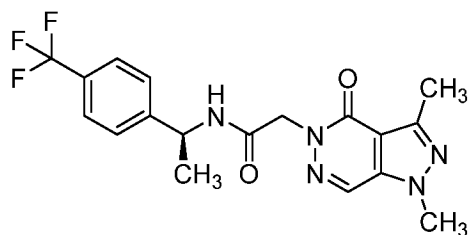
[0626] Пример 36: (*S*)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



[0627] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 33, с использованием 1,3-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (11 мг, 47%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,35 (д, *J*=7,3 Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,48 (с,

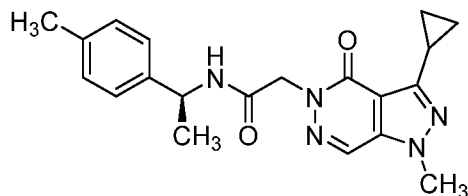
3H), 4,00 (с, 3H), 4,67 - 4,77 (м, 2H), 4,88 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,10 - 7,16 (м, 2H), 7,21 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 8,46 - 8,51 (м, 2H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 340,2.

[0628] Пример 37: (*S*)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



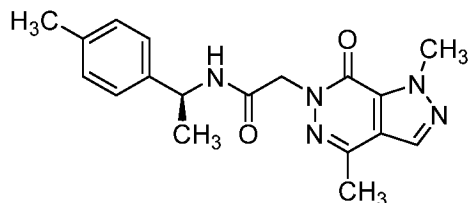
[0629] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 33, с использованием 1,3-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (9 мг, 36%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,39 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,48 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 4,70 - 4,82 (м, 2H), 4,98 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,52 - 7,59 (м, 2H), 7,70 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,47 - 8,51 (м, 1H), 8,68 (д, $J=7,3$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 394,2.

[0630] Пример 38: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



[0631] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 33, с использованием 3-циклопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (8 мг, 37%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,2.

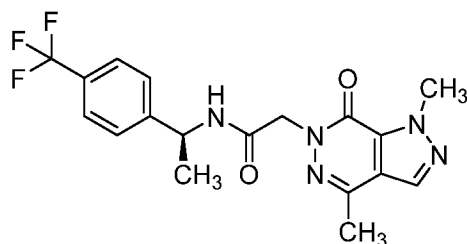
[0632] Пример 39: (*S*)-2-(1,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



[0633] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 33, с использованием 1,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (7 мг, 44%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,35 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,26 - 2,29 (м, 3H), 2,42 -

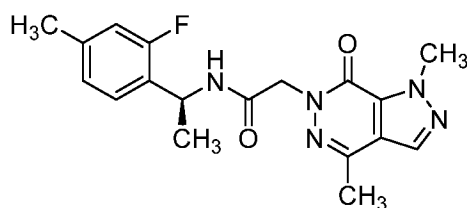
2,44 (м, 3H), 4,26 (с, 3H), 4,63 - 4,77 (м, 2H), 4,88 (квint, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,18 - 7,25 (м, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,49 (д, $J=7,8$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 340,1.

[0634] Пример 40: (*S*)-2-(1,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



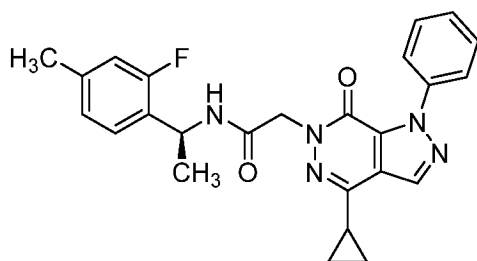
[0635] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 33, с использованием 1,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (8 мг, 39%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 1,40 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,43 (с, 3H), 4,26 (с, 3H), 4,75 (с, 2H), 4,99 (квint, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,70 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,65 - 8,70 (м, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 394,1.

[0636] Пример 41: (*S*)-2-(1,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



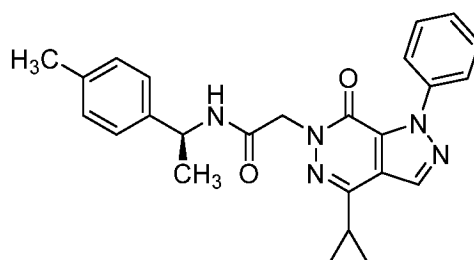
[0637] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 33, с использованием 1,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (6 мг, 37%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 1,35 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,41 - 2,43 (м, 3H), 4,26 (с, 3H), 4,72 (с, 2H), 5,09 (квint, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,94 - 7,02 (м, 2H), 7,29 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,14 - 8,17 (м, 1H), 8,57 - 8,62 (м, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 358,1.

[0638] Пример 42: (*S*)-2-(4-циклопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



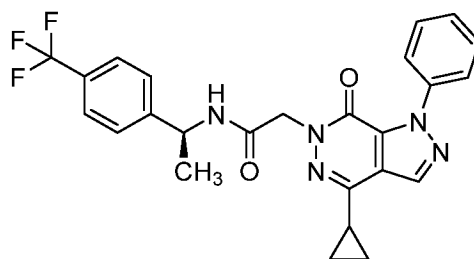
[0639] К раствору (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида (32,6 мг, 0,119 ммоль) в DMF (0,6 мл) добавляли 4-циклопропил-1-фенил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он (30 мг, 0,119 ммоль) и K₂CO₃ (32,9 мг, 0,238 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 28-45°C в течение 18 часов, а затем разбавляли DMF, фильтровали через гидрофильный фильтр из PTFE (0,45 мкм, Millipore® Millex-LCR) и очищали методом HPLC (метод А). Содержащую продукт фракцию концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (24,7 мг, 47%). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,02-1,09 (м, 2H), 1,09-1,17 (м, 2H), 1,45 (д, *J*=6,83 Гц, 3H), 2,13-2,21-(м, 1H), 2,31 (с, 3H), 4,70-4,90 (м, 2H), 5,16-5,25 (м, 1H), 6,42-6,49 (м, 1H), 6,78-6,85 (м, 1H), 6,85-6,89 (м, 1H), 7,08-7,14 (м, 1H), 7,44-7,54 (м, 3H), 7,67-7,71 (м, 2H), 8,19 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 446,2.

[0640] Пример 43: (*S*)-2-(4-циклопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



[0641] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 4-циклопропил-1-фенил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (24,8 мг, 49%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 428,3.

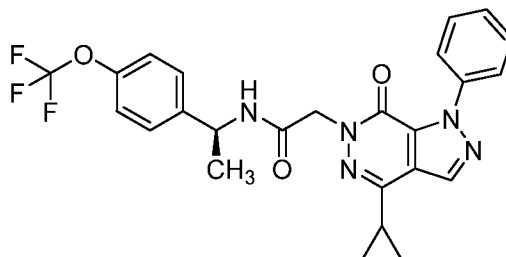
[0642] Пример 44: (*S*)-2-(4-циклопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



[0643] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 4-циклопропил-1-фенил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (16,8 мг, 29%). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,05 - 1,16 (м, 4H), 1,47 (д, *J*=7,32 Гц, 3H), 2,13 - 2,21 (м, 1H), 4,77 - 4,91 (м, 2H), 5,11 - 5,19 (м, 1H), 6,29 - 6,38

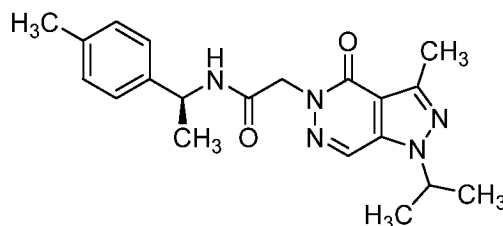
(м, 1H), 7,36 - 7,40 (м, 2H), 7,46 - 7,57 (м, 5H), 7,66 - 7,70 (м, 2H), 8,20 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 482,3.

[0644] Пример 45: (*S*)-2-(4-циклопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



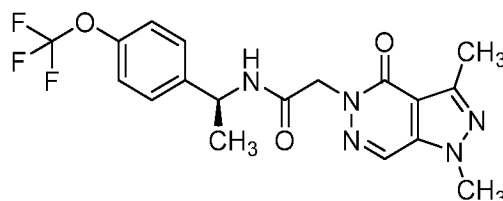
[0645] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 4-циклопропил-1-фенил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (21,7 мг, 37%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 498,2.

[0646] Пример 46: (*S*)-2-(1-изопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



[0647] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-изопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (17,3 мг, 60%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,48 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 1,59 (д, $J=6,83$ Гц, 6H), 2,32 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 4,63 - 4,72 (м, 1H), 4,81 - 4,89 (м, 2H), 5,11 (квинт, $J=7,20$ Гц, 1H), 6,35 (ушир. с, 1H), 7,08 - 7,15 (м, 2H), 7,15 - 7,21 (м, 2H), 8,11 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 368,2.

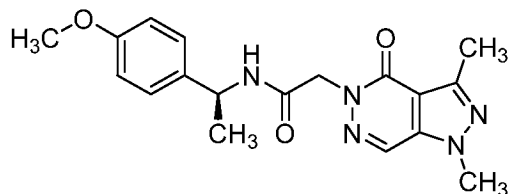
[0648] Пример 47: (*S*)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



[0649] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1,3-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-

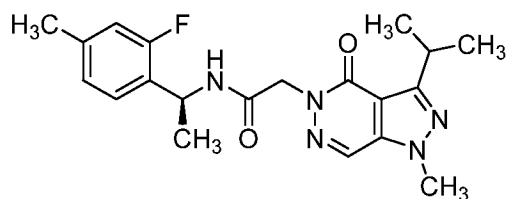
бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (18,2 мг, 38%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,49 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 2,56 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 4,86 - 4,89 (м, 2H), 5,02 - 5,10 (м, 1H), 7,23 (д, $J=8,30$ Гц, 2H), 7,41 - 7,48 (м, 2H), 8,33 - 8,37 (м, 1H), 8,68 (д, $J=7,32$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410,1.

[0650] Пример 48: (*S*)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид



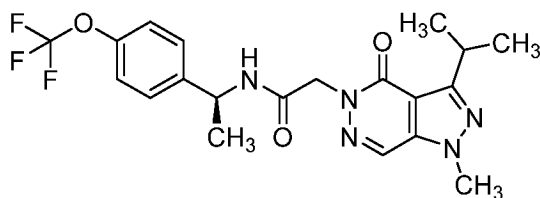
[0651] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1,3-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (12,2 мг, 43%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356,2.

[0652] Пример 49: (*S*)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(3-изопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



[0653] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 3-изопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (19,5 мг, 50%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,2.

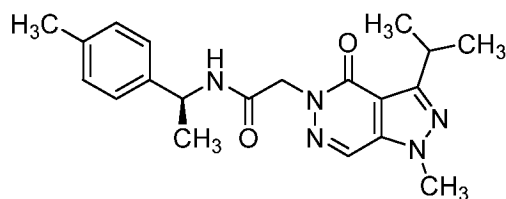
[0654] Пример 50: (*S*)-2-(3-изопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



[0655] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 3-изопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (25,5 мг, 59%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,31 - 1,40 (м, 6H), 1,47 - 1,52 (м, 3H), 3,43 - 3,56 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 4,88 (д, $J=2,44$ Гц, 2H), 5,01 - 5,11 (м, 1H), 7,18 -

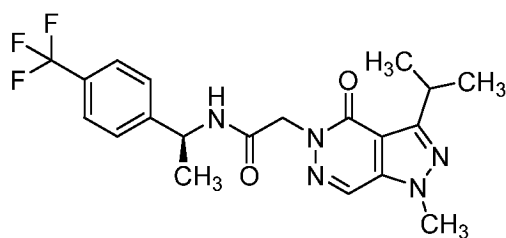
7,26 (м, 2H), 7,41 - 7,48 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,67 (д, $J=7,32$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 438,2.

[0656] Пример 51: (*S*)-2-(3-изопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



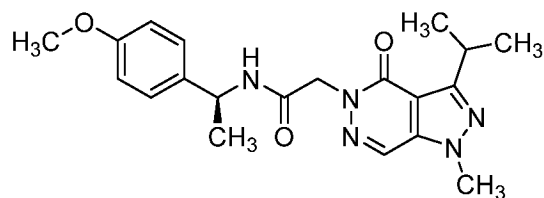
[0657] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 3-изопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (17,9 мг, 48%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 368,2.

[0658] Пример 52: (*S*)-2-(3-изопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



[0659] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 3-изопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (24,1 мг, 58%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 422,2.

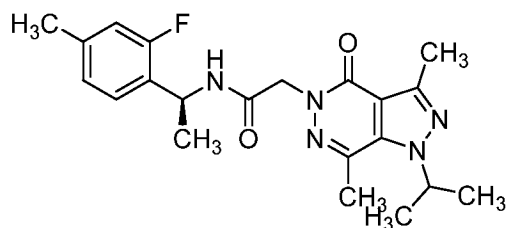
[0660] Пример 53: (*S*)-2-(3-изопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид



[0661] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 3-изопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (14,2 мг, 37%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,33 - 1,39 (м, 6H), 1,45 - 1,50 (м, 3H), 3,45 - 3,56 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 4,83 - 4,89 (м, 2H), 4,97 - 5,06 (м, 1H), 6,82 -

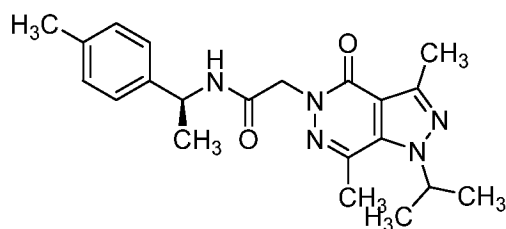
6,91 (м, 2H), 7,22 - 7,31 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,51 (д, $J=7,81$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,2.

[0662] Пример 54: (*S*)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-изопропил-3,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



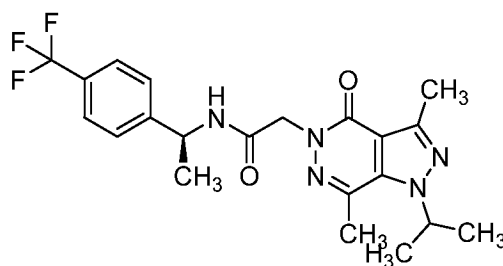
[0663] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-изопропил-3,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (26,6 мг, 71%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,46 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 1,55 (д, $J=6,35$ Гц, 6H), 2,31 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,65 (д, $J=1,46$ Гц, 3H), 4,76 - 4,89 (м, 2H), 5,04 - 5,13 (м, 1H), 5,19 - 5,26 (м, 1H), 6,87 (д, $J=11,72$ Гц, 1H), 6,93 - 7,00 (м, 1H), 7,23 - 7,30 (м, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 400,2.

[0664] Пример 55: (*S*)-2-(1-изопропил-3,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



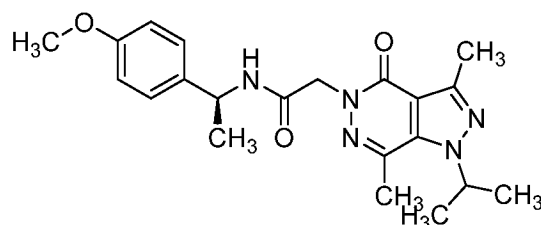
[0665] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-изопропил-3,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (0,8 мг, 2%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,46 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 1,55 (д, $J=6,35$ Гц, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 4,81 (д, $J=9,76$ Гц, 2H), 4,98 - 5,04 (м, 1H), 5,06 - 5,13 (м, 1H), 7,13 (д, $J=7,81$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,30$ Гц, 2H), 8,52 (д, $J=6,83$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 382,2.

[0666] Пример 56: (*S*)-2-(1-изопропил-3,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



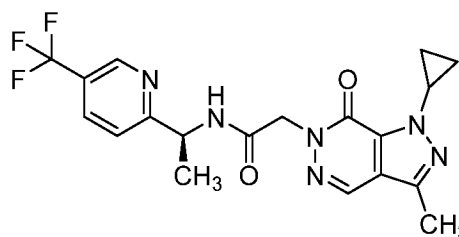
[0667] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-изопропил-3,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (20,2 мг, 50%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 436,2.

[0668] Пример 57: (*S*)-2-(1-изопропил-3,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид



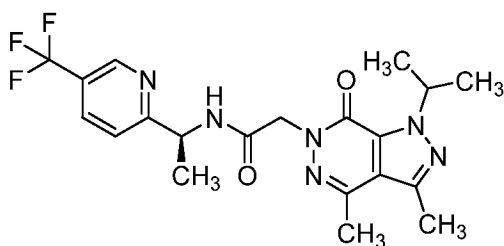
[0669] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-изопропил-3,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (2,1 мг, 6%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 398,2.

[0670] Пример 58: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид



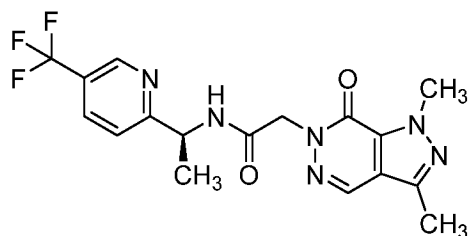
[0671] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (9,5 мг, 35%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 421,1.

[0672] Пример 59: (*S*)-2-(1-изопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид



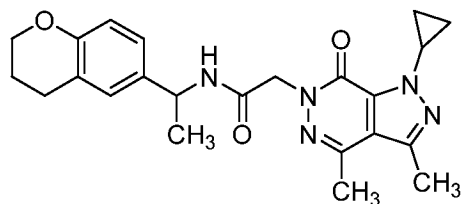
[0673] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-изопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (2,5 мг, 9%). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,48 - 1,55 (м, 9H), 2,55 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 4,82 - 4,94 (м, 2H), 5,21 - 5,31 (м, 1H), 5,61 - 5,72 (м, 1H), 7,34 - 7,41 (м, 1H), 7,42 - 7,48 (м, 1H), 7,92 - 7,97 (м, 1H), 8,73 - 8,78 (м, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 437,1.

[0674] Пример 60: (*S*)-2-(1,3-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид



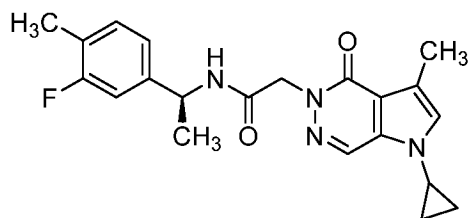
[0675] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1,3-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (4,0 мг, 16%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 395,1.

[0676] Пример 61: *N*-(1-(хроман-6-ил)этил)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид



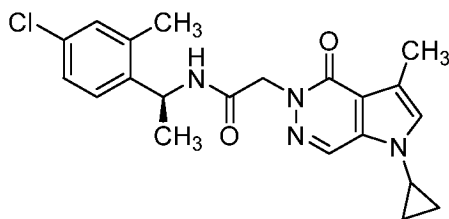
[0677] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-циклопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и 2-бром-*N*-(1-(хроман-6-ил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (0,8 мг, 3%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 422,2.

[0678] Пример 62: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



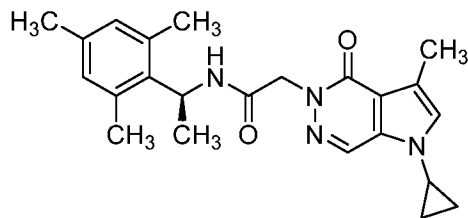
[0679] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (18,8 мг, 62%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,02 - 1,17 (м, 4H), 1,45 (д, *J*=7,03 Гц, 3H), 2,23 (д, *J*=1,76 Гц, 3H), 2,46 (д, *J*=0,88 Гц, 3H), 3,39 (тт, *J*=7,12, 3,67 Гц, 1H), 4,85 (д, *J*=14,68 Гц, 1H), 4,95 (д, *J*=14,81 Гц, 1H), 5,09 (т, *J*=7,28 Гц, 1H), 6,64 - 6,75 (м, 1H), 6,88 (д, *J*=0,88 Гц, 1H), 6,91 (дд, *J*=10,85, 1,57 Гц, 1H), 6,97 (дд, *J*=7,84, 1,69 Гц, 1H), 7,10 (т, *J*=7,91 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 383,2.

[0680] Пример 63: (*S*)-*N*-(1-(4-хлор-2-метилфенил)этил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



[0681] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-хлор-2-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (22,7 мг, 72%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 399,1.

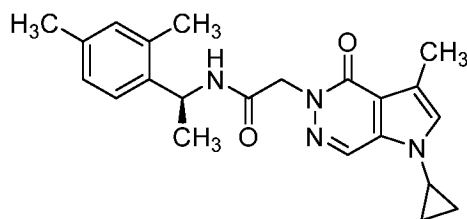
[0682] Пример 64: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-мезитилэтил)ацетамид



[0683] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-мезитилэтил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (20,2 мг, 65%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 0,98 - 1,07 (м, 2H), 1,07 - 1,16 (м, 2H), 1,46 (д, *J*=7,28 Гц, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,36 (с, 6H), 2,44 (с, 3H), 3,38 (тт, *J*=7,11, 3,62 Гц, 1H), 4,80 -

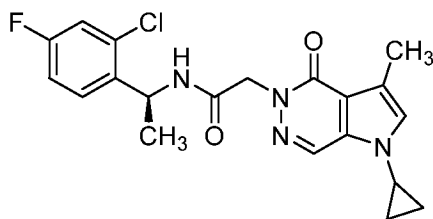
4,94 (м, 2H), 5,51 (т, $J=7,28$ Гц, 1H), 6,77 (с, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,96 (ушир. д, $J=6,65$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 393,2.

[0684] Пример 65: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2,4-диметилфенил)этил)ацетамид



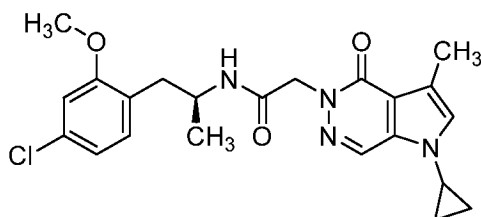
[0685] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2,4-диметилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (19,9 мг, 66%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 379,2.

[0686] Пример 66: (*S*)-*N*-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



[0687] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-4-он и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (17,7 мг, 55%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,02 - 1,10 (м, 2H), 1,10 - 1,18 (м, 2H), 1,45 (д, $J=6,90$ Гц, 3H), 2,46 (д, $J=1,00$ Гц, 3H), 3,40 (тт, $J=7,12, 3,67$ Гц, 1H), 4,84 - 4,96 (м, 2H), 5,34 (т, $J=7,15$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=1,00$ Гц, 1H), 6,92 (дд, $J=8,28, 2,64$ Гц, 1H), 6,98 (ушир. д, $J=6,78$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=8,47, 2,57$ Гц, 1H), 7,27 - 7,32 (м, 1H), 8,22 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 403,1.

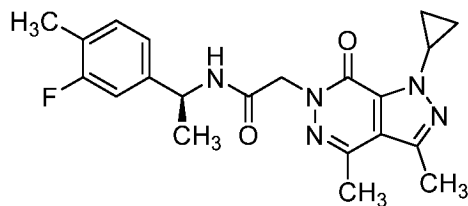
[0688] Пример 67: (*S*)-*N*-(1-(4-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



[0689] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-4-она и

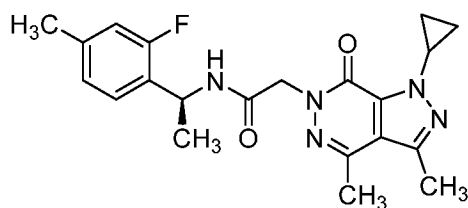
(*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (20,7 мг, 61%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 429,1.

[0690] Пример 68: (*S*)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



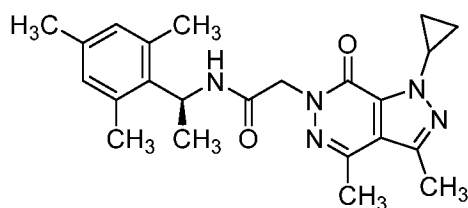
[0691] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-циклопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (10,4 мг, 36%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 398,2.

[0692] Пример 69: (*S*)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



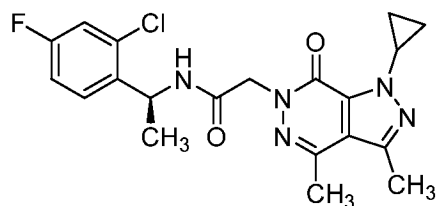
[0693] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-циклопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (10,1 мг, 35%). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,05 - 1,19 (м, 2H), 1,30 - 1,41 (м, 2H), 1,48 (д, $J=6,90$ Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 4,57 (тт, $J=7,59$, 3,89 Гц, 1H), 4,85 (кв, $J=15,18$ Гц, 2H), 5,21 - 5,30 (м, 1H), 6,61 (ушир. д, $J=8,28$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=11,92$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=7,65$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J=7,84$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 398,2.

[0694] Пример 70: (*S*)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-мезитилэтил)ацетамид



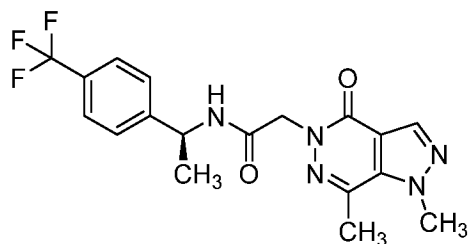
[0695] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-циклопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-мезитилэтил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (12,3 мг, 41%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 408,2.

[0696] Пример 71: (*S*)-*N*-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид



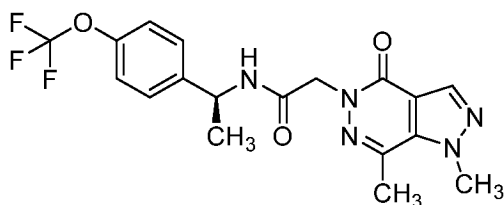
[0697] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 42, с использованием 1-циклопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (14,3 мг, 47%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. Д. 1,08 – 1,17 (м, 2H), 1,28 – 1,41 (м, 2H), 1,49 (д, *J*=7,03 Гц, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 4,58 (тт, *J*=7,58, 3,84 Гц, 1H), 4,86 (кв, *J*=15,06 Гц, 2H), 5,36 (квинт, *J*=7,06 Гц, 1H), 6,62 (ушир. Д, *J*=6,90 Гц, 1H), 6,95 (тд, *J*=8,28, 2,64 Гц, 1H), 7,09 (дд, *J*=8,41, 2,64 Гц, 1H), 7,31 (дд, *J*=8,72, 6,09 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 418,1.

[0698] Пример 72: (*S*)-2-(1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



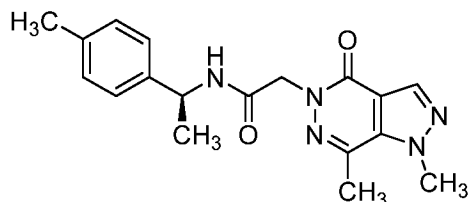
[0699] Во флакон емкостью 4 мл, оснащенный перемешивающим элементом, загружали K₂CO₃ (33 мг, 0,24 ммоль) и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-ацетамид (45 мг, 0,15 ммоль). Добавляли раствор 1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (20 мг, 0,12 ммоль) в DMF (0,5 мл), и закрывали флакон крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 18 ч, а затем фильтровали через 0,45 мкм фритту и очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения (7,4 мг, 15%). ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃CN) δ м. д. 1,52 (д, *J*=6,83 Гц, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,28 (с, 3H), 4,89 (д, *J*=3,42 Гц, 2H), 5,07 - 5,14 (м, 1H), 7,53- 7,59 (м, 2H), 7,64 (д, *J*=8,30 Гц, 2H), 8,14 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 394,1.

[0700] Пример 73: (*S*)-2-(1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



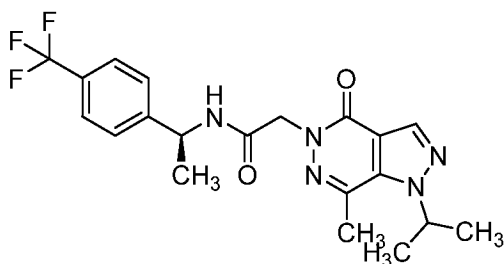
[0701] Указанное в заголовке соединение (13,4 мг, 27%) получали по аналогии с Примером 72 с использованием 1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,50 (д, *J*=6,83 Гц, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,28 (с, 3H), 4,87 (д, *J*=3,91 Гц, 2H), 5,04 - 5,11 (м, 1H), 7,24 (дд, *J*=8,79, 0,98 Гц, 2H), 7,44 - 7,49 (м, 2H), 8,14 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 410,1.

[0702] Пример 74: (*S*)-2-(1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



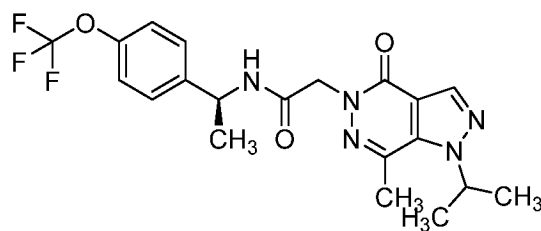
[0703] Указанное в заголовке соединение (6,9 мг, 17%) получали по аналогии с Примером 72 с использованием 1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 340,1.

[0704] Пример 75: (*S*)-2-(1-изопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



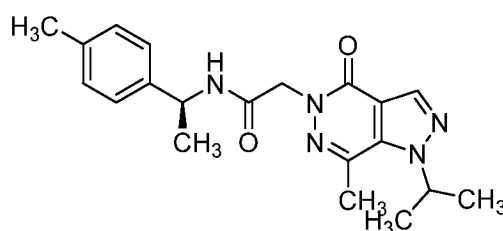
[0705] Указанное в заголовке соединение (7,7 мг, 18%) получали по аналогии с Примером 72 с использованием 1-изопропил-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 422,1.

[0706] Пример 76: (*S*)-2-(1-изопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



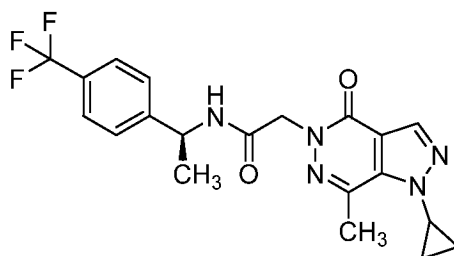
[0707] Указанное в заголовке соединение (4,2 мг, 9,2%) получали по аналогии с Примером 72 с использованием 1-изопропил-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 438,2.

[0708] Пример 77: (*S*)-2-(1-изопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*n*-пропилил)этил)ацетамид



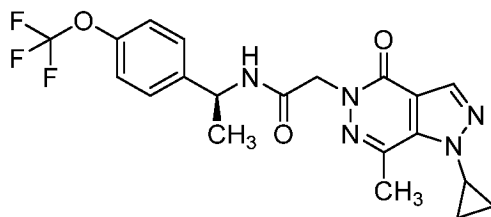
[0709] Указанное в заголовке соединение (9,6 мг, 25%) получали по аналогии с Примером 72 с использованием 1-изопропил-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*n*-пропилил)этил)ацетамида. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,47 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 1,60 (д, $J=6,83$ Гц, 6H), 2,31 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,86 - 4,88 (м, 2H), 4,99- 5,05 (м, 1H), 5,15 - 5,24 (м, 1H), 7,14 (д, $J=8,30$ Гц, 2H), 7,22 - 7,25 (м, 2H), 8,18 - 8,22 (м, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 368,2.

[0710] Пример 78: (*S*)-2-(1-циклопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



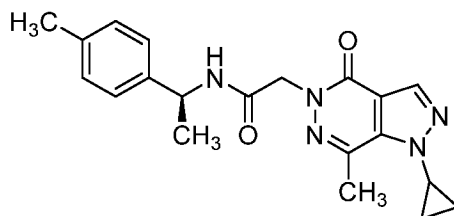
[0711] Указанное в заголовке соединение (4,9 мг, 11%) получали по аналогии с Примером 72 с использованием 1-циклопропил-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,24 (д, $J=4,80$ Гц, 2H), 1,38 (с, 2H), 1,51 (д, $J=7,07$ Гц, 3H), 2,82 (с, 3H), 3,96 - 4,04 (м, 1H), 4,88 (д, $J=2,53$ Гц, 2H), 5,06 - 5,15 (м, 1H), 7,52 - 7,57 (м, 2H), 7,62 (с, 2H), 8,08 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420,4.

[0712] Пример 79: (*S*)-2-(1-циклопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



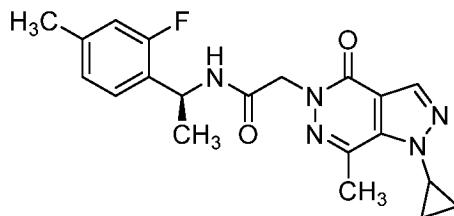
[0713] Указанное в заголовке соединение (2,9 мг, 6,3%) получали по аналогии с Примером 72 с использованием 1-циклопропил-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 436,4.

[0714] Пример 80: (*S*)-2-(1-циклопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



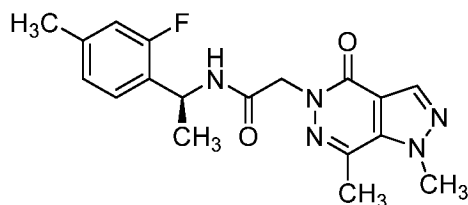
[0715] Указанное в заголовке соединение (2,5 мг, 6,5%) получали по аналогии с Примером 72 с использованием 1-циклопропил-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,20 - 1,27 (м, 2H), 1,36 - 1,40 (м, 2H), 1,46 (д, $J=7,07$ Гц, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 3,97 - 4,04 (м, 1H), 4,98 - 5,05 (м, 1H), 7,13 (д, $J=7,83$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 8,08 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,4.

[0716] Пример 81: (*S*)-2-(1-циклопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



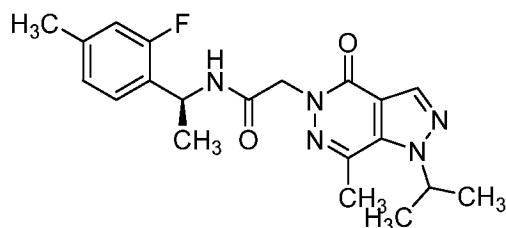
[0717] Указанное в заголовке соединение (3,9 мг, 9,4%) получали по аналогии с Примером 72 с использованием 1-циклопропил-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,4.

[0718] Пример 82: (*S*)-2-(1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



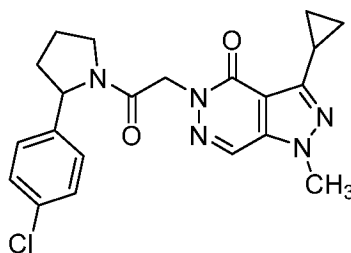
[0719] Во флакон емкостью 4 мл, оснащенный перемешивающим элементом, загружали K_2CO_3 (34 мг, 0,24 ммоль) и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-ацетамид (40 мг, 0,15 ммоль). Добавляли раствор 1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (20 мг, 0,12 ммоль) в NMP (0,5 мл), и закрывали флакон крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов, а затем фильтровали через 0,45 мкм фритту и очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,22 мг, 7,4%). 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ м. д. 1,43 - 1,45 (м, 3H), 2,17 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 4,23 (с, 3H), 4,75 (с, 2H), 5,16 - 5,23 (м, 1H), 6,91 (д, $J=11,72$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=7,81$ Гц, 2H), 7,25 (т, $J=8,05$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 358,1.

[0720] Пример 83: (*S*)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-изопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



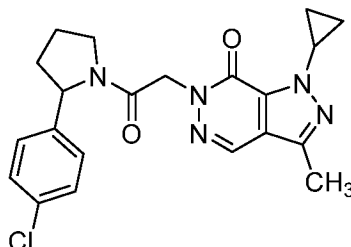
[0721] Указанное в заголовке соединение (10,5 мг, 26%) получали по аналогии с Примером 82 с использованием 1-изопропил-7-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида. 1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 1,46 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 1,63 (д, $J=6,83$ Гц, 6H), 2,31 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 4,84 (д, $J=2,93$ Гц, 2H), 5,00 - 5,09 (м, 1H), 5,18 - 5,27 (м, 1H), 6,73 - 6,79 (м, 1H), 6,80 - 6,84 (м, 1H), 6,86 - 6,90 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 8,26 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 386,1.

[0722] Пример 84: 5-(2-(2-(4-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-3-циклопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он



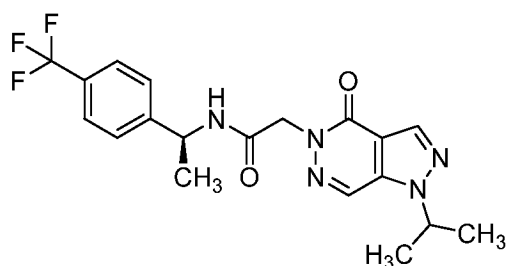
[0723] Указанное в заголовке соединение (9,4 мг, 28%) получали по аналогии с Примером 82 с использованием 3-циклопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и 2-бром-1-(2-(4-хлорфенил)пирролидин-1-ил)этан-1-она. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 412,1.

[0724] Пример 85: 6-(2-(2-(4-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1-циклопропил-3-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он



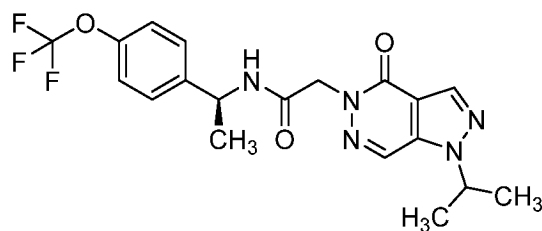
[0725] Указанное в заголовке соединение (10 мг, 30%) получали по аналогии с Примером 82 с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и 2-бром-1-(2-(4-хлорфенил)пирролидин-1-ил)этан-1-она. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 412,1.

[0726] Пример 86: (*S*)-2-(1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



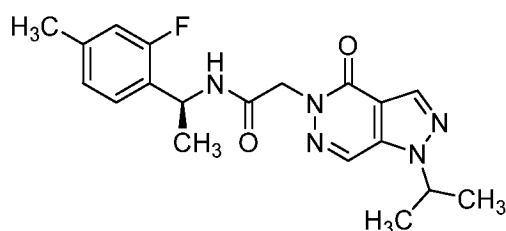
[0727] Во флакон емкостью 4 мл, оснащенный перемешивающим элементом, загружали Cs_2CO_3 (73 мг, 0,22 ммоль) и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-ацетамид (42 мг, 0,14 ммоль). Добавляли раствор 1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (20 мг, 0,11 ммоль) в DMF (0,5 мл), и закрывали флакон крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов, а затем фильтровали через 0,45 мкм фритту и очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 68%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,52 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 1,58 (д, $J=6,83$ Гц, 6H), 4,94 (д, $J=4,88$ Гц, 2H), 5,01 (с, 1H), 5,07 - 5,15(м, 1H), 7,53 - 7,58 (м, 2H), 7,63 (д, $J=8,30$ Гц, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,53 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 408,1.

[0728] Пример 87: (*S*)-2-(1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



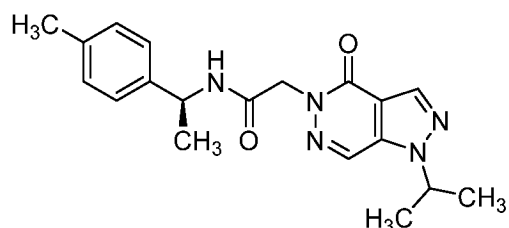
[0729] Указанное в заголовке соединение (23 мг, 48%) получали по аналогии с Примером 86 с использованием 1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 424,1.

[0730] Пример 88: (*S*)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



[0731] Указанное в заголовке соединение (30 мг, 73%) получали по аналогии с Примером 86 с использованием 1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,44 - 1,48 (м, 3H), 1,58 (д, $J=6,35$ Гц, 6H), 2,32 (с, 3H), 4,88 - 4,97 (м, 2H), 4,97 - 5,04 (м, 1H), 5,20 - 5,27 (м, 1H), 6,85 - 6,90 (м, 1H), 6,97 (д, $J=7,81$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=8,05$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,52 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 372,2.

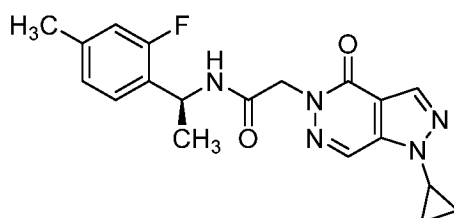
[0732] Пример 89: (*S*)-2-(1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



[0733] Раствор 1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (0,500 г, 2,81 ммоль) и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида (0,719 г, 2,81 ммоль) в DMA (15 мл) охлаждали на бане со льдом. К охлажденному раствору одной порцией добавляли Cs_2CO_3 (1,371 г, 4,21 ммоль), и оставляли баню со льдом нагреваться до к. т. Смесь перемешивали в течение ночи, а затем медленно по каплям добавляли воду со льдом (60 мл). Смесь энергично перемешивали на бане со льдом в течение 1 часа, фильтровали, промывали водой и перекристаллизовывали из EtOAc с получением указанного в

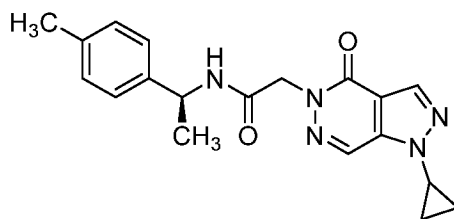
заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,493 г, 50%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 8,65 (д, $J=0,75$ Гц, 1H), 8,50 (д, $J=7,91$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,17 - 7,25 (м, 2H), 7,09 - 7,16 (м, 2H), 5,05 (септ, $J=6,67$ Гц, 1H), 4,88 (квинт, $J=7,22$ Гц, 1H), 4,70 - 4,82 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,49 (д, $J=6,65$ Гц, 6H), 1,35 (д, $J=6,90$ Гц, 3H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354,4.

[0734] Пример 90: (*S*)-2-(1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



[0735] К раствору (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида (15 мг, 0,054 ммоль) в DMF (0,6 мл) добавляли 1-циклопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он (8 мг, 0,045 ммоль) и K_2CO_3 (16 мг, 0,114 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 28-45°C в течение 18 часов, а затем разбавляли DMF, фильтровали через гидрофильный фильтр из PTFE (0,45 мкм, Millipore® Millex-LCR) и очищали методом HPLC (метод В). Содержащую продукт фракцию концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (9,6 мг, 57%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,21 - 1,27 (м, 2H), 1,28 - 1,33 (м, 2H), 1,47 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,65 - 3,72 (м, 1H), 4,89 (с, 2H), 5,18 - 5,27 (м, 1H), 6,49 - 6,57 (м, 1H), 6,80 - 6,86 (м, 1H), 6,86 - 6,90 (м, 1H), 7,10 - 7,16 (м, 1H), 8,17 (д, $J=0,98$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=0,98$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370,1.

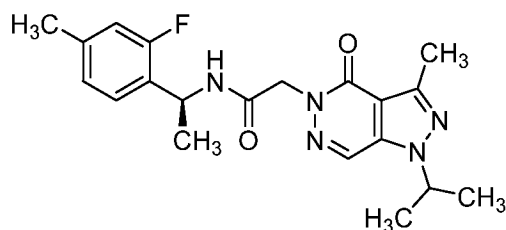
[0736] Пример 91: (*S*)-2-(1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



[0737] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 1-циклопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (33,4 мг, 84%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,21 - 1,27 (м, 2H), 1,27 - 1,32 (м, 2H), 1,48 (д, $J=7,32$ Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 3,65 - 3,72 (м, 1H), 4,88 (с, 2H), 5,07 - 5,14 (м, 1H), 6,26 - 6,33

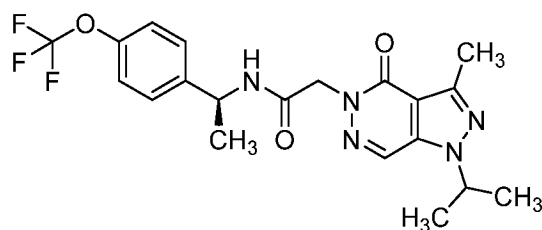
(м, 1H), 7,10 - 7,15 (м, 2H), 7,17 - 7,21 (м, 2H), 8,15 - 8,17 (м, 1H), 8,31 - 8,34 (м, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 352,2.

[0738] Пример 92: (*S*)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-изопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



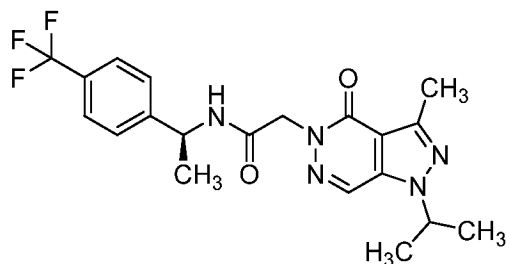
[0739] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 1-изопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (18,5 мг, 62%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,47 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 1,60 (д, $J=6,83$ Гц, 6H), 2,31 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 4,64 - 4,75 (м, 1H), 4,85 (д, $J=1,46$ Гц, 2H), 5,19 - 5,28 (м, 1H), 6,48 - 6,58 (м, 1H), 6,79 - 6,85 (м, 1H), 6,85 - 6,91 (м, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 8,11 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 386,2.

[0740] Пример 93: (*S*)-2-(1-изопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



[0741] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 1-изопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (23,3 мг, 68%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 438,1.

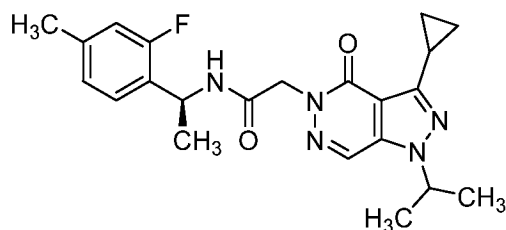
[0742] Пример 94: (*S*)-2-(1-изопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



[0743] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 1-изопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и

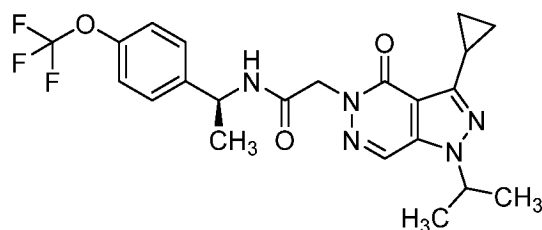
(*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (21,3 мг, 65%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 422,1.

[0744] Пример 95: (S)-2-(3-циклопропил-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



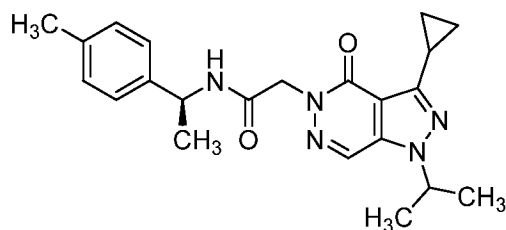
[0745] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 3-циклопропил-1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (12,2 мг, 43%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 412,2.

[0746] Пример 96: (S)-2-(3-циклопропил-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



[0747] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 3-циклопропил-1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (15,6 мг, 49%). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,02 - 1,08 (м, 2H), 1,09 - 1,16 (м, 2H), 1,48 (д, *J*=6,83 Гц, 3H), 1,55 (д, *J*=6,83 Гц, 6H), 2,51 - 2,60 (м, 1H), 4,67 (т, *J*=6,83 Гц, 1H), 4,81 - 4,92 (м, 2H), 5,13 (квинт, *J*=7,08 Гц, 1H), 6,49 - 6,57 (м, 1H), 7,15 (д, *J*=8,30 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=8,79 Гц, 2H), 8,10 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 464,2.

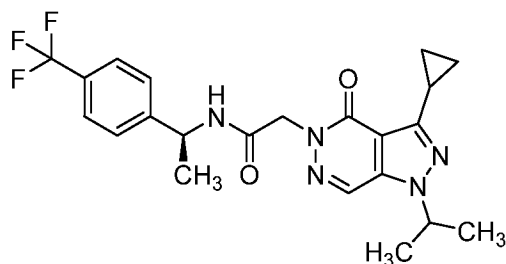
[0748] Пример 97: (S)-2-(3-циклопропил-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



[0749] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 3-циклопропил-1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-

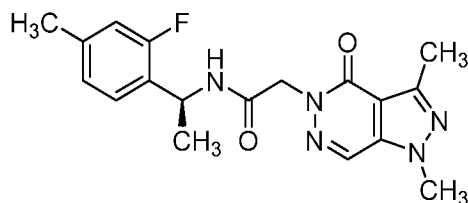
4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (3,6 мг, 13%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 394,2.

[0750] Пример 98: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



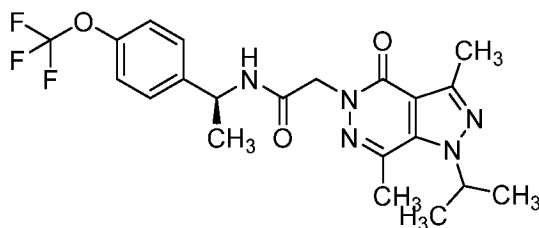
[0751] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 3-циклопропил-1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (9,2 мг, 30%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,02 - 1,09 (м, 2H), 1,10 - 1,16 (м, 2H), 1,50 (д, $J=7,32$ Гц, 3H), 1,56 (д, $J=6,83$ Гц, 6H), 2,56 (тт, $J=8,36$, 5,31 Гц, 1H), 4,67 (септ, $J=6,67$ Гц, 1H), 4,82 - 4,93 (м, 2H), 5,16 (квинт, $J=7,08$ Гц, 1H), 6,58 - 6,66 (м, 1H), 7,41 (д, $J=7,81$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=7,81$ Гц, 2H), 8,10 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 448,2.

[0752] Пример 99: (*S*)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



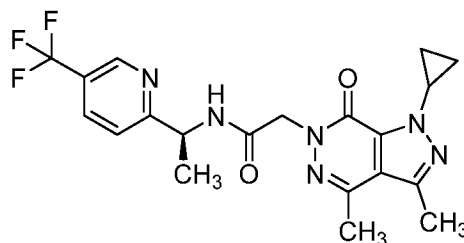
[0753] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 1,3-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (5,5 мг, 17%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 358,2.

[0754] Пример 100: (*S*)-2-(1-изопропил-3,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметоксифенил)этил)ацетамид



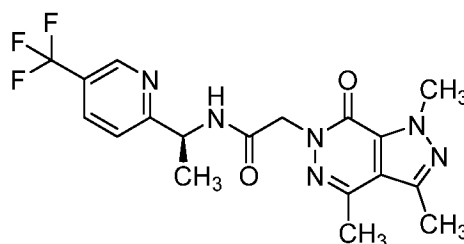
[0755] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 1-изопропил-3,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (4,7 мг, 14%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 452,2.

[0756] Пример 101: (*S*)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид



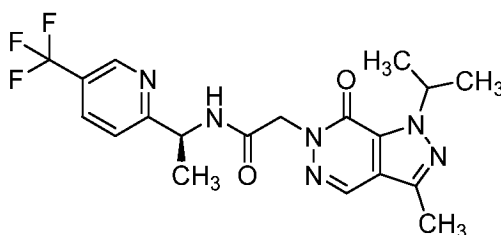
[0757] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 1-циклопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (0,9 мг, 3%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 435,2.

[0758] Пример 102: (*S*)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2-(1,3,4-триметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид



[0759] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 1,3,4-триметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (0,7 мг, 3%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 409,1.

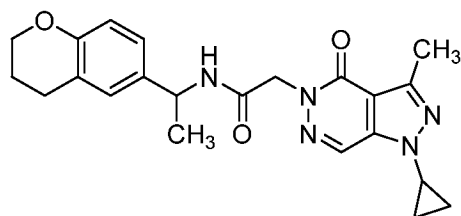
[0760] Пример 103: (*S*)-2-(1-изопропил-3-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид



[0761] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 1-изопропил-3-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида, и получали в виде

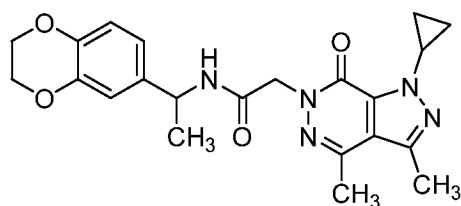
твёрдого вещества (2,7 мг, 10%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,48 - 1,53 (м, 3H), 1,53 - 1,58 (м, 6H), 2,53 (с, 3H), 4,90 - 4,99 (м, 2H), 5,21 - 5,31 (м, 1H), 5,58 - 5,70 (м, 1H), 7,13 - 7,22 (м, 1H), 7,37 - 7,42 (м, 1H), 7,88 - 7,93 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,71 - 8,76 (м, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,1.

[0762] Пример 104: *N*-(1-(хроман-6-ил)этил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



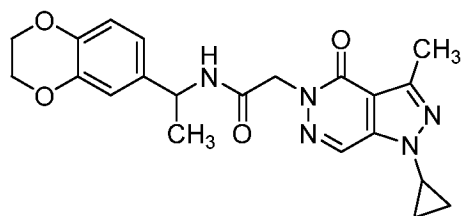
[0763] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и 2-бром-*N*-(1-(хроман-6-ил)этил)ацетамида, и получали в виде твёрдого вещества (6,3 мг, 23%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,18 - 1,24 (м, 4H), 1,46 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 1,94 - 2,03 (м, 2H), 2,63 (д, $J=0,98$ Гц, 3H), 2,74 (т, $J=6,47$ Гц, 2H), 3,53 - 3,61 (м, 1H), 4,13 - 4,19 (м, 2H), 4,80 - 4,89 (м, 2H), 4,99 - 5,09 (м, 1H), 6,25 (ушир. д, $J=7,32$ Гц, 1H), 6,69 - 6,74 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,00 (дд, $J=8,30, 1,71$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=0,98$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,2.

[0764] Пример 105: 2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)ацетамид



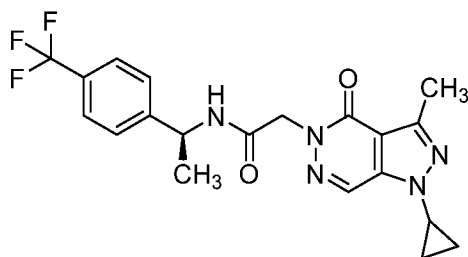
[0765] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 1-циклопропил-3,4-диметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и 2-бром-*N*-(1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)ацетамида, и получали в виде твёрдого вещества (5,2 мг, 18%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,06 - 1,14 (м, 2H), 1,27 - 1,36 (м, 2H), 1,45 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 4,24 (с, 4H), 4,51 - 4,59 (м, 1H), 4,81-4,90 (м, 2H), 5,01 - 5,09 (м, 1H), 6,26 (ушир. с, 1H), 6,73 - 6,84 (м, 3H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,2.

[0766] Пример 106: 2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)ацетамид



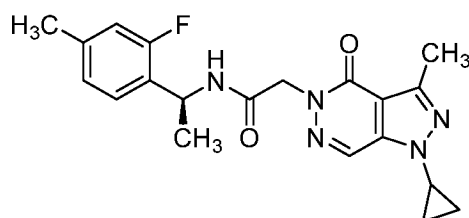
[0767] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 90, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и 2-бром-*N*-(1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)ацетамида, и получали в виде твердого вещества (15,7 мг, 58%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,08 - 1,19 (м, 4H), 1,33 (д, *J*=7,07 Гц, 3H), 2,48 (с, 3H), 3,89 (dt, *J*=7,26, 3,32 Гц, 1H), 4,20 - 4,26 (м, 4H), 4,67 - 4,76 (м, 2H), 4,78 - 4,86 (м, 1H), 6,75 - 6,84 (м, 3H), 8,48 (д, *J*=7,83 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 410,2.

[0768] Пример 107: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



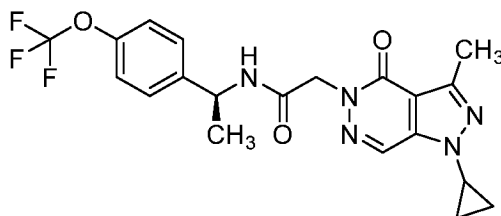
[0769] Взвесь (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида (4,03 г, 13,00 ммоль), 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (2,52 г, 13,26 ммоль) и K₂CO₃ (2,69 г, 19,49 ммоль) в DMF (40 мл) перемешивали при 20°C в течение 22 часов. Смесь поглощали EtOAc (400 мл) и промывали водой (400 мл) и соевым раствором (300 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали в условиях вакуума с получением белого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,08 г, 75%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,06 - 1,17 (м, 4H), 1,40 (д, *J*=7,03 Гц, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,81 - 3,91 (м, 1H), 4,69 - 4,84 (м, 2H), 4,99 (квинт, *J*=7,09 Гц, 1H), 7,55 (д, *J*=8,41 Гц, 2H), 7,69 (д, *J*=8,16 Гц, 2H), 8,49 (с, 1H), 8,64 (д, *J*=7,53 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 420,3.

[0770] Пример 108: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



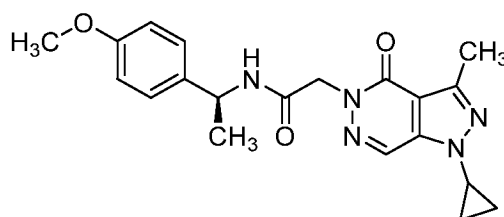
[0771] Во флакон емкостью 4 мл, оснащенный перемешивающим элементом, загружали Cs_2CO_3 (51 мг, 0,16 ммоль) и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-ацетамид (26 мг, 0,095 ммоль). Добавляли раствор 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (15 мг, 0,079 ммоль) в DMF (0,5 мл), и закрывали флакон крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 18 часов, а затем фильтровали через 0,45 мкм фритту и очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения (7,1 мг, 23%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384,4.

[0772] Пример 109: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



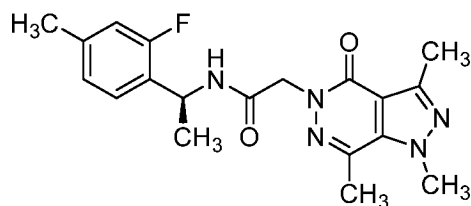
[0773] Указанное в заголовке соединение (27 мг, 78%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,1.

[0774] Пример 110: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид



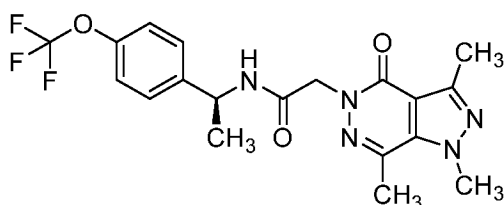
[0775] Указанное в заголовке соединение (18 мг, 60%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамида. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ м. д. 1,13 (ушир. с, 4H), 1,36 - 1,42 (м, 3H), 2,50 (с, 3H), 3,61 - 3,68 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 4,76 (д, $J=6,35$ Гц, 2H), 4,89 - 4,97 (м, 1H), 6,87 (д, $J=8,79$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=8,30$ Гц, 2H), 8,33 (с, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,2.

[0776] Пример 111: (*S*)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1,3,7-триметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



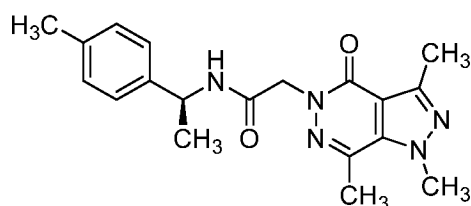
[0777] Указанное в заголовке соединение (14 мг, 45%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 1,3,7-триметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 372,2.

[0778] Пример 112: (*S*)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)-2-(1,3,7-триметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



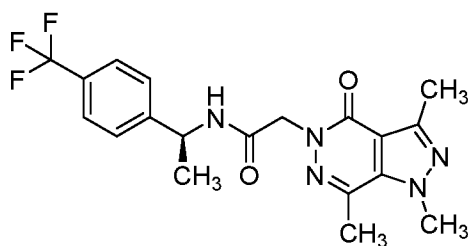
[0779] Указанное в заголовке соединение (10 мг, 29%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 1,3,7-триметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 424,1.

[0780] Пример 113: (*S*)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)-2-(1,3,7-триметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



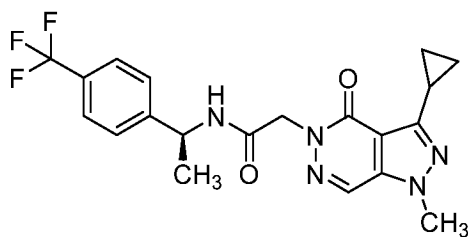
[0781] Указанное в заголовке соединение (5,3 мг, 18%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 1,3,7-триметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 354,1.

[0782] Пример 114: (*S*)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2-(1,3,7-триметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



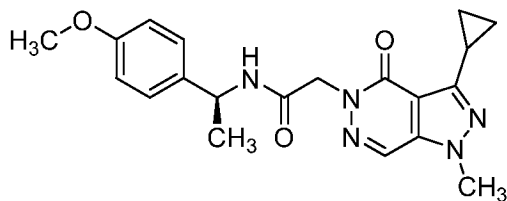
[0783] Указанное в заголовке соединение (2,8 мг, 8,2%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 1,3,7-триметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 408,1.

[0784] Пример 115: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



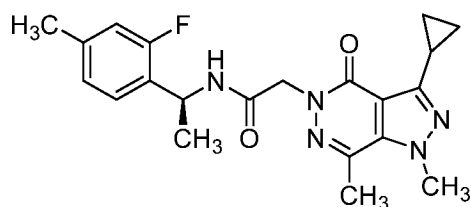
[0785] Указанное в заголовке соединение (27 мг, 83%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 3-циклопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420,1.

[0786] Пример 116: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид



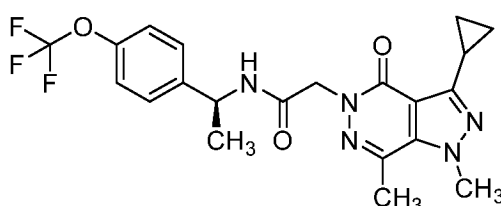
[0787] Указанное в заголовке соединение (22 мг, 72%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 3-циклопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 382,2.

[0788] Пример 117: (*S*)-2-(3-циклопропил-1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



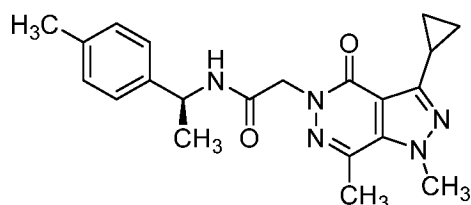
[0789] Указанное в заголовке соединение (19 мг, 64%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 3-циклопропил-1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 398,1.

[0790] Пример 118: (*S*)-2-(3-циклопропил-1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



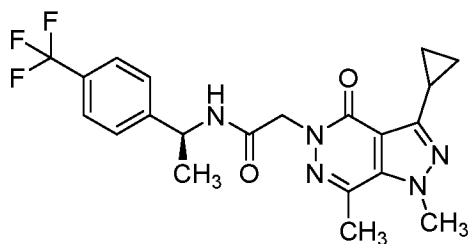
[0791] Указанное в заголовке соединение (16 мг, 49%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 3-циклопропил-1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)-ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 450,1.

[0792] Пример 119: (*S*)-2-(3-циклопропил-1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(пара-толил)этил)ацетамид



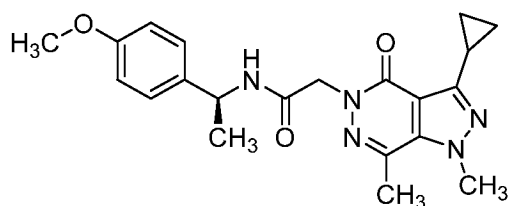
[0793] Указанное в заголовке соединение (19 мг, 69%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 3-циклопропил-1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(пара-толил)этил)ацетамида. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ м. д. 0,97 - 1,05 (м, 4H), 1,34 - 1,38 (м, 1H), 1,41 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,56 (с, 1H), 2,60 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 4,70 (с, 2H), 4,94 - 5,01 (м, 1H), 6,94 - 6,99 (м, 1H), 7,14 - 7,17 (м, 2H), 7,22 (с, 2H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 380,2.

[0794] Пример 120: (*S*)-2-(3-циклопропил-1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



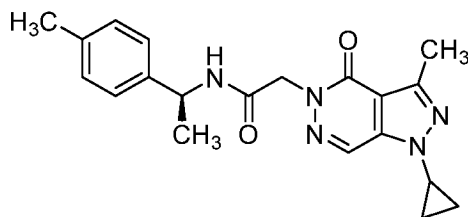
[0795] Указанное в заголовке соединение (19 мг, 59%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 3-циклопропил-1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 434,1.

[0796] Пример 121: (*S*)-2-(3-циклопропил-1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид



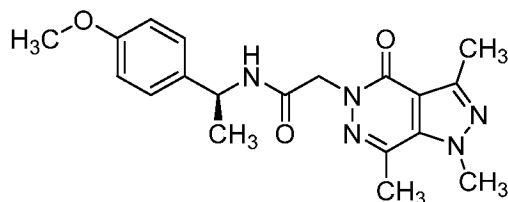
[0797] Указанное в заголовке соединение (20 мг, 70%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 3-циклопропил-1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 396,2.

[0798] Пример 122: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



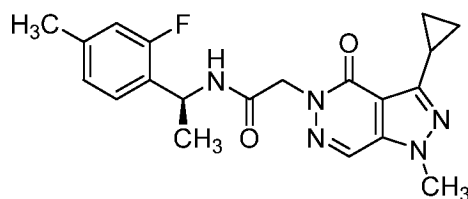
[0799] Указанное в заголовке соединение (7,9 мг, 27%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,4.

[0800] Пример 123: (*S*)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(1,3,7-триметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



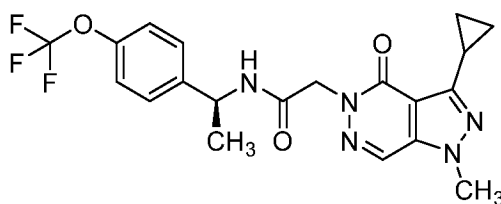
[0801] Указанное в заголовке соединение (5,2 мг, 17%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 1,3,7-триметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 370,3.

[0802] Пример 124: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



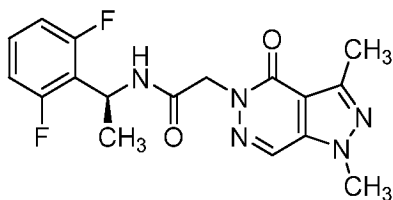
[0803] Указанное в заголовке соединение (5,0 мг, 17%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 3-циклопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 384,4.

[0804] Пример 125: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



[0805] Указанное в заголовке соединение (12 мг, 35%) получали по аналогии с Примером 108 с использованием 3-циклопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 436,3.

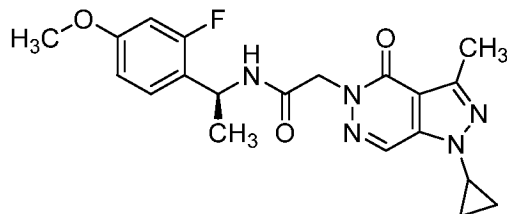
[0806] Пример 126: (*S*)-*N*-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



[0807] Во флакон с 1,3-диметил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-оном (32,8 мг, 0,200 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-ацетамид (55,6 мг, 0,2 ммоль) и K₂CO₃ (33,2 мг, 0,240 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов при 60°C, а затем разбавляли DMF (1 мл), фильтровали через смолу Millipore® Millex-LCR и очищали методом HPLC (метод В). Содержащие продукт

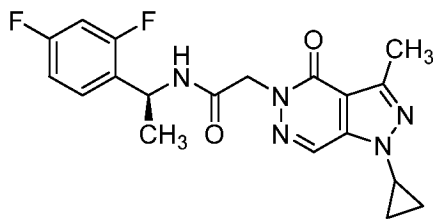
фракции объединяли, концентрировали в условиях вакуума и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (15 мг, 21%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 1,47 (д, $J=7,32$ Гц, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 4,63 - 4,68 (м, 1H), 4,73 - 4,78 (м, 1H), 5,22 (квинт, $J=7,08$ Гц, 1H), 7,02 - 7,09 (м, 2H), 7,30 - 7,38 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,67 (д, $J=6,83$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362,2.

[0808] Пример 127: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метоксифенил)этил)ацетамид



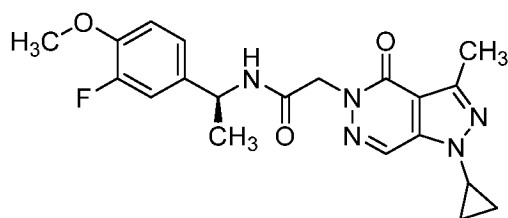
[0809] Во флакон емкостью 4 мл, оснащенный перемешивающим элементом, загружали K_2CO_3 (29 мг, 0,21 ммоль) и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метоксифенил)этил)-ацетамид (37 мг, 0,13 ммоль). Добавляли раствор 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он (20 мг, 0,11 ммоль) в DMF (0,5 мл), и закрывали флакон крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов, а затем фильтровали через 0,45 мкм фритту и очищали методом HPLC (метод А) с получением указанного в заголовке соединения (4,2 мг, 10%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400,1.

[0810] Пример 128: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2,4-дифторфенил)этил)ацетамид



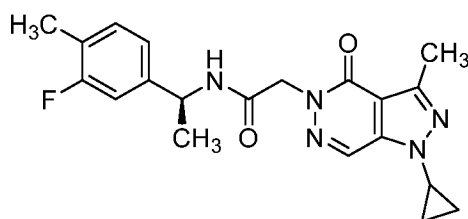
[0811] Указанное в заголовке соединение (10 мг, 25%) получали по аналогии с Примером 127 с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2,4-дифторфенил)этил)ацетамида. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,19 - 1,26 (м, 4H), 1,47 (д, $J=6,83$ Гц, 3H), 2,62 (с, 3H), 3,56 - 3,62 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 5,19 - 5,27 (м, 1H), 6,63 - 6,70 (м, 1H), 6,73 - 6,83 (м, 2H), 7,20 - 7,28 (м, 1H), 8,25 (с, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,2.

[0812] Пример 129: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил)ацетамид



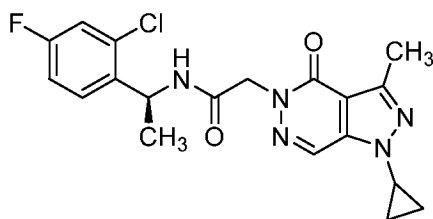
[0813] Указанное в заголовке соединение (4,0 мг, 10%) получали по аналогии с Примером 127 с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 400,2.

[0814] Пример 130: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



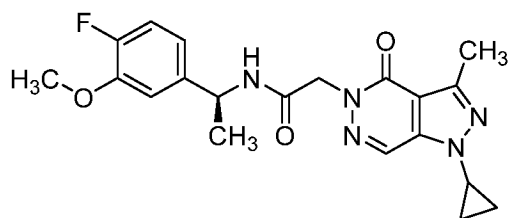
[0815] Указанное в заголовке соединение (15 мг, 38%) получали по аналогии с Примером 127 с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,17 - 1,26 (м, 4H), 1,44 (д, $J=7,32$ Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 3,56 - 3,61 (м, 1H), 4,86 (д, $J=5,86$ Гц, 2H), 5,04 - 5,11 (м, 1H), 6,49 (д, $J=7,32$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=10,74$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=1,95$ Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 8,24 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,1.

[0816] Пример 131: (*S*)-*N*-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



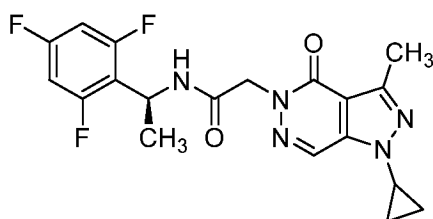
[0817] Указанное в заголовке соединение (19 мг, 44%) получали по аналогии с Примером 127 с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 404,1.

[0818] Пример 132: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-фтор-3-метоксифенил)этил)ацетамид



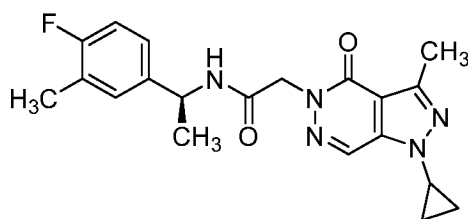
[0819] Указанное в заголовке соединение (11 мг, 27%) получали по аналогии с Примером 127 с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-фтор-3-метоксифенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 400,1.

[0820] Пример 133: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2,4,6-трифторфенил)этил)ацетамид



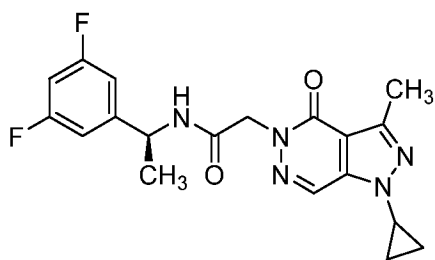
[0821] Указанное в заголовке соединение (9,0 мг, 21%) получали по аналогии с Примером 127 с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2,4,6-трифторфенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 406,1.

[0822] Пример 134: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-фтор-3-метилфенил)этил)ацетамид



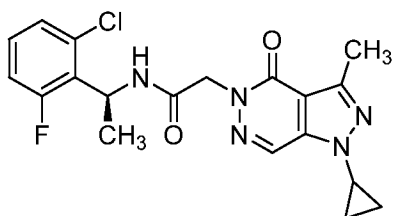
[0823] Указанное в заголовке соединение (14 мг, 35%) получали по аналогии с Примером 127 с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-фтор-3-метилфенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,2.

[0824] Пример 135: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(3,5-дифторфенил)этил)ацетамид



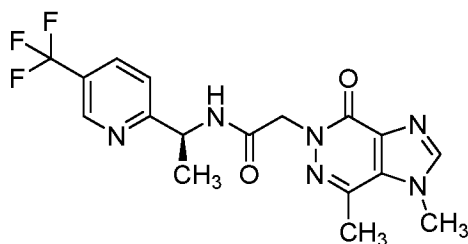
[0825] Указанное в заголовке соединение (22 мг, 54%) получали по аналогии с Примером 127 с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(3,5-дифторфенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 388,1.

[0826] Пример 136: (*S*)-*N*-(1-(2-хлор-6-фторфенил)этил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



[0827] Указанное в заголовке соединение (15 мг, 35%) получали по аналогии с Примером 127 с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-хлор-6-фторфенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 404,1.

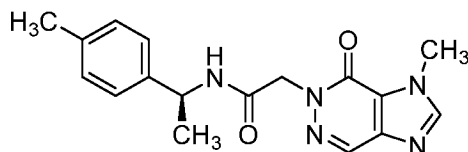
[0828] Пример 137: (*S*)-2-(1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид



[0829] Раствор (*S*)-2-бром-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (20 мг, 0,064 ммоль) и гидроксида натрия (7,67 мг, 0,192 ммоль) в DMF (общий объем: 0,5 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем, добавляли 1,7-диметил-1,5-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4-он (10,55 мг, 0,064 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут, а затем разбавляли DMF, фильтровали через гидрофильный фильтр из PTFE (0,45 мкм, Millipore® Millex-LCR) и очищали методом HPLC (метод А). Содержащую продукт фракцию концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (16,2 мг, 64%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,52 - 1,63 (м, 3H), 2,68 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 4,97 (с, 2H),

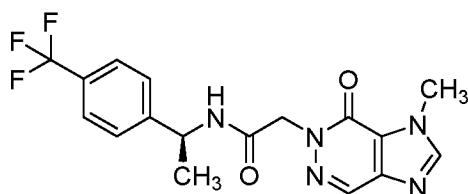
5,22 - 5,35 (м, 1H), 7,78 (д, $J=8,30$ Гц, 1H), 8,21 (дд, $J=8,30$, 1,95 Гц, 1H), 8,25 - 8,32 (м, 2H), 8,92 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 395,1.

[0830] Пример 138: (*S*)-2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-5*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



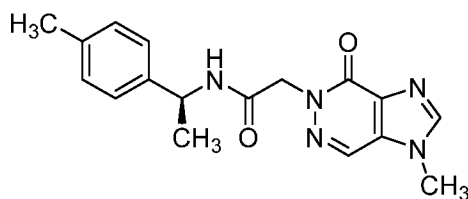
[0831] Во флакон с 3-метил-3,5-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4-оном (30,0 мг, 0,200 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид (51,2 мг, 0,2 ммоль) и K_2CO_3 (33,2 мг, 0,240 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем при 60°C в течение 3 часов. Раствор затем разбавляли DMF (1 мл), фильтровали через смолу Millipore® Millex-LCR и очищали методом HPLC (метод В). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали в условиях вакуума и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (30,4 мг, 46,7%). 1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ м. д. 1,33 - 1,37 (м, 3H), 2,26 - 2,28 (м, 3H), 4,02 - 4,04 (м, 3H), 4,74 - 4,81 (м, 2H), 4,83 - 4,93 (м, 1H), 7,11 - 7,16 (м, 2H), 7,19 - 7,24 (м, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,51 - 8,57 (м, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 326,3.

[0832] Пример 139: (*S*)-2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-5*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



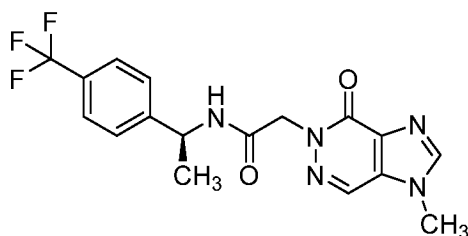
[0833] Во флакон с 3-метил-3,5-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4-оном (30,0 мг, 0,200 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-ацетамид (62,0 мг, 0,2 ммоль) и K_2CO_3 (33,2 мг, 0,240 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем при 60°C в течение 3 часов. Раствор затем разбавляли DMF (1 мл), фильтровали через смолу Millipore® Millex-LCR и очищали методом HPLC (метод В). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали в условиях вакуума и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (38 мг, 50%). 1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ м. д. 1,38 - 1,42 (м, 3H), 4,02 - 4,04 (м, 3H), 4,78 - 4,85 (м, 2H), 4,93 - 5,03 (м, 1H), 7,53 - 7,58 (м, 2H), 7,68 - 7,73 (м, 2H), 8,34 - 8,35 (м, 1H), 8,38 - 8,39 (м, 1H), 8,69 - 8,76 (м, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 380,2.

[0834] Пример 140: (*S*)-2-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



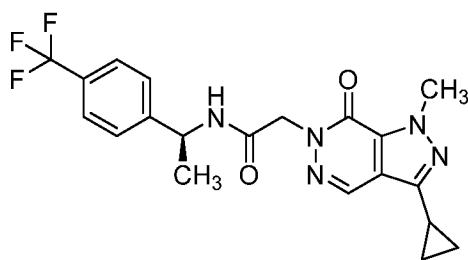
[0835] Во флакон с 1-метил-1,5-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4-оном (30,0 мг, 0,200 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид (51,2 мг, 0,2 ммоль) и K₂CO₃ (33,2 мг, 0,240 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов, а затем разбавляли DMF (1 мл), фильтровали через смолу Millipore® Millex-LCR и очищали методом HPLC (метод В). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали в условиях вакуума и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (6,4 мг, 9,8%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,34 - 1,36 (м, 3H), 2,27 - 2,28 (м, 3H), 3,90 - 3,90 (м, 3H), 4,78 - 4,80 (м, 2H), 4,86 - 4,90 (м, 1H), 7,12 - 7,14 (м, 2H), 7,21 (д, *J*=8,05 Гц, 2H), 8,25 - 8,28 (м, 1H), 8,48 - 8,49 (м, 1H), 8,50 - 8,53 (м, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 326,2.

[0836] Пример 141: (*S*)-2-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



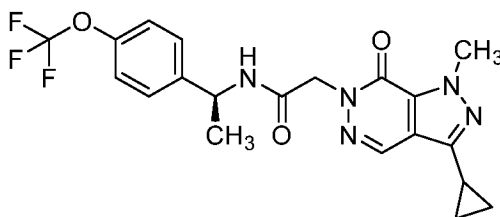
[0837] Во флакон с 1-метил-1,5-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-4-оном (30,0 мг, 0,200 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-ацетамид (62,0 мг, 0,2 ммоль) и K₂CO₃ (33,2 мг, 0,240 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов, а затем разбавляли DMF (1 мл), фильтровали через смолу Millipore® Millex-LCR и очищали методом HPLC (метод В). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали в условиях вакуума и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (8,7 мг, 11%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,40 (д, *J*=7,08 Гц, 3H), 3,90 - 3,90 (м, 3H), 4,82 - 4,84 (м, 2H), 4,96 - 5,01 (м, 1H), 7,55 - 7,57 (м, 2H), 7,68 - 7,70 (м, 2H), 8,26 - 8,28 (м, 1H), 8,48 - 8,50 (м, 1H), 8,69 - 8,72 (м, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 380,2.

[0838] Пример 142: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



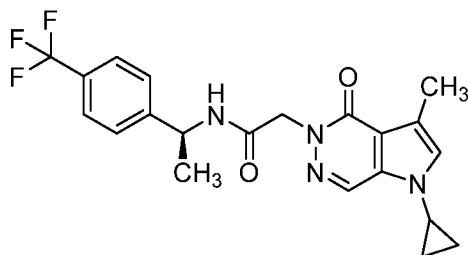
[0839] К раствору 3-циклопропил-1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она (35 мг, 0,184 ммоль) в безводном DMF (1 мл) добавляли (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид (57,1 мг, 0,184 ммоль) и K₂CO₃ (76 мг, 0,552 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 18 часов, а затем очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (6 мг, 8%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 0,96 - 1,12 (м, 4H), 1,50 (д, *J*=7,03 Гц, 3H), 2,05 - 2,13 (м, 1H), 4,28 (с, 3H), 4,88 (с, 2H), 5,13 - 5,24 (м, 1H), 6,26 - 6,42 (м, 1H), 7,41 (д, *J*=8,28 Гц, 2H), 7,57 (д, *J*=8,28 Гц, 2H), 8,16 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 420,1.

[0840] Пример 143: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид



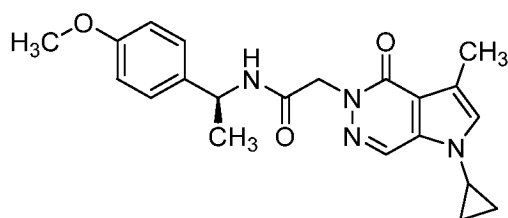
[0841] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 142, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (30 мг, 37%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 0,99 (ушир. д, *J*=3,01 Гц, 4H), 1,46 (д, *J*=6,78 Гц, 3H), 2,01 - 2,12 (м, 1H), 4,24 (с, 3H), 4,83 (с, 2H), 5,07 - 5,16 (м, 1H), 6,71 - 6,78 (м, 1H), 7,09 - 7,17 (м, 2H), 7,31 (д, *J*=8,28 Гц, 2H), 8,13 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 436,1.

[0842] Пример 144: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



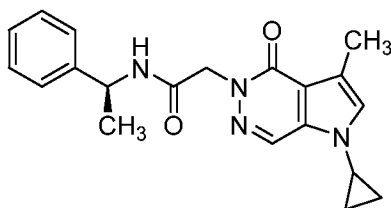
[0843] Смесь 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-4-она (21 мг, 0,111 ммоль), (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида (68,8 мг, 0,222 ммоль) и K₂CO₃ (46,0 мг, 0,333 ммоль) в DMF (555 мкл) перемешивали в течение 5 часов при к. т. Реакционную смесь затем разбавляли метанолом и очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (27 мг, 58%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,00 - 1,06 (м, 2H), 1,11 - 1,17 (м, 2H), 1,44 - 1,51 (м, 3H), 2,45 (д, *J*=1,00 Гц, 3H), 3,31 - 3,43 (м, 1H), 4,77 - 4,99 (м, 2H), 5,08 - 5,25 (м, 1H), 6,75 - 6,86 (м, 1H), 6,88 (д, *J*=1,00 Гц, 1H), 7,40 (с, 2H), 7,53 (д, *J*=8,16 Гц, 2H), 8,21 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 419,3.

[0844] Пример 145: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид



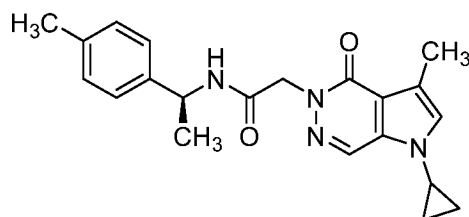
[0845] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 144, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (12,4 мг, 51%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 0,90 - 1,09 (м, 4H), 1,35 (д, *J*=6,90 Гц, 3H), 2,29 (д, *J*=0,88 Гц, 3H), 3,09 - 3,15 (м, 1H), 3,44 - 3,60 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 4,61 - 4,73 (м, 2H), 4,79 - 4,93 (м, 1H), 6,80 - 6,93 (м, 2H), 7,04 - 7,15 (м, 1H), 7,20 - 7,30 (м, 2H), 8,18 - 8,32 (м, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 381,0.

[0846] Пример 146: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-фенилэтил)ацетамид



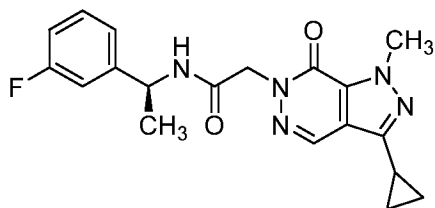
[0847] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 144, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-фенилэтил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (11,3 мг, 34%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 0,96 - 1,01 (м, 2H), 1,02 - 1,09 (м, 2H), 1,35 - 1,42 (м, 3H), 2,29 - 2,31 (м, 3H), 3,52 - 3,62 (м, 1H), 4,68 - 4,79 (м, 2H), 4,90 - 5,00 (м, 1H), 7,13 - 7,17 (м, 1H), 7,22 - 7,28 (м, 1H), 7,35 (с, 4H), 8,28 (с, 1H), 8,44 - 8,51 (м, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 351,2.

[0848] Пример 147: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



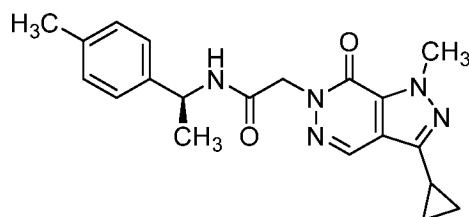
[0849] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 144, с использованием 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (17,3 мг, 50%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 0,93 - 1,10 (м, 4H), 1,35 (д, *J*=6,90 Гц, 3H), 2,23 - 2,35 (м, 6H), 3,48 - 3,61 (м, 1H), 4,64 - 4,75 (м, 2H), 4,83 - 4,96 (м, 1H), 7,13 (с, 3H), 7,20 (с, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,35 - 8,43 (м, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 365,2.

[0850] Пример 148: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(3-фторфенил)этил)ацетамид



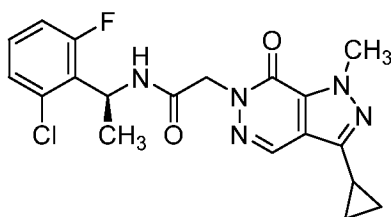
[0851] К раствору 3-циклопропил-1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она (20 мг, 0,105 ммоль) в безводном DMF (1 мл) добавляли (*S*)-2-бром-*N*-(1-(3-фторфенил)этил)ацетамид (30,1 мг, 0,116 ммоль) и K₂CO₃ (43,6 мг, 0,315 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов, а затем очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11 мг, 28%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,73 - 0,82 (м, 2H), 0,83 - 0,93 (м, 2H), 1,25 - 1,32 (м, 3H), 1,85 - 1,97 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 4,67 (д, *J*=1,76 Гц, 2H), 4,81 - 4,92 (м, 1H), 6,67 - 6,76 (м, 1H), 6,82 - 6,86 (м, 1H), 6,88 - 6,94 (м, 1H), 7,04 - 7,14 (м, 1H), 7,97 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 370,3.

[0852] Пример 149: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



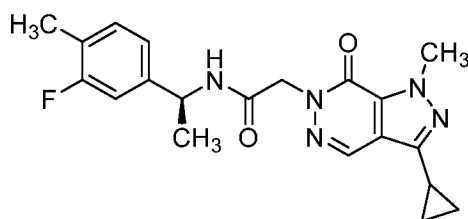
[0853] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 148, с использованием 3-циклопропил-1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (14 мг, 36%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,94 - 0,99 (м, 2H), 1,03 - 1,09 (м, 2H), 1,45 (д, *J*=7,03 Гц, 3H), 2,12 (тт, *J*=8,34, 5,08 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 4,21 (с, 3H), 4,78 - 4,91 (м, 2H), 5,01 (кв, *J*=7,03 Гц, 1H), 7,07 - 7,12 (м, 2H), 7,16 - 7,23 (м, 2H), 8,18 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 366,3.

[0854] Пример 150: (*S*)-*N*-(1-(2-хлор-6-фторфенил)этил)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид



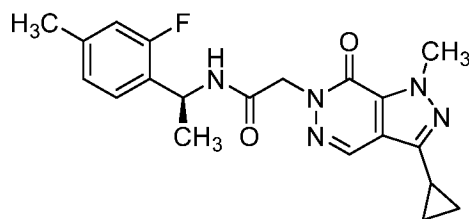
[0855] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 148, с использованием 3-циклопропил-1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-хлор-6-фторфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (21 мг, 50%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 0,82 - 0,88 (м, 2H), 0,95 - 1,00 (м, 2H), 1,40 (д, *J*=7,03 Гц, 3H), 2,13 - 2,21 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 4,59 - 4,66 (м, 1H), 4,71 - 4,77 (м, 1H), 5,31 (т, *J*=6,78 Гц, 1H), 7,06 - 7,15 (м, 1H), 7,17 - 7,29 (м, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=7,03 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 404,3.

[0856] Пример 151: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



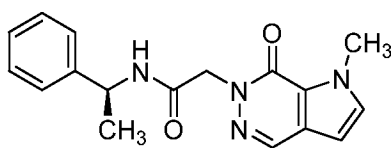
[0857] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 148, с использованием 3-циклопропил-1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (10 мг, 15%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 0,97 - 1,13 (м, 4H), 1,47 (д, *J*=6,78 Гц, 3H), 2,06 - 2,13 (м, 1H), 2,24 (д, *J*=1,76 Гц, 3H), 4,29 (с, 3H), 4,80 - 4,93 (м, 2H), 5,11 (dt, *J*=14,49, 7,18 Гц, 1H), 6,12 - 6,21 (м, 1H), 6,90 - 7,00 (м, 2H), 7,12 (т, *J*=7,78 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 384,2.

[0858] Пример 152: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид



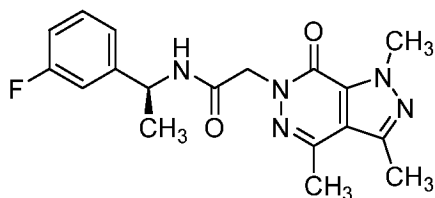
[0859] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 148, с использованием 3-циклопропил-1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (21 мг, 32%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 0,99 - 1,12 (м, 4H), 1,46 - 1,51 (м, 3H), 2,13 (ушир. с, 1H), 2,32 (с, 3H), 4,28 (с, 3H), 4,81 - 4,89 (м, 2H), 5,21 - 5,28 (м, 1H), 6,40 (тд, *J*=5,40, 2,01 Гц, 1H), 6,81 - 6,91 (м, 2H), 7,13 (т, *J*=7,91 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 384,2.

[0860] Пример 153: (*S*)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-фенилэтил)ацетамид



[0861] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 148, с использованием 1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-фенилэтил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (36 мг, 79%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,46 (д, *J*=6,78 Гц, 3H), 4,15 (с, 3H), 4,89 (д, *J*=2,01 Гц, 2H), 5,15 (квинт, *J*=7,15 Гц, 1H), 6,40 (д, *J*=3,01 Гц, 1H), 6,55 (ушир. д, *J*=7,28 Гц, 1H), 7,06 (д, *J*=2,76 Гц, 1H), 7,17 - 7,23 (м, 1H), 7,26 - 7,34 (м, 4H), 8,10 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 311,2.

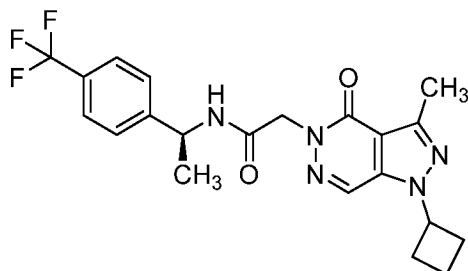
[0862] Пример 154: (*S*)-*N*-(1-(3-фторфенил)этил)-2-(1,3,4-триметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид



[0863] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 148, с использованием 1,3,4-триметил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(3-фторфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (5 мг, 4%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,45 (д, *J*=7,03 Гц, 3H), 2,53 (д, *J*=11,29 Гц, 6H),

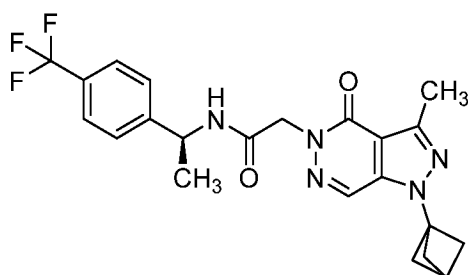
4,28 (с, 3H), 4,72 - 4,89 (м, 2H), 5,06 - 5,17 (м, 1H), 6,30 (ушир. д, $J=7,78$ Гц, 1H), 6,85 - 6,98 (м, 2H), 7,04 (дд, $J=7,78$, 0,75 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 358,3.

[0864] Пример 155: (*S*)-2-(1-циклобутил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



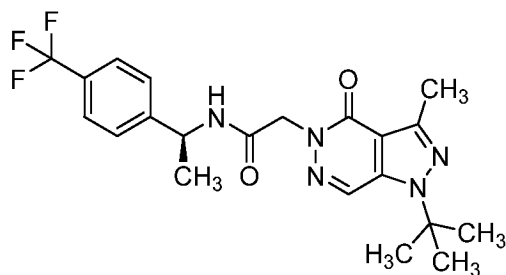
[0865] Взвесъ 1-циклобутил-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (23,12 мг, 0,099 ммоль) и K_2CO_3 (26,7 мг, 0,193 ммоль) в DMF (0,8 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Затем, добавляли (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид (30 мг, 0,097 ммоль), и перемешивали смесь при 20°C в течение 18 часов. Смесь затем разбавляли метанолом (0,1 мл), фильтровали через шприц-фильтр, промывали DMF (0,2 мл) и метанолом (0,2 мл) и очищали методом препаративной HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (14 мг, 33%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м. д. 1,39 (д, $J=7,03$ Гц, 3H), 1,74 - 1,94 (м, 2H), 2,38 - 2,47 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,54 - 2,65 (м, 2H), 4,68 - 4,83 (м, 2H), 4,98 (квинт, $J=7,18$ Гц, 1H), 5,23 (квинт, $J=8,22$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,16$ Гц, 2H), 7,69 (д, $J=8,16$ Гц, 2H), 8,50 (с, 1H), 8,63 (д, $J=7,53$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 434,4.

[0866] Пример 156: (*S*)-2-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



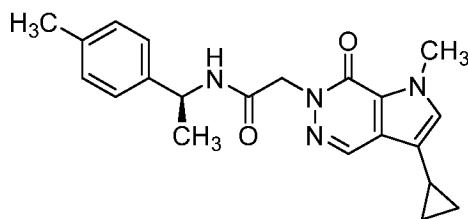
[0867] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 155, с использованием 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (27 мг, 72%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м. д. 1,40 (д, $J=7,15$ Гц, 3H), 2,42 (с, 6H), 2,49 (ушир. с, 3H), 2,71 (с, 1H), 4,70 - 4,84 (м, 2H), 4,99 (квинт, $J=7,09$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,41$ Гц, 2H), 7,69 (д, $J=8,16$ Гц, 2H), 8,49 (с, 1H), 8,65 (д, $J=7,65$ Гц, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 446,3.

[0868] Пример 157: (*S*)-2-(1-(*трет*-бутил)-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



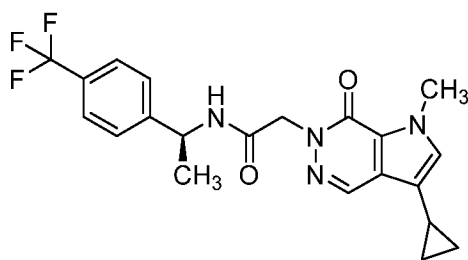
[0869] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 155, с использованием 1-(*трет*-бутил)-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (21 мг, 60%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м. д. 1,40 (д, *J*=7,15 Гц, 3H), 1,67 (с, 9H), 2,49 (с, 3H), 4,68 - 4,84 (м, 2H), 4,98 (квинт, *J*=7,03 Гц, 1H), 7,55 (д, *J*=8,16 Гц, 2H), 7,69 (д, *J*=8,16 Гц, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=7,65 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 436,3.

[0870] Пример 158: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(пара-толил)этил)ацетамид



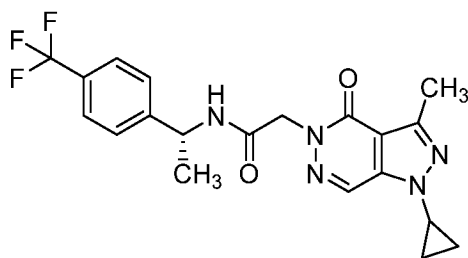
[0871] Смесь 3-циклопропил-1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-она (15 мг, 0,079 ммоль), (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамида (40,6 мг, 0,159 ммоль) и K₂CO₃ (21,91 мг, 0,159 ммоль) в DMF (396 мкл) перемешивали в течение 5 часов при к. т. Реакционную смесь затем разбавляли метанолом и очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (8,6 мг, 30%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,54 - 0,69 (м, 2H), 0,86 - 1,01 (м, 2H), 1,46 (д, *J*=6,90 Гц, 3H), 1,82 - 1,97 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 4,00 - 4,09 (м, 3H), 4,81 - 4,89 (м, 3H), 4,96 - 5,07 (м, 1H), 6,98 - 7,03 (м, 1H), 7,09 - 7,16 (м, 2H), 7,19 - 7,27 (м, 2H), 8,23 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 365,3.

[0872] Пример 159: (*S*)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



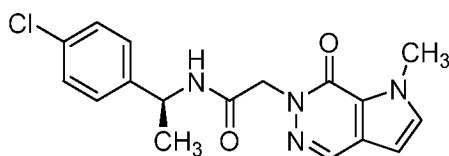
[0873] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 158, с использованием 3-циклопропил-1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде масла (18,7 мг, 56%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. Д. 0,51 – 0,66 (м, 2H), 0,80 – 0,97 (м, 2H), 1,40 (д, *J*=7,03 Гц, 3H), 1,87 – 2,01 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 4,63 – 4,83 (м, 2H), 4,93 – 5,09 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,57 (с, 2H), 7,68 (с, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,57 – 8,65 (м, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 419,3.

[0874] Пример 160: (*R*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



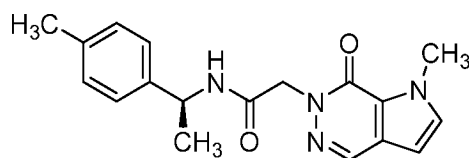
[0875] В круглодонную колбу емкостью 100 мл с 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пирразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-оном (1,8 г, 9,46 ммоль), (*R*)-2-хлор-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамидом (2,51 г, 9,46 ммоль) и DMA (20 мл) добавляли K₂CO₃ (1,962 г, 14,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов, а затем добавляли воду (80 мл). Осадок выделяли путем фильтрования, промывали водой (20 мл × 2) и сушили в условиях пониженного давления в течение ночи при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (3,74 г, 94%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,12 (ушир. д, *J*=4,95 Гц, 4H), 1,39 (д, *J*=6,97 Гц, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,80 - 3,94 (м, 1H), 4,06 - 4,13 (м, 1H), 4,77 (д, *J*=3,12 Гц, 2H), 4,91 - 5,11 (м, 1H), 7,55 (д, *J*=7,98 Гц, 2H), 7,69 (д, *J*=7,98 Гц, 2H), 8,50 (с, 1H), 8,62 - 8,80 (м, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 420,2.

[0876] Пример 161: (*S*)-*N*-(1-(4-хлорфенил)этил)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид



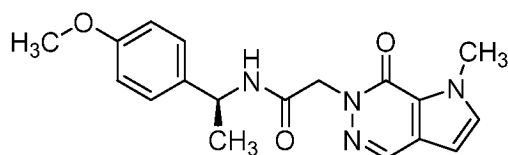
[0877] Во флакон емкостью 4 мл, оснащенный перемешивающим элементом, загружали K_2CO_3 (48 мг, 0,35 ммоль) и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-хлорфенил)этил)ацетамид (39 мг, 0,14 ммоль). Добавляли раствор 1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-она (25 мг, 0,17 ммоль) в DMF (0,5 мл), и закрывали флакон крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 18 часов, а затем фильтровали через 0,45 мкм фритту и очищали методом HPLC (метод А) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 59%). 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,45 - 1,50 (м, 3H), 4,11 - 4,16 (м, 3H), 4,83 - 4,92 (м, 2H), 4,99 - 5,08 (м, 1H), 6,46 - 6,51 (м, 1H), 7,29 - 7,36 (м, 5H), 8,13 - 8,19 (м, 1H), 8,47 - 8,58 (м, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 345,1.

[0878] Пример 162: (*S*)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



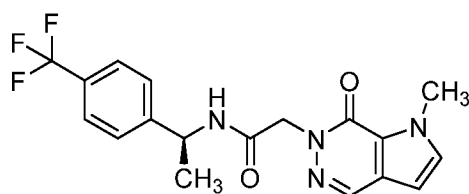
[0879] Указанное в заголовке соединение (16 мг, 35%) получали по аналогии с Примером 161 с использованием 1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 325,1.

[0880] Пример 163: (*S*)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид



[0881] Указанное в заголовке соединение (17 мг, 36%) получали по аналогии с Примером 161 с использованием 1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 341,1.

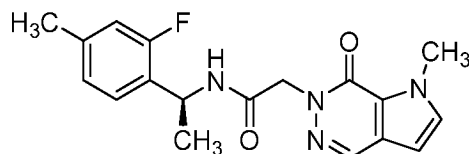
[0882] Пример 164: (*S*)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



[0883] Указанное в заголовке соединение (25 мг, 48%) получали по аналогии с Примером 161 с использованием 1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,48 - 1,54 (м, 3H), 4,11 - 4,16 (м, 3H), 4,85 - 4,95 (м, 2H), 5,06 - 5,16 (м, 1H), 6,47 - 6,52

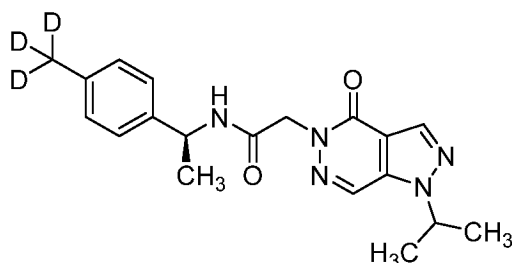
(м, 1H), 7,28 - 7,33 (м, 1H), 7,51 - 7,56 (м, 2H), 7,59 - 7,64 (м, 2H), 8,13 - 8,19 (м, 1H), 8,15 - 8,17 (м, 1H), 8,55 - 8,69 (м, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 379,1.

[0884] Пример 165: (*S*)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид



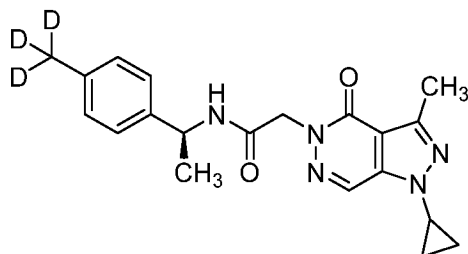
[0885] Указанное в заголовке соединение (35 мг, 73%) получали по аналогии с Примером 161 с использованием 1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 343,1.

[0886] Пример 166: (*S*)-2-(1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамид



[0887] Раствор (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамида (20 мг, 0,077 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли к K₂CO₃ (21 мг, 0,15 ммоль) и 1-изопропил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-ону (15 мг, 0,085 ммоль) во флаконе емкостью 4 мл, оснащенный перемешивающим элементом. Флакон закрывали крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 26°C в течение 18 часов, а затем фильтровали через 0,45 мкм фритту и очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения (21,8 мг, 79%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 357,1.

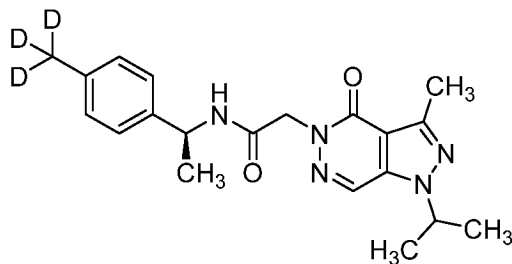
[0888] Пример 167: (*S*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамид



[0889] Раствор (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамида (20 мг, 0,077 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли к K₂CO₃ (21 мг, 0,15 ммоль) и 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-ону (16 мг, 0,085 ммоль) во флаконе емкостью 4 мл, оснащенный перемешивающим элементом. Флакон закрывали крышкой.

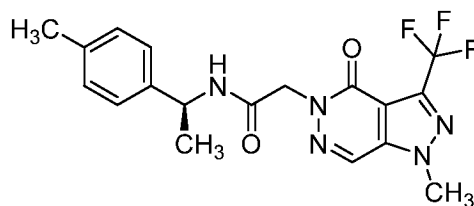
Реакционную смесь перемешивали при 26°C в течение 18 часов, а затем фильтровали через 0,45 мкм фритту и очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения (19,8 мг, 69%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,05-1,20 (м, 4H), 1,35 (д, *J*=6,90 Гц, 3H), 2,47 (с, 3H), 3,84-3,91 (м, 1H), 4,69-4,79 (м, 2H), 4,88 (квинт, *J*=7,34 Гц, 1H), 7,11-7,16 (м, 2H), 7,17-7,25 (м, 2H), 8,52 (д, *J*=8,24 Гц, 2H), 8,51 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 369,1.

[0890] Пример 168: (*S*)-2-(1-изопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамид



[0891] Раствор (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамида (8 мг, 0,031 ммоль) в DMA (0,5 мл) добавляли к K₂CO₃ (8,5 мг, 0,062 ммоль) и 1-изопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-ону (6,5 мг, 0,034 ммоль) во флаконе емкостью 4 мл, оснащенном перемешивающим элементом. Смесь закрывали крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 26°C в течение 18 часов, а затем фильтровали через 0,45 мкм фритту и очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения (4,7 мг, 41%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 371,2.

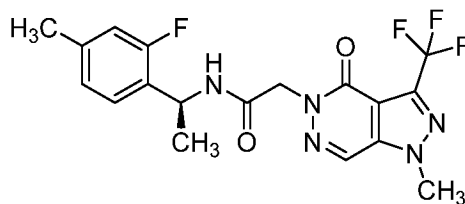
[0892] Пример 169: (*S*)-2-(1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид



[0893] Во флакон емкостью 4 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 1-метил-3-(трифторметил)-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он (22,4 мг, 0,103 ммоль), (*S*)-2-бром-*N*-(1-(*n*-пропили)этил)ацетамид (25,0 мг, 0,0980 ммоль), K₂CO₃ (16,0 мг, 0,117 ммоль) и DMF (326 мкл). Флакон закрывали крышкой, и перемешивали полученную взвесь при 20°C в течение 23 часов. Реакционную смесь разбавляли смесью MeOH/DMF, фильтровали через 0,45 мкм шприц-фильтр Millipore® Millex-FH Phobic PTFE и очищали методом препаративной HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (22,3 мг, 58%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,36 (д, *J*=7,03 Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 4,18 (с, 3H), 4,73 -

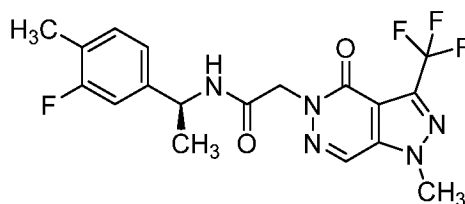
4,83 (м, 2H), 4,89 (квинт, $J=7,15$ Гц, 1H), 7,10 - 7,15 (м, 2H), 7,19 - 7,23 (м, 2H), 8,52 (д, $J=7,91$ Гц, 1H), 8,68 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 394,2.

[0894] Пример 170: (*S*)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



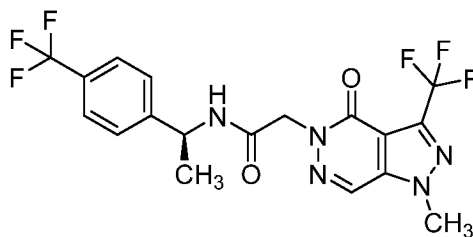
[0895] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 169, с использованием 1-метил-3-(трифторметил)-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (28,2 мг, 72%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,35 (д, $J=7,03$ Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 4,18 (с, 3H), 4,74 - 4,86 (м, 2H), 5,10 (квинт, $J=7,15$ Гц, 1H), 6,93 - 7,03 (м, 2H), 7,25 - 7,33 (м, 1H), 8,62 (д, $J=7,65$ Гц, 1H), 8,68 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 412,1.

[0896] Пример 171: (*S*)-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



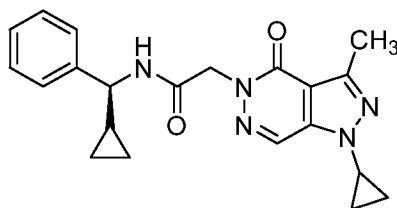
[0897] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 169, с использованием 1-метил-3-(трифторметил)-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (20,7 мг, 54%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,36 (д, $J=7,03$ Гц, 3H), 2,20 (д, $J=1,51$ Гц, 3H), 4,18 (с, 3H), 4,76 - 4,84 (м, 2H), 4,90 (квинт, $J=7,18$ Гц, 1H), 7,02 - 7,11 (м, 2H), 7,22 (т, $J=7,91$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=7,78$ Гц, 1H), 8,69 (с, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 412,1.

[0898] Пример 172: (*S*)-2-(1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид



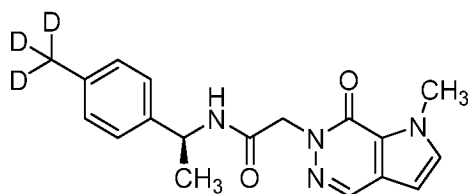
[0899] Указанное в заголовке соединение получали по аналогии с Примером 169, с использованием 1-метил-3-(трифторметил)-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она и (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида, и получали в виде белого твердого вещества (25,8 мг, 61%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,40 (д, *J*=7,15 Гц, 3H), 4,18 (с, 3H), 4,77 - 4,87 (м, 2H), 4,99 (квинт, *J*=7,09 Гц, 1H), 7,55 (д, *J*=8,41 Гц, 2H), 7,68 (д, *J*=8,16 Гц, 2H), 8,69 (с, 1H), 8,71 (д, *J*=7,53 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 448,1.

[0900] Пример 173: (*S*)-*N*-(циклопропил(фенил)метил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид



[0901] Раствор 1-циклопропил-3-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-она (17 мг, 0,090 ммоль) в NMP (0,6 мл) добавляли к K₂CO₃ (21 мг, 0,15 ммоль) и (*S*)-2-бром-*N*-(циклопропил(фенил)метил)ацетамиду (20 мг, 0,075 ммоль) во флаконе емкостью 4 мл, оснащенном перемешивающим элементом. Флакон закрывали крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 18 часов, а затем фильтровали через 0,45 мкм фритту и очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения (16,5 мг, 59%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,37 - 0,49 (м, 2H), 0,59 - 0,67 (м, 2H), 1,17 - 1,28 (м, 5H), 2,54 - 2,59 (м, 3H), 3,71 - 3,80 (м, 1H), 4,32 - 4,38 (м, 1H), 4,91 - 4,98 (м, 2H), 7,22 - 7,29 (м, 1H), 7,31 - 7,36 (м, 2H), 7,38 - 7,44 (м, 2H), 8,44 - 8,48 (м, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 378,1.

[0902] Пример 174: (*S*)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамид



[0903] Смесь (*S*)-2-бром-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамида (20 мг, 0,08 ммоль), 1-метил-1,6-дигидро-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-она (9 мг, 0,06 ммоль), карбоната калия (21 мг, 0,15 ммоль) и NMP (1 мл) перемешивали при 40°C в течение 18 часов, а затем очищали методом HPLC (метод В) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 28%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 328,1.

[0904] В представленной ниже Таблице 5 перечислены данные по биологической активности (активация GPR139 и аффинность связывания с GPR139) для некоторых

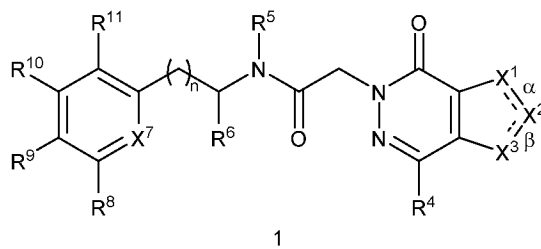
соединений, описанных в примерах, где большие значения pEC_{50} и pKi представляют собой большую активацию (активность) и аффинность связывания, соответственно. Соединения примеров, представленные в Таблице 5, были протестированы в соответствии с методами анализа, описанными в представленном выше разделе, озаглавленном «Биологическая активность».

[0905] Таблица 5: Активность GPR139 (pEC_{50}) и аффинность связывания (pKi)

Прим. №	pEC_{50}	pKi	Прим. №	pEC_{50}	pKi	Прим. №	pEC_{50}	pKi
1	7,29	7,26	31	7,24	4,93	61	6,85	7,38
2	7,25	6,06	32	6,21	4,52	62	7,60	8,67
3	$\leq 5,00$	7,14	33	7,18	5,28	63	7,07	8,70
4	$\leq 5,00$	7,04	34	7,15	5,22	64	6,92	8,68
5	6,65	7,03	35	7,10	5,99	65	7,17	8,43
6	$\leq 5,00$	7,63	36	7,41	6,60	66	7,10	9,10
7	$\leq 5,00$	6,79	37	7,58	6,45	67	7,07	8,41
8	$\leq 5,00$	7,56	38	7,26	7,14	68	7,16	9,46
9	7,02	—	39	7,44	6,64	69	7,16	9,35
10	7,10	6,92	40	7,48	6,60	70	6,75	9,12
11	5,56	6,97	41	7,46	7,13	71	7,03	9,40
12	5,67	7,47	42	$\leq 5,00$	7,71	72	7,26	5,72
13	6,99	7,68	43	6,15	7,05	73	7,20	5,46
14	6,21	7,43	44	5,44	6,98	74	7,03	5,61
15	6,21	7,24	45	$\leq 5,00$	6,65	75	6,21	5,63
16	6,70	7,96	46	7,11	—	76	5,99	—
17	7,24	5,53	47	7,43	6,79	77	7,04	—
18	6,77	6,45	48	7,48	5,72	78	7,10	—
19	7,17	5,97	49	7,31	7,64	79	6,59	—
20	7,38	6,75	50	6,78	6,90	80	6,60	5,78
21	6,94	7,55	51	7,49	6,87	81	6,84	6,48
22	6,98	8,04	52	7,17	6,69	82	7,38	6,26
23	6,78	6,99	53	7,26	5,99	83	7,03	—
24	7,33	7,01	54	6,97	7,06	84	6,39	7,02
25	7,63	6,21	55	7,08	6,42	85	6,13	7,26
26	6,03	4,41	56	6,67	6,32	86	7,08	—
27	6,62	6,66	57	6,88	5,51	87	6,90	—

Прим. №	pEC ₅₀	pKi	Прим. №	pEC ₅₀	pKi	Прим. №	pEC ₅₀	pKi
28	7,28	7,49	58	7,13	5,87	88	7,11	6,17
29	6,29	4,52	59	6,46	6,13	89	7,35	5,66
30	7,14	6,59	60	6,67	4,52	90	7,23	—
91	7,23	—	121	6,89	7,13	151	7,69	7,22
92	7,24	7,00	122	7,08	6,61	152	7,54	6,96
93	6,63	6,41	123	5,67	5,84	153	7,05	5,76
94	6,97	6,51	124	7,22	8,15	154	7,67	6,31
95	6,93	—	125	6,91	7,32	155	7,06	6,75
96	6,30	—	126	6,49	6,02	156	6,97	6,48
97	7,31	—	127	7,59	6,03	157	6,90	6,63
98	6,56	—	128	7,17	6,59	158	7,24	7,32
99	6,91	7,02	129	7,27	6,14	159	7,00	7,10
100	6,44	—	130	7,75	7,42	160	6,53	4,52
101	6,40	6,55	131	7,38	7,37	161	8,07	6,98
102	6,68	4,82	132	6,15	5,65	162	7,88	6,71
103	6,66	5,00	133	6,53	6,50	163	7,81	5,75
104	7,21	6,10	134	7,62	6,23	164	7,97	6,70
105	6,97	7,01	135	7,85	6,88	165	7,90	7,15
106	7,24	5,70	136	7,04	7,09	166	7,27	5,63
107	7,37	6,61	137	5,58	4,52	167	7,20	6,50
108	7,46	7,12	138	6,44	4,52	168	7,36	6,42
109	6,55	—	139	6,59	5,42	169	7,29	7,12
110	7,16	5,78	140	6,28	4,52	170	7,14	7,68
111	6,83	7,37	141	6,34	5,23	171	7,38	7,62
112	6,21	6,58	142	7,02	6,64	172	7,03	6,75
113	6,82	6,75	143	6,93	6,75	173	—	4,52
114	6,88	6,69	144	7,08	7,70	174	7,75	6,63
115	6,65	7,23	145	7,53	7,05			
116	7,13	6,47	146	7,29	7,46			
117	7,30	8,68	147	7,48	8,12			
118	7,16	7,63	148	7,70	6,23			
119	7,47	8,10	149	7,58	6,66			
120	6,74	7,76	150	7,32	7,11			

[0906] Используемые в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения артикли формы единственного числа, такие как «a», «an» и «the», могут относиться к единственному объекту или ко множеству объектов, если контекст в явной форме не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на композицию, содержащую «соединение» может включать в себя единственное соединение или два или более соединений. Подразумевается, что представленное выше описание является иллюстративным и неограничивающим. Множество вариантов осуществления станут очевидны специалистам в данной области техники после прочтения настоящего описания. Поэтому, объем настоящего раскрытия должен определяться на основании прилагаемой формулы изобретения и включает в себя полный спектр эквивалентов, в отношении которых заявлены права в формуле изобретения. Раскрытия всех статей и ссылок, процитированных в настоящем раскрытии, включая патенты, заявки на выдачу патента и публикации, включены в настоящий документ во всей их полноте и во всех отношениях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**1.** Соединение формулы 1

его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль соединения или таутомера, где:

α представляет собой одинарную связь, β представляет собой двойную связь, X^1 представляет собой NR^{1N} , и либо (i) X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой CR^{3C} , либо (ii) X^2 представляет собой CR^2 , и X^3 выбран из N и CR^{3C} ; или

α представляет собой двойную связь, β представляет собой одинарную связь, X^3 представляет собой NR^{3N} , и либо (i) X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой CR^2 , либо (ii) X^1 представляет собой CR^{1C} , и X^2 выбран из N и CR^2 ;

n выбран из 0 и 1;

каждые R^{1C} , R^2 , R^{3C} и R^4 независимо выбраны из

(a) водорода; и

(b) C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

каждые R^{1N} и R^{3N} независимо выбраны из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила и C_{6-10} арила, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^5 выбран из галогена и C_{1-6} алкила, и

R^6 выбран из C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила; или

R^5 и R^6 вместе с атомами азота и углерода, к которым каждый из них соответственно присоединен, формируют C_{3-6} гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо является моноциклическим и содержит один кольцевой атом, который представляет собой гетероатом;

X^7 выбран из N и CR^7 ;

R^7 выбран из

(a) водорода, галогена, циано, гидроксид и амино; и

(b) C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^8 и R^9 каждые независимо выбраны из

(a) водорода, галогена, циано, гидроксид и амино; и

(b) C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена; или

R⁸ и R⁹ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C₄₋₅ гетероциклическое кольцо, причем гетероциклическое кольцо содержит в кольце один или два атома, которые представляют собой гетероатомы, причем каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S;

R¹⁰ и R¹¹ каждые независимо выбраны из

(a) водорода, галогена, циано, гидроксид и амино; и

(b) C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.

2. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где α представляет собой одинарную связь, β представляет собой двойную связь, X¹ представляет собой NR^{1N}, и либо (i) X² представляет собой N, и X³ представляет собой CR^{3C}, либо (ii) X² представляет собой CR², и X³ выбран из N и CR^{3C}.

3. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где R^{1N} выбран из C₁₋₄ алкила, циклопропила и фенила.

4. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-3, где X² представляет собой N, и X³ представляет собой CR^{3C}.

5. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-4, где R^{3C} выбран из водорода, C₁₋₄ алкила и циклопропила.

6. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где α представляет собой двойную связь, β представляет собой одинарную связь, X³ представляет собой NR^{3N}, и либо (i) X¹ представляет собой N, и X² представляет собой CR², либо (ii) X¹ представляет собой CR^{1C}, и X² выбран из N и CR².

7. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 6, где R^{3N} выбран из C₁₋₄ алкила и C₃₋₆ циклоалкила.

8. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 6-7, где X^1 представляет собой CR^{1C} , и X^2 выбран из N и CR^2 .
9. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 6-7, где X^1 представляет собой CR^{1C} , и X^2 представляет собой N.
10. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 9, где R^{1C} выбран из водорода, C_{1-4} алкила и циклопропила.
11. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3 и 6-8, где R^2 представляет собой водород.
12. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, где R^4 выбран из водорода, C_{1-4} алкила и циклопропила.
13. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где R^5 представляет собой водород.
14. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, где R^6 представляет собой метил.
15. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-14, где n равен 0.
16. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, где X^7 представляет собой CR^7 .
17. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 16, где R^7 выбран из
- (a) водорода и галогена; и
 - (b) C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.
18. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-17, где R^8 выбран из

(a) водорода и галогена; и

(b) C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.

19. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-18, где R⁹ выбран из

(a) водорода и галогена; и

(b) C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.

20. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-18, где R¹⁰ выбран из водорода, галогена и C₁₋₄ алкила, который является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.

21. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-20, где R¹¹ выбран из водорода, галогена и C₁₋₄ алкила, который является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена.

22. Соединение по п. 1, которое выбрано из следующих соединений:

(S)-2-(4-метил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-N-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;

(S)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(4-метил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид;

(S)-2-(4-изопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-N-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;

(S)-2-(4-изопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;

(S)-2-(4-метил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;

(S)-N-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(4-метил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид;

(S)-2-(4-изопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;

(S)-N-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(4-изопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид;

- (S)-2-(1-(*трет*-бутил)-4-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил)-2-(3-изопропил-1,7-диметил-4-оксо-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5(4*H*)-ил)ацетамид;
- (S)-2-(1-(*трет*-бутил)-4-изопропил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-(*трет*-бутил)-4-изопропил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-(*трет*-бутил)-4-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-(*трет*-бутил)-4-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-(*трет*-бутил)-4-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-(*трет*-бутил)-4-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-изопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метоксифенил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)-2-(1,3,4-триметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид;
- (S)-2-(1-изопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-изопропил-3-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(3-фторфенил)этил)ацетамид;

- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2,5-диметилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1,3-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дифторфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метокси-3-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(4-циклопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;

- (S)-2-(4-циклопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(4-циклопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(4-циклопропил-7-оксо-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-изопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(3-изопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-2-(3-изопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-изопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-изопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-изопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-изопропил-3,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-2-(1-изопропил-3,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-изопропил-3,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-изопропил-3,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-изопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид;

(S)-2-(1,3-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид;

N-(1-(хроман-6-ил)этил)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид;

(S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;

(S)-*N*-(1-(4-хлор-2-метилфенил)этил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;

(S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-мезитилэтил)ацетамид;

(S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2,4-диметилфенил)этил)ацетамид;

(S)-*N*-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;

(S)-*N*-(1-(4-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;

(S)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;

(S)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;

(S)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-мезитилэтил)ацетамид;

(S)-*N*-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид;

(S)-2-(1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;

(S)-2-(1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;

(S)-2-(1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*пара*-толил)этил)ацетамид;

(S)-2-(1-изопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;

(S)-2-(1-изопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;

- (S)-2-(1-изопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-изопропил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- 5-(2-(2-(4-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-3-циклопропил-1-метил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-4-он;
- 6-(2-(2-(4-хлорфенил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1-циклопропил-3-метил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-он;
- (S)-2-(1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-2-(1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-изопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-2-(1-изопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;

- (S)-2-(1-изопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-изопропил-3,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2-(1,3,4-триметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид;
- (S)-2-(1-изопропил-3-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид;
- N*-(1-(хроман-6-ил)этил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- 2-(1-циклопропил-3,4-диметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)ацетамид;
- 2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;

- (S)-N-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1,3,7-триметил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)-2-(1,3,7-триметил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-N-(1-(*para*-толил)этил)-2-(1,3,7-триметил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2-(1,3,7-триметил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(пара-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(1,3,7-триметил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-N-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-2-(1,3-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-d]пиридазин-5-ил)-N-(1-(2-фтор-4-метоксифенил)этил)ацетамид;

- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2,4-дифторфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-фтор-3-метоксифенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(2,4,6-трифторфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-фтор-3-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(3,5-дифторфенил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(2-хлор-6-фторфенил)этил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;
- (S)-2-(1,7-диметил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-5*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*napa*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-5*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*napa*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-имидазо[4,5-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;

- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-фенилэтил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(3-фторфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(2-хлор-6-фторфенил)этил)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-фенилэтил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(3-фторфенил)этил)-2-(1,3,4-триметил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид;
- (S)-2-(1-циклобутил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(1-(*meta*-бутил)-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(пара-толил)этил)ацетамид;
- (S)-2-(3-циклопропил-1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (*R*)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;
- (S)-*N*-(1-(4-хлорфенил)этил)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид;

(S)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;

(S)-*N*-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид;

(S)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;

(S)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)ацетамид;

(S)-2-(1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамид;

(S)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамид;

(S)-2-(1-изопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамид;

(S)-2-(1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(*para*-толил)этил)ацетамид;

(S)-*N*-(1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;

(S)-*N*-(1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)-2-(1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;

(S)-2-(1-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамид;

(S)-*N*-(циклопропил(фенил)метил)-2-(1-циклопропил-3-метил-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-5-ил)ацетамид;

(S)-2-(1-метил-7-оксо-1,7-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-6-ил)-*N*-(1-(4-(метил-*d*₃)фенил)этил)ацетамид;

таутомер любого из вышеупомянутых соединений и фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых соединений или его таутомера.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая:

соединение, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, определенные по любому из пп. 1-22; и

и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

24. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, определенные по любому из пп. 1-22, для применения в качестве лекарственного средства.

25. Соединение, таутомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-22 для применения при лечении заболевания, нарушения или состояния, выбранного из шизофрении, нарушения аутического спектра, нарушений сна, депрессии, биполярного расстройства, когнитивного нарушения, расстройства дефицита внимания и гиперактивности, посттравматического стрессового расстройства, нарушения, вызванного употреблением психоактивных веществ, злоупотребления запрещенными веществами, зависимости от лекарственных средств, нарушений пищевого поведения, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожных нарушений, эпилепсии, боли, фибромиалгии, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

26. Способ активации GPR139 у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту соединения, таутомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-22.

27. Способ лечения у субъекта заболевания, нарушения или состояния, причем способ включает в себя введение субъекту соединения, таутомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-22, где заболевание, нарушение или состояние ассоциировано с GPR139.

28. Способ лечения у субъекта заболевания, нарушения или состояния, причем способ включает в себя введение субъекту соединения, таутомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-22, где заболевание, нарушение или состояние выбрано из шизофрении, нарушения аутического спектра, нарушений сна, депрессии, биполярного расстройства, когнитивного нарушения, расстройства дефицита внимания и гиперактивности, посттравматического стрессового расстройства, нарушения, вызванного употреблением психоактивных веществ, злоупотребления запрещенными веществами, зависимости от лекарственных средств, нарушений пищевого поведения, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожных нарушений, эпилепсии, боли, фибромиалгии, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

29. Комбинация, включающая в себя соединение, таутомер или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-22, и по меньшей мере одно дополнительное фармакологически активное средство.