

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042124**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.01.17

(21) Номер заявки
202091055

(22) Дата подачи заявки
2018.10.29

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(54) **АМИНОИМИДАЗОПИРИДАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ**

(31) **62/578,607; 62/626,853**

(32) **2017.10.30; 2018.02.06**

(33) **US**

(43) **2020.07.17**

(86) **PCT/US2018/057968**

(87) **WO 2019/089442 2019.05.09**

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

(72) Изобретатель:
**Мертцман Майкл Е., Дзирба Кэролин
Дайан, Гуэрнон Джейсон М., Харт
Эми С., Луо Гуанлинь, Макор
Джон Е., Питтс Уильям Дж., Ши
Цзяньлянь, Спергель Стивен Н. (US)**

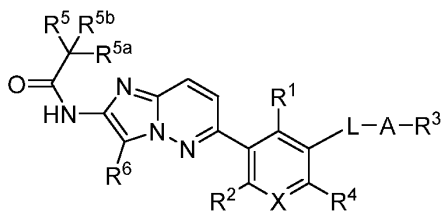
(74) Представитель:
**Гизатуллин Ш.Ф., Глухарёва А.О.,
Угрюмов В.М. (RU)**

(56) **WO-A1-2018148626
US-A1-2009163489**

PHILIP A. HARRIS ET AL.: "Discovery of a First-in-Class Receptor Interacting Protein 1 (RIP1) Kinase Specific Clinical Candidate (GSK2982772) for the Treatment of Inflammatory Diseases", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 4, 10 February 2017 (2017-02-10), pages 1247-1261, XP055448328, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01751, the whole document

PHILIP A. HARRIS ET AL.: "Discovery of Small Molecule RIP1 Kinase Inhibitors for the Treatment of Pathologies Associated with Necroptosis", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 4, no. 12, 12 December 2013 (2013-12-12), pages 1238-1243, XP55123759, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml400382p, the whole document

(57) Соединения, имеющие формулу (I), и их энантиомеры и диастереомеры, стереоизомеры, фармацевтически приемлемые соли



(I)

являются полезными в качестве киназных модуляторов, включая модуляторы RIPK1. Все переменные являются такими, как описано в настоящем документе.

B1**042124****042124****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка имеет право на приоритет в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) предварительной заявки на патент США № 62/578607, поданной 30 октября 2017 года, и предварительной заявки на патент США 62/626853, поданной 6 февраля 2018 года, которые включены в настоящий документ в полном объеме.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют рецептор-взаимодействующие протеинкиназы, и к способам их получения и применения. В частности, настоящее изобретение относится к аминимидазопиридазинам в качестве ингибиторов рецептор-взаимодействующей протеинкиназы 1 (RIPK1).

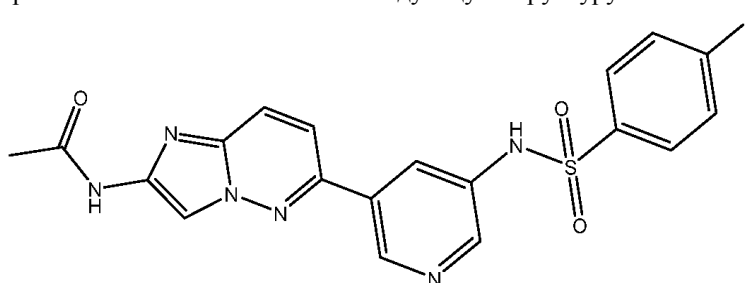
Предпосылки создания изобретения

Апоптоз и некроз представляют два разных механизма гибели клеток. Апоптоз является высоко регулируемым процессом, в который вовлечены каспазы, относящиеся к семейству цистеиновых протеаз, и который характеризуется сморщиванием клетки, конденсацией хроматина и деградацией ДНК. В противоположность этому, некроз связан с набуханием клеток и органелл, и разрывом в плазматической мембране с последующим высвобождением содержимого клетки во внеклеточное пространство и вторичным воспалением (Kroemer et al., (2009) Cell Death Differ 16:3-11). Некроз считается пассивной, нерегулируемой формой гибели клеток; однако появляющиеся доказательства указывают на то, что некоторый некроз может быть индуцирован регулируемыми путями сигнальной трансдукции, такими как пути, опосредованные рецептор-взаимодействующими протеинкиназами (RIPK), особенно в условиях, когда каспазы ингибированы или не могут быть эффективно активированы (Golstein P & Kroemer G (2007) Trends Biochem. Sci. 32:37-43; Festjens et al. (2006) Biochim. Biophys. Acta 1757:1371-1387). Известно, что стимуляция семейства Fas и TNFR рецепторов домена смерти (DR) опосредует апоптоз в большинстве типов клеток посредством активации внешнего пути каспазы. Кроме того, в некоторых клетках, дефицитных по каспазе-8 или обработанных ингибитором панкаспазы Z-VAD, стимуляция рецепторов домена смерти (DR) вызывает зависимость от рецептор-взаимодействующей протеинкиназы 1 (RIPK1) запрограммированную гибель некротических клеток вместо апоптоза (Holler et al. (2000) Nat. Immunol. 1:489-495; Degterev et al. (2008) Nat. Chem. Biol. 4:313-321). Этот новый механизм гибели клеток называется "запрограммированный некроз" или "некроптоз" (Degterev et al., (2005) Nat Chem Biol 1:112-119).

Некроптоз может быть запущен рядом механизмов, включая активацию рецептора TNF, вовлечение Toll-подобных рецепторов, генотоксический стресс и вирусную инфекцию. После различных стимулов сигнальный путь, который приводит к некроптозу, зависит от киназной активности RIPK1 и RIPK3. (He et al., (2009) Cell 137:1100-1111; Cho et al., (2009) Cell 137:1112-1123; Zhang et al., (2009) Science 325:332-336).

Нарушение регуляции сигнального пути некроптоза связано с воспалительными заболеваниями, такими как некроз макрофагов в развитии атеросклероза, вирус-индуцированное воспаление, синдром системного воспалительного ответа и этанол-индуцированное поражение печени, нейродегенерация, такая как отслойка сетчатки, ишемия, боковой амиотрофический склероз (ALS) и болезнь Гоше (Trichonas et al., (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107, 21695-21700; Lin et al., (2013) Cell Rep. 3, 200-210; Cho et al., (2009) Cell, 137, 1112-1123; Duprez et al., (2011) Immunity 35, 908-918; Roychowdhury et al., Hepatology 57, 1773-1783; Vandenabeele et al., (2010) Nature 10, 700-714; Vandenabeele et al., (2010) Sci. Signalling 3, 1-8; Zhang et al., (2010) Cellular & Mol. Immunology 7, 243-249; Moriwaki et al., (2013) Genes Dev. 27, 1640-1649; Ito et al., (2016) Science 353, 603-608; Vitner et al., (2014) Nature Med. 20, 204-208).

Публикация патента US 2009/0163489 раскрывает соединения, которые ингибируют фосфоинозитид-3-киназу. Пример 11 в US 2009/0163489 имеет следующую структуру:



При тестировании соединения по примеру 11 в анализе RIPK1, описанном выше, было обнаружено, что значение IC_{50} равно 11 мкМ.

Мощный, селективный, низкомолекулярный ингибитор активности RIPK1 будет блокировать RIPK1-зависимую провоспалительную передачу сигналов и тем самым обеспечивать терапевтическую пользу при воспалительных заболеваниях, характеризующихся повышенной и/или disregулированной активностью киназы RIPK1.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает новые аминимидазопиридазины, включая их стереоизомеры, таутомеры, изотопы, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, соли или сольваты, которые яв-

ляются полезными в качестве ингибиторов RIPK1.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы и промежуточные соединения для получения соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, изотопов, пролекарств, фармацевтически приемлемых солей, солей или сольватов.

Соединения по изобретению можно применять в лечении и/или профилактике состояний, связанных с aberrантной активностью RIPK1.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в терапии.

Соединения по настоящему изобретению можно применять для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики состояния, связанного с aberrантной активностью RIPK1.

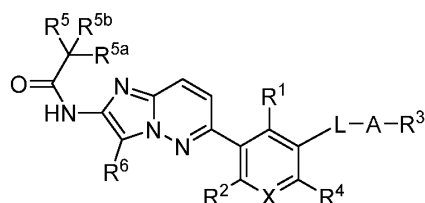
В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, опосредованных по меньшей мере частично RIPK1, включая воспалительные заболевания, ишемию, нейродегенерацию и болезнь Гоше, при этом указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, как описано выше.

Соединения по изобретению можно применять отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя другими агентами.

Эти и другие признаки изобретения будут изложены в расширенной форме по мере раскрытия изобретения.

Подробное описание вариантов осуществления изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I) или их стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

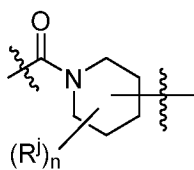


(I)

R¹ представляет собой H, галоген, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-галогеналкил, C₁₋₃-дейтероалкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкокси, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкокси или C₁₋₃-дейтероалкокси;

R² представляет собой H, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкил, C₁₋₃-галогеналкокси, C₁₋₃-дейтероалкил, C₁₋₃-дейтероалкокси, галоген, NH₂ или CN;

L представляет собой C(O)NR^a или



альтернативно -L-A- представляет собой -CH₂-NR^aC(O)-;

R^a независимо представляет собой H, C₁₋₄-алкил или C₁₋₄-дейтероалкил;

альтернативно, R^a представляет собой ((фосфонокси)алкилкарбонилокси)-алкил,

((амино)алкилкарбонилокси)алкил,

((амино)циклоалкилкарбонилокси)алкил,

((((фосфонокси)алкил)карбонилокси)алкил)оксикарбонил,

((((фосфонокси)циклоалкил)карбонилокси)алкил)оксикарбонил,

((((амино)алкил)карбонилокси)алкил)оксикарбонил,

((((амино)циклоалкил)карбонилокси)алкил)оксикарбонил или

((((фосфонокси)(алкокси)бензоил)алкил)оксикарбонил;

A представляет собой C₁₋₄-алкил, замещенный 0-1 OH, C₁₋₄-алкокси, замещенный 0-1 OH, C₁₋₄-дейтероалкил, замещенный 0-1 OH, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкил-, C₁₋₃-алкил-C₃₋₆-циклоалкил-, гетероцикл-С₀₋₃-алкил, где алкил замещен 0-1 OH, и гетероцикл представляет собой 3-6-членное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из O, N или S, и замещен 0-2 OH, галоген или C₁₋₃-алкилом;

R³ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, при этом любая из фенильных или гетероарильных групп замещена 0-3 R^{3a};

R^{3a} представляет собой галоген, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, гидроксид-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-дейтероалкил,

C₁₋₆-дейтероалкокси, C₁₋₆-галогеналкил, C₁₋₆-галогеналкокси, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₆-галогенциклоалкил, C₃₋₆-циклоалкокси, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкокси-, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-дейтероалкокси-, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-галогеналкокси-, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₃-алкил-, C₃₋₆-циклоалкокси-C₁₋₃-алкил-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₃₋₆-циклоалкил-SO₂-, арил, C₆₋₁₀-арил-O-, C₆₋₁₀-арил-S-, NR^cR^dCO-, (OH)₂P(O)-O-, гетероцикл-, гетероцикл-O-, гетероцикл-CH₂-, гетероцикл-C(O)-, при этом каждый гетероцикл независимо представляет собой 4-6-членное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, и при этом каждый алкил, циклоалкил, арил или гетероцикл замещен 0-2 R^b;

альтернативно 2 R^{3a} на соседних атомах могут соединяться с образованием -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -O-(CH₂)₃- или -O-(CH₂)₂-O-;

R^b в каждом случае независимо представляет собой OH, C₁₋₃-алкил, гидрокси C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, галоген, C=O или C₁₋₃-галогеналкил или C₃₋₆-циклоалкил;

R^c и R^d независимо выбраны из H, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-дейтероалкила, C₃₋₆-циклоалкила или взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, и замещенное 0-4 заместителями, выбранными из дейтерия или галогено;

R⁴ представляет собой H, Cl, F, Br, C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеналкил, C₁₋₄-дейтероалкил, C₁₋₄-дейтероалкокси, циклопропил или NR^eR^f;

R^e и R^f независимо выбраны из H, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-дейтероалкила, C₃₋₆-циклоалкила или взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, замещенное 0-4 заместителями, выбранными из дейтерий или галогено;

R⁵ представляет собой H, HO-, C₁₋₃-алкил-C(O)O-, CN, C₁₋₃-алкокси, NR^gR^h-, (OH)₂P(O)O- или NH₂CHR⁸CO-, где R⁸ представляет собой H, C₁₋₃-алкил или C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил;

R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из H, C₁₋₃-алкила,

или R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-2 заместителями, выбранными из F, C₁₋₃-алкила или C₁₋₃-галогеналкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

или R⁵ отсутствует, и R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-1 заместителем, выбранным из F, или C₁₋₃-алкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^g и R^h независимо выбраны из H, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-дейтероалкила или C₃₋₆-циклоалкила;

альтернативно R^g и R^h вместе с азотом, к которому они присоединены, соединяются с образованием пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пирролидинила или азетидинила, любые из которых замещены 0-3 R¹;

R¹ представляет собой C₁₋₃-алкил, галоген или C₁₋₃-галогеналкил;

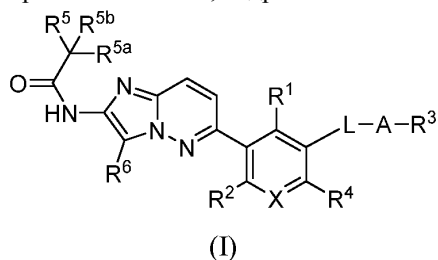
R¹ представляет собой галоген или OH;

R⁶ представляет собой H или C₁₋₃-алкил;

X представляет собой N или C-R⁷; где R⁷ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкил или C₁₋₃-галогеналкокси; и

n равно 0, 1 или 2.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектах, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где



R¹ представляет собой H, галоген, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-галогеналкил, C₁₋₃-дейтероалкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкокси, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкокси или C₁₋₃-дейтероалкокси;

R² представляет собой H, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкил, C₁₋₃-галогеналкокси, C₁₋₃-дейтероалкил, C₁₋₃-дейтероалкокси, галоген, NH₂ или CN;

L представляет собой C(O)NR^a или -NR^aC(O)-;

альтернативно, -L-A- представляет собой -CH₂-NR^aC(O)-;

R^a независимо представляет собой H, C₁₋₄-алкил или C₁₋₄-дейтероалкил;

A обозначает C₁₋₄-алкил, замещенный 0-1 OH, C₁₋₄-дейтероалкил, замещенный 0-1 OH, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкил-, C₁₋₃-алкил-C₃₋₆-циклоалкил-;

R³ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, при этом любые из фенильных или гетероарильных групп замещены 0-3 R^{3a};

R^{3a} представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, гидроксид- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -дейтероалкил, C_{1-6} -дейтероалкокси, C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -галогеналкокси, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -галогенциклоалкил, C_{3-6} -циклоалкокси, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкокси-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -дейтероалкокси-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -галогеналкокси-, C_{1-6} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{3-6} -циклоалкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{1-4} -алкил- SO_2 -, C_{3-6} -циклоалкил- SO_2 -, C_{6-10} -арил-S-, NR^cR^dCO -, гетероцикл-, гетероцикл-О-, гетероцикл- CH_2 -, при этом каждый гетероцикл независимо представляет собой 4-6-членное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, и при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл замещен 0-2 R^b ;

R^b в каждом случае независимо представляет собой C_{1-3} -алкил, галоген, C=O или C_{1-3} -галогеналкил;

R^c и R^d независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -дейтероалкила, C_{3-6} -циклоалкила или взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, и замещенное 0-4 заместителями, выбранными из дейтерия или галогенов;

R^4 представляет собой H, Cl, F, Br, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкил, C_{1-4} -дейтероалкил, C_{1-4} -дейтероалкокси, циклопропил или NR^eR^f ;

R^e и R^f независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -дейтероалкила, C_{3-6} -циклоалкила или взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, замещенное 0-4 заместителями, выбранными из дейтерия или галогенов;

R^5 представляет собой H, HO-, C_{1-3} -алкил-C(O)O-, CN, C_{1-3} -алкокси, NR^gR^h -, $(OH)_2P(O)O$ - или NH_2CHR^8CO -, где R^8 представляет собой H, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил;

R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила, или R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-1 заместителем, выбранным из F или

C_{1-3} -алкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

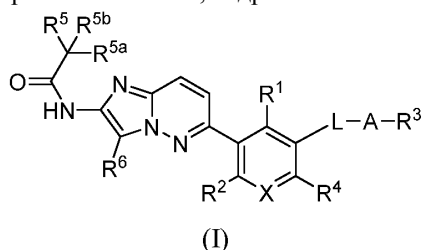
или R^5 отсутствует, и R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-1 заместителем, выбранным из F или C_{1-3} -алкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 гетероатома, выбранные из N, O и S;

R^g и R^h независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -дейтероалкила или C_{3-6} -циклоалкила;

R^6 представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

X представляет собой N или C- R^7 ; где R^7 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкил или C_{1-3} -галогеналкокси.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектах, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где



R^1 представляет собой H, галоген, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил, C_{1-3} -дейтероалкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси или C_{1-3} -дейтероалкокси;

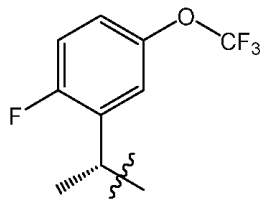
R^2 представляет собой H, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкил, C_{1-3} -галогеналкокси, C_{1-3} -дейтероалкил, C_{1-3} -дейтероалкокси, галоген, NH_2 или CN;

L представляет собой C(O)NR^a;

альтернативно, -L-A- представляет собой -CH₂-NR^aC(O)-;

R^a независимо представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -дейтероалкил;

альтернативно, R^a представляет собой



A представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-4} -дейтероалкил, замещенный 0-1 OH, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкил- C_{3-6} -циклоалкил-;

R^3 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, при этом любые из фенильных или гетероарильных групп замещены 0-3 R^{3a} ;

R^{3a} представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, гидроксид- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -дейтероалкил,

C₁₋₆-дейтероалкокси, C₁₋₆-галогеналкил, C₁₋₆-галогеналкокси, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₆-галогенциклоалкил, C₃₋₆-циклоалкокси, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкокси-, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-дейтероалкокси-, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-галогеналкокси-, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₃-алкил-, C₃₋₆-циклоалкокси-C₁₋₃-алкил-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₃₋₆-циклоалкил-SO₂-, C₆₋₁₀-арил-S-, NR^cR^dCO-, (OH)₂P(O)-O-, гетероцикл-, гетероцикл-O-, гетероцикл-CH₂-, при этом каждый гетероцикл независимо представляет собой 4-6-членное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, и при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл замещен 0-2 R^b;

R^b в каждом случае независимо представляет собой C₁₋₃-алкил, галоген, C=O или C₁₋₃-галогеналкил;

R^c и R^d независимо выбраны из H, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-дейтероалкила, C₃₋₆-циклоалкила или взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, и замещенное 0-4 заместителями, выбранными из дейтерия или галогено;

R⁴ представляет собой H, Cl, F, Br, C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеналкил, C₁₋₄-дейтероалкил, C₁₋₄-дейтероалкокси, циклопропил или NR^eR^f;

R^e и R^f независимо выбраны из H, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-дейтероалкила, C₃₋₆-циклоалкила или взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, замещенное 0-4 заместителями, выбранными из дейтерия или галогено;

R⁵ представляет собой H, HO-, C₁₋₃-алкил-C(O)O-, CN, C₁₋₃-алкокси, NR^gR^h-, (OH)₂P(O)O- или NH₂CHR⁸CO-, где R⁸ представляет собой H, C₁₋₃-алкил или C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил;

R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из H, C₁₋₃-алкила,

или R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-1 заместителем, выбранным из F или

C₁₋₃-алкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

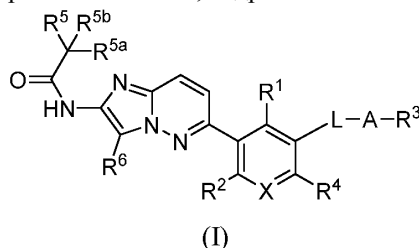
или R⁵ отсутствует, и R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-1 заместителем, выбранным из F или C₁₋₃-алкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^g и R^h независимо выбраны из H, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-дейтероалкила или C₃₋₆-циклоалкила;

R⁶ представляет собой H или C₁₋₃-алкил;

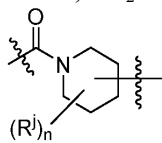
X представляет собой N или C-R⁷, где R⁷ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкил или C₁₋₃-галогеналкокси.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектах, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где



R¹ представляет собой H, галоген, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-галогеналкил, C₁₋₃-дейтероалкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкокси, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкокси или C₁₋₃-дейтероалкокси;

R² представляет собой H, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкил, C₁₋₃-галогеналкокси, C₁₋₃-дейтероалкил, C₁₋₃-дейтероалкокси, галоген, NH₂ или CN;



L представляет собой C(O)NR^a или - (R¹)_n ;

альтернативно, -L-A- представляет собой -CH₂-NR^aC(O)-; R^a независимо представляет собой H, C₁₋₄-алкил или C₁₋₄-дейтероалкил; A представляет собой C₁₋₄-алкил, замещенный 0-1 OH, C₁₋₄-алкокси, замещенный 0-1 OH, C₁₋₄-дейтероалкил, замещенный 0-1 OH, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкил-, C₁₋₃-алкил-C₃₋₆-циклоалкил-, гетероциклил-C₀₋₃-алкил, где алкил замещен 0-1 OH, и гетероцикл представляет собой 3-6-членное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из O, N или S, и замещен 0-2 заместителями, выбранными из OH, галоген или C₁₋₃-алкила;

R³ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, при этом любые из фенильных или гетероарильных групп замещены 0-3 R^{3a};

R^{3a} представляет собой галоген, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, гидрокси-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-дейтероалкил, C₁₋₆-дейтероалкокси, C₁₋₆-галогеналкил, C₁₋₆-галогеналкокси, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₆-галогенциклоалкил, C₃₋₆-циклоалкокси, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкокси-, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-дейтероалкокси-, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-галогеналкокси-, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₃-алкил-, C₃₋₆-циклоалкокси-C₁₋₃-алкил-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₃₋₆-циклоалкил-

SO₂-, арил, C₆₋₁₀-арил-O-, C₆₋₁₀-арил-S-, NR^cR^dCO-, гетероцикл-, гетероцикл-O-, гетероцикл-CH₂-, гетероцикл-C(O)-, где каждый гетероцикл независимо представляет собой 4-6-членное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, и где каждый алкил, циклоалкил, арил или гетероцикл замещен 0-2 R^b;

альтернативно 2 R^{3a} на соседних атомах могут объединяться с образованием -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -O-(CH₂)₃- или -O-(CH₂)₂-O-;

R^b в каждом случае независимо представляет собой OH, C₁₋₃-алкил, гидроксид-C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, галоген, C=O или C₁₋₃-галогеналкил или C₃₋₆-циклоалкил;

R^c и R^d независимо выбраны из H, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-дейтероалкила, C₃₋₆-циклоалкила или взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, и замещенное 0-4 заместителями, выбранными из дейтерия или галогенов;

R⁴ представляет собой H, Cl, F, Br, C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-галогеналкил, C₁₋₄-дейтероалкил, C₁₋₄-дейтероалкокси, циклопропил или NR^eR^f;

R^e и R^f независимо выбраны из H, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-дейтероалкила, C₃₋₆-циклоалкила или взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, замещенное 0-4 заместителями, выбранными из дейтерия или галогенов;

R⁵ представляет собой H, HO-, C₁₋₃-алкил-C(O)O-, CN, C₁₋₃-алкокси, NR^gR^h-, (OH)₂P(O)O- или NH₂CHR⁸CO-, где R⁸ представляет собой H, C₁₋₃-алкил или C₁₋₃-алкокси-C₁₋₃-алкил;

R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из H, C₁₋₃-алкила,

или R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-2 заместителями, выбранными из F, C₁₋₃-алкила или C₁₋₃-галогеналкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 гетероатома, выбранных из N и O и S;

или R⁵ отсутствует, и R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-1 заместителем, выбранным из F или C₁₋₃-алкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^g и R^h независимо выбраны из H, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-дейтероалкила или C₃₋₆-циклоалкила;

альтернативно, R^g и R^h вместе с азотом, к которому они присоединены, объединяются с образованием пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пирролидинила или азетидинила, любые из которых замещены 0-3 Rⁱ;

Rⁱ представляет собой C₁₋₃-алкил, галоген или C₁₋₃-галогеналкил;

R^j представляет собой галоген или OH;

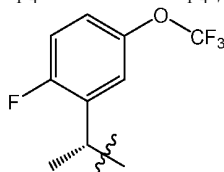
R⁶ представляет собой H или C₁₋₃-алкил;

X представляет собой N или C-R⁷; где R⁷ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкил или C₁₋₃-галогеналкокси; и

n равно 0, 1 или 2.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), как описано в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R^a независимо представляет собой H, C₁₋₄-алкил или C₁₋₄-дейтероалкил;



альтернативно, R^a представляет собой

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R³ представляет собой фенил или пиридинил, или пирролил, любые из которых замещены 0-3 R^{3a}.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R³ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, при этом любые из фенильных или гетероарильных групп замещены 0-3 R^{3a}.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

A представляет собой C₁₋₄-алкил, замещенный 0-1 OH, C₁₋₄-дейтероалкил, замещенный 0-1 OH.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R³ представляет собой фенил, замещенный 0-3 R^{3a}.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R^{3a} представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R^{3a} представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси или NR^cR^dCO- .

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R^1 представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

R^2 представляет собой H, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси;

R^4 представляет собой H, Cl, F или C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси;

R^4 представляет собой H, Cl, F или C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где:

A представляет собой $-CH_2-$, CD_2- , $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CD_3)-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH(OH)-$ или $-CH_2-$ циклопропил-.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

L представляет собой $C(O)NH$;

R^6 представляет собой H;

X представляет собой N или CR^7 ; и

R^7 представляет собой H или галогено.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

X представляет собой H.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

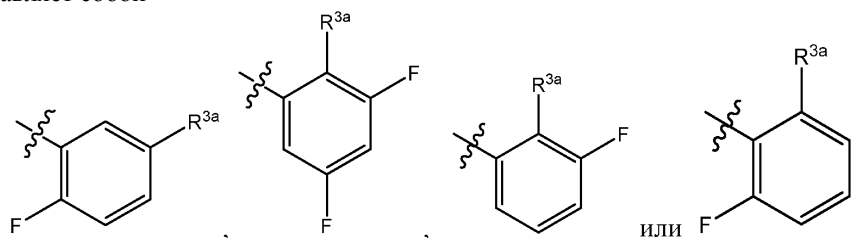
X представляет собой CR^7 .

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

A представляет собой $-CH_2-$ или $-CH(CH_3)-$.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R^3 представляет собой



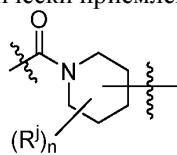
и где R^{3a} представляет собой C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкокси или C_{3-6} -циклоалкокси.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

L представляет собой $C(O)NR^a$.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), опи-

санные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где



L представляет собой

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

A представляет собой C_{1-4} -алкокси, замещенный 0-1 OH, гетероцикл- C_{0-3} -алкил, при этом алкил замещен 0-1 OH, и гетероцикл представляет собой 3-6-членное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из O, N, или S, и замещен 0-2 заместителями, выбранными из OH, галоген или C_{1-3} -алкила.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R^a независимо представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -дейтероалкил.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R^{3a} представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -дейтероалкил, C_{1-6} -дейтероалкокси, C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -галогеналкокси, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -галогенциклоалкил, C_{3-6} -циклоалкокси, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкокси-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -дейтероалкокси-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -галогеналкокси-, C_{1-6} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{3-6} -циклоалкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{1-4} -алкил- SO_2 -, C_{3-6} -циклоалкил- SO_2 -, C_{6-10} -арил-S-, NR^cR^dCO -, гетероцикл-, гетероцикл-O-, гетероцикл- CH_2 , где каждый гетероцикл независимо представляет собой 4-6-членное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, и где каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл замещен 0-2 R^b .

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R^b в каждом случае независимо представляет собой OH, C_{1-3} -алкил, гидрокси- C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, галоген, $C=O$ или C_{1-3} -галогеналкил или C_{3-6} -циклоалкил.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R^5 представляет собой H, HO -, C_{1-3} -алкил- $C(O)O$ -, CN , C_{1-3} -алкокси, NR^gR^h -, $(OH)_2P(O)O$ - или NH_2CHR^8CO -, где R^8 представляет собой H, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил;

R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила,

или R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-2 заместителями, выбранными из F, C_{1-3} -алкила или C_{1-3} -галогеналкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 гетероатома, выбранных из N O и S;

или R^5 отсутствует, и R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-1 заместителем, выбранным из F или C_{1-3} -алкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R^5 представляет собой H, HO -, C_{1-3} -алкил- $C(O)O$ -, CN , C_{1-3} -алкокси, NR^gR^h -, $(OH)_2P(O)O$ - или NH_2CHR^8CO -, где R^8 представляет собой H, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил; и

R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила.

В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (I) или соединения формулы (I), описанные в любом из других вариантов осуществления или аспектов, их соли, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где

R^{3a} представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -галогеналкокси, C_{1-6} -алкокси или NR^cR^dCO -.

Другой вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, при этом соединение выбрано из соединений по примерам.

Настоящее изобретение также направлено на фармацевтические композиции, полезные для лечения заболеваний, связанных с модуляцией киназ, включая модуляцию рецептор-взаимодействующих протеинкиназ, таких как RIPK1, содержащие соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые

соли и фармацевтически приемлемые носители или разбавители.

Изобретение, кроме того, относится к способам лечения заболеваний, связанных с модуляцией киназ, включая модуляцию рецептор-взаимодействующих протеинкиназ, таких как RIPK1, включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения согласно формуле (I).

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает методики и промежуточные соединения для получения соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения пролиферативных заболеваний, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний, включающий введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона или язвенный колит, псориаз, системную красную волчанку (SLE), ревматоидный артрит, рассеянный склероз (MS), отторжение трансплантата, неалкогольный стеатогепатит (NASH) или ишемию-реперфузию.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом состояние выбрано из системной красной волчанки (SLE), рассеянного склероза (MS), отторжения трансплантата, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, метастатической меланомы, саркомы Капоши, множественной миеломы, солидных опухолей, неоваскуляризации глаза и инфантильной гемангиомы, В-клеточной лимфомы, системной красной волчанки (SLE), псориазического артрита, множественного васкулита, язва, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ITP), миастении гравис, аллергического ринита, рассеянного склероза (MS), отторжения трансплантата, диабета I типа, мембранозного нефрита, аутоиммунного тиреоидита, болезни Холодовых и тепловых агглютининов, синдрома Эванса, гемолитического уремического синдрома/ тромбоцитопенической пурпуры (HUS/TTP), саркоидоза, синдрома Шегрена, периферической невропатии, обыкновенной пузырчатки и астмы, неалкогольного стеатогепатита (NASH) или реперфузии-ишемии.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом состояние выбрано из некроза макрофагов при развитии атеросклероза, вирусиндуцированного воспаления, синдрома системного воспалительного ответа и этанол-индуцированного повреждения печени, нейродегенерации, такой как отслоение сетчатки, дегенерация сетчатки, влажной и сухой возрастной макулярной дегенерации (AMD), ишемии, бокового амиотрофического склероза (ALS) и болезни Гоше.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита (RA), сердечной недостаточности и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита и псориаза.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом состояние выбрано из неалкогольного стеатогепатита (NASH) и ишемии-реперфузии.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболеваний, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другими терапевтическими агентами.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединения по настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства для применения в терапии.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из соединений, приведенных в примерах, или комбинаций соединений, приведенных в примерах или в других вариантах осуществления, представленных в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления значение IC_{50} для соединений формулы (I) в анализах RIPK1, описанных ниже, составляет >200 нМ.

В еще одном варианте осуществления значение IC_{50} для соединений формулы (I) в анализах RIPK1, описанных ниже, составляет <200 нМ.

В еще одном варианте осуществления значение IC_{50} для соединений формулы (I) в анализах RIPK1, описанных ниже, составляет <20 нМ.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, изотопов, солей, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств для изготовления лекарственного средства для лечения рака, аллергического заболевания, аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания.

Настоящее изобретение может быть выполнено в других конкретных формах без отступления от его сущности или отличительных признаков. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов и/или вариантов осуществления изобретения, упомянутых в настоящем документе. Понятно, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут рассматриваться во взаимосвязи с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также понятно, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления представляет собой свой собственный независимый вариант осуществления. Более того, подразумевается, что любой элемент варианта осуществления объединяется с любым или всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Далее приведены определения терминов, используемых в этом описании и прилагаемой формуле изобретения. Первоначальное определение, предоставленное для группы или термина в настоящем документе, применяется к этой группе или термину по всему описанию и формуле изобретения, отдельно или как часть другой группы, если не указано иное.

В тех случаях, когда любая переменная (например, R^3) встречается более чем один раз в любом компоненте или формуле для соединения, ее определение в каждом случае является независимым от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа является замещенной 0-2 R^3 , тогда указанная группа необязательно может быть замещена двумя группами R^3 , и R^3 в каждом случае выбран независимо из определения R^3 . Также комбинации заместителей и/или переменных допускаются, только если каждая комбинация в результате приводит к стабильным соединениям.

В тех случаях, когда показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. В тех случаях, когда заместитель приведен без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения заданной формулы, тогда такой заместитель может быть связан посредством любого атома в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допускаются, если такие комбинации приводят в результате к стабильным соединениям.

В тех случаях, где имеются атомы азота (например, амины) в соединениях по настоящему изобретению, они могут быть преобразованы в N-оксиды путем обработки окислителем (например, MCPBA и/или пероксидами водорода) для получения других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, считается, что все показанные и заявленные атомы азота охватывают как показанный азот, так и его N-оксидное производное ($N \rightarrow O$).

В соответствии с условным обозначением, используемым в данной области, ξ — используется в структурных формулах в настоящем документе для обозначения связи, которая представляет собой точку присоединения фрагмента или заместителя к ядру или скелетной структуре.

Тире "-", которое не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-\text{CONH}_2$ присоединяется через атом углерода.

Термин "необязательно замещенный" в отношении конкретного фрагмента соединения формулы (I) (например, необязательно замещенная гетероарильная группа) относится к фрагменту, имеющему 0, 1, 2 или более заместителей. Например, "необязательно замещенный алкил" охватывает как "алкил", так и "замещенный алкил", как определено ниже. Специалистам в данной области будет понятно в отношении любой группы, содержащей один или более заместителей, что такие группы не предназначены для введения какой-либо замены или схем замещения, которые являются стерически нецелесообразными, синтетически неосуществимыми и/или по определению нестабильными.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" или "алкилен" включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющие определенное число атомов углерода. Например, " C_{1-10} -алкил" (или алкилен) включает C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 и C_{10} алкильные группы. Кроме того, например, " (C_1-C_6) алкил" обозначает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными так, что один или более их атомов водорода замещены другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил), пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил) и т.п.

В тех случаях, когда термин "алкил" используется вместе с другой группой, например, в "арилал-

кил", это сочетание определяет с большей специфичностью по меньшей мере один из заместителей, который будет содержать замещенный алкил. Например, "арилалкил" относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, в которой по меньшей мере один из заместителей представляет собой арил, такой как бензил. Таким образом, термин арил(C_{0-4})алкил включает замещенный низший алкил, имеющий по меньшей мере один арильный заместитель, а также включает арил, непосредственно связанный с другой группой, т.е. арил(C_0)алкил. Термин "гетероарилалкил" относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, где по меньшей мере один из заместителей представляет собой гетероарил.

Термин "алкенил" или "алкенилен" включает углеводородные цепи с прямой или разветвленной конфигурацией и имеющие одну или более двойных углерод-углеродных связей, которые могут встречаться в любом стабильном положении вдоль цепи. Например, " C_{2-6} -алкенил" (или алкенилен) включает C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 алкенильные группы. Примеры алкенила включают, но без ограничения, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил, 4-метил-3-пентенил и т.п.

Термин "алкинил" или "алкинилен" включает углеводородные цепи либо прямой, либо разветвленной конфигурации, и имеющие одну или более тройных углерод-углеродных связей, которые могут встречаться в любом стабильном положении вдоль цепи. Например, " C_{2-6} -алкинил" (или алкинилен) включает C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 алкинильные группы; такие как этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил и т.п.

В тех случаях, когда ссылка сделана на замещенную алкенильную, алкинильную, алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую группу, эти группы замещены одним-тремя заместителями, как определено выше для замещенных алкильных групп.

Термин "алкокси" относится к атому кислорода, замещенному алкилом или замещенному алкилу, как определено в настоящем документе. Например, термин "алкокси" включает группу -O- C_{1-6} -алкил, такую как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, изопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси, 3-метилпентокси и т.п. "Низший алкокси" относится к алкоксигруппам, имеющим от одного до четырех атомов углерода.

Должно быть понятно, что выбор для всех групп, в том числе, например, алкокси, тиоалкил и аминоалкил, будет сделан специалистом в данной области для обеспечения стабильных соединений.

Используемый в настоящем документе термин "замещенный" означает, что любой один или более атомов водорода на выбранном атоме или группе замещен выбором из указанной группы при условии, что не превышена нормальная валентность намеченного атома. В тех случаях, когда заместителем является оксо или кето (то есть =O), тогда 2 атома водорода на этом атоме заменены. Кетозаместители не присутствуют на ароматических группах. Если не указано иное, упомянутые заместители вовлечены в ядерную структуру. Например, понятно, что в тех случаях, когда (циклоалкил)алкил приведен в качестве возможного заместителя, точка присоединения этого заместителя к ядерной структуре находится в алкильной части. Двойные связи кольца в контексте настоящего изобретения представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя смежными атомами кольца (например, C=C, C=N или N=N).

Комбинации заместителей и/или переменных допускаются только, если такие комбинации приводят в результате к стабильным соединениям или применимым синтетическим промежуточным соединениям. Под стабильным соединением или стабильной структурой подразумевается соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы перенести выделение из реакционной смеси до применимой степени чистоты и последующее составление в эффективный терапевтический агент. Предпочтительно, чтобы перечисленные в настоящий момент соединения не содержали N-галогено, S(O)₂H или S(O)H-группу.

Термин "карбоцикл" или "карбоциклический" относится к насыщенному или ненасыщенному, или частично ненасыщенному, моноциклическому или бициклическому кольцу, в котором все атомы всех колец представляют собой углерод. Таким образом, термин включает циклоалкильные и арильные кольца. Моноциклические карбоциклы имеют от 3 до 6 кольцевых атомов, еще более типично 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклические карбоциклы имеют от 7 до 12 кольцевых атомов, например, организованных в виде бицикло[4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] системы, либо 9 или 10 кольцевых атомов, организованных в виде бицикло[5,6] или [6,6] системы. Примеры таких карбоциклов включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктаденил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан, [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, кольца с внутренним мостиком также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Карбоциклы могут включать циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и фенил. Когда используют термин "карбоцикл", подразумевается, что он включает "арил". Кольцо с мостиком встречается, когда один или несколько атомов углерода соединяют два несмежных атома углерода. Предпочтительные мостики представляют собой один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в бициклическое кольцо. Когда кольцо имеет мостик, заместители,

перечисленные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

Термин "арил" относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородным группам, имеющим от 6 до 12 атомов углерода в кольцевой части, таким как фенильная и нафтильная группы, каждая из которых может быть замещена. Предпочтительной арильной группой является необязательно замещенный фенил.

Термин "циклоалкил" относится к циклическим алкильным группам, включающим моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Предполагается, что C_{3-7} -циклоалкил включает C_3 , C_4 , C_5 , C_6 и C_7 циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, норборнил и т.п., которые необязательно могут быть замещены у любых доступных атомов в кольце(ах).

Термины "гетероциклоалкил", "гетероцикло", "гетероциклический" или "гетероциклил" могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к замещенным и незамещенным неароматическим 3-7-членным моноциклическим группам, 7-11-членным бициклическим группам и 10-15-членным трициклическим группам и ароматическим гетероарильным группам, как описано ниже, в которых по меньшей мере одно из колец имеет по меньшей мере один гетероатом (O, S или N), причем указанный гетероатом содержит кольцо, предпочтительно имеющее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N. Каждое кольцо такой группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота, при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце равно четырем или меньше, и дополнительно при условии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и атомы азота могут быть необязательно кватернизированы. Конденсированные кольца, составляющие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Гетероциклическая группа может быть присоединена к любому доступному атому азота или углерода. Термин "гетероцикл" включает "гетероарильные" группы. Как позволяет валентность, если указанное дополнительное кольцо представляет собой циклоалкил или гетероцикло, оно дополнительно необязательно замещено =O (оксо).

Примеры моноциклических гетероциклических групп включают азетидинил, пирролидинил, оксетанил, имидазолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопирепидил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 1-пиридонил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1,1-диоксотииенил и т.п. Типичные бициклические гетероциклические группы включают хинуклидинил.

Термин "гетероарил" относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам, 9- или 10-членным бициклическим группам и 11-14-членным трициклическими группам, которые имеют по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном из колец, указанное кольцо, содержащее гетероатом, предпочтительно имеет 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота, при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце равно четырем или менее, и каждое кольцо имеет по меньшей мере один атом углерода. Конденсированные кольца, составляющие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и атомы азота необязательно могут быть кватернизированы. Гетероарильные группы, которые являются бициклическими или трициклическими, должны включать по меньшей мере одно полностью ароматическое кольцо, а другое конденсированное кольцо или кольца могут быть ароматическими или неароматическими. Гетероарильная группа может быть присоединена к любому доступному атому азота или углерода любого кольца. Как позволяет валентность, если указанное дополнительное кольцо представляет собой циклоалкил или гетероцикло, оно дополнительно необязательно замещено =O (оксо).

Примеры моноциклических гетероарильных групп включают пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, фуранил, тиенил, оксадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и т.п.

Примеры бициклических гетероарильных групп включают индолил, бензотиазолил, бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридил, дигидроизоиндолил, тетрагидрохинолинил и т.п.

Типичные трициклические гетероарильные группы включают карбазолил, бензиндолил, фенантроллинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п.

Если не указано иное, в тех случаях, когда ссылка сделана на конкретно названный арил (например, фенил), циклоалкил (например, циклогексил), гетероцикло (например, пирролидинил, пиперидинил и морфолинил) или гетероарил (например, тетразолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тиазолил и фурил), эта ссылка подразумевает включение колец, имеющих от 0 до 3, предпочтительно 0-2, заместителей, выбранных из тех, которые перечислены выше для арильных, циклоалкильных, гетероцикло и/или

гетероарильных групп, в зависимости от конкретного случая.

Термин "галогено" или "галоген" относится к хлору, бром, фтору и йоду.

Термин "галогеналкил" означает замещенный алкил, имеющий один или несколько галогеновых заместителей. Например, "галогеналкил" включает моно-, би- и трифторметил.

Термин "галогеналкокси" означает алкоксигруппу, имеющую один или несколько галогеновых заместителей. Например, "галогеналкокси" включает OCF_3 .

Термин "гетероатомы" включает кислород, серу и азот.

Когда термин "ненасыщенный" используется в настоящем документе для обозначения кольца или группы, указанное кольцо или группа могут быть полностью ненасыщенными или частично ненасыщенными.

Специалист в данной области поймет, что в случае, когда в настоящем документе используется

обозначение " CO_2 ", предполагается, что оно относится к группе $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{—O—}$.

По всему тексту описания группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области для обеспечения стабильных фрагментов и соединений, а также соединений, применимых в качестве фармацевтически приемлемых соединений, и/или промежуточных соединений, применимых в получении фармацевтически приемлемых соединений.

Соединения формулы (I) могут находиться в свободной форме (без ионизации) или могут образовывать соли, которые также включены в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что ссылка на соединение по изобретению включает ссылку на его свободную форму и соли. Термин "соль(и)" обозначает соли кислоты и/или основания, образованные неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин "соль(и)" может включать цвиттерионы (внутренние соли), например, когда соединение формулы (I) содержит как основную часть молекулы, например, амин или пиридин, или имидазольное кольцо, и кислотную часть молекулы, например, карбоновую кислоту. Фармацевтически приемлемые (то есть нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, такие как, например, приемлемые соли металла и амина, в которых катион значительного не способствует токсичности или биологической активности соли. Однако могут быть использованы другие соли, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут применяться в процессе получения и, соответственно, включены в объем настоящего изобретения. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, взаимодействием соединения формулы (I) с количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, например, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Примеры кислотно-аддитивных солей включают ацетаты (например, образованные уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные соляной кислотой), гидробромиды (образованные бромистым водородом), гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, малеаты (образованные малеиновой кислотой), метансульфонаты (образованные метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, эфиры салициловой кислоты, сукцинаты, сульфаты (например, образованные серной кислотой), сульфонаты (например, указанные в настоящей заявке), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и т.п.

Типичные основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли, образованные с органическими основаниями (например, органическими аминами), такие как триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-Р-фенетиламин, 1-эфененамин, N,N-дибензилэтилендиамин, дегидроабетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или подобные фармацевтически приемлемые амины, и соли, образованные с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы с использованием веществ, таких как низшие алкилгалогениды (например, метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты), галогениды с длинной цепью (например, децил, лаурил, миристил и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и другие. В одном варианте осуществления соли включают соли моногидрохлорид, гидросульфат, метансульфонат, фосфат или нитрата.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения являются подходящими для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения, соли минеральных или органических кислот основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные соли аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изетионовая кислота и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены взаимодействием форм этих соединений в виде свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси двух; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей описан в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, раскрытие которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Рассматриваются все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению либо в смеси, либо в чистой или по существу чистой форме. Сtereoизомеры могут включать соединения, которые являются оптическими изомерами благодаря наличию одного или нескольких хиральных атомов, а также соединения, которые являются оптическими изомерами в силу ограниченного вращения вокруг одной или нескольких связей (атропоизомеры). Определение соединений по изобретению охватывает все возможные стереоизомеры и их смеси. В особенности охватывает рацемические формы и выделенные оптические изомеры, обладающие конкретной активностью. Рацемические формы могут быть разделены физическими способами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение с помощью хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов обычными способами, такими как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

Предполагается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий и тритий. В качестве примера, алкильный заместитель предназначен для охвата алкильных групп, содержащих водород, дейтерий и/или некоторую их комбинацию. Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Изотопно-меченые соединения по изобретению, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые описаны в настоящем документе, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого в иных случаях.

Также рассматриваются пролекарства и сольваты соединений по изобретению. Термин "пролекарство" означает соединение, которое при введении субъекту подвергается химическому превращению под действием метаболических или химических процессов с получением соединения формулы (I) и/или его соли, и/или сольвата. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биологически активного агента (то есть соединения формулы (I)), является пролекарством в рамках объема и сущности изобретения. Например, соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, являясь гидролизуемыми в организме с образованием соединений формулы (I) как таковых. Такие пролекарства предпочтительно вводят перорально, поскольку гидролиз во многих случаях происходит главным образом под влиянием пищеварительных ферментов. Может быть использовано парентеральное введение, когда сложный эфир сам по себе является активным, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы (I) включают C_{1-6} -алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C_{1-6} -алканоилокси- C_{1-6} -алкил, например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил, C_{1-6} -алкоксикарбонилокси- C_{1-6} -алкил, например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)метил и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые эфиры, используемые, например, в областях, связанных с пенициллином и цефалоспорином. Такие сложные эфиры могут быть получены с помощью обычных способов, известных в данной области.

Различные формы пролекарств хорошо известны из уровня техники. Например, такие производные пролекарств см. в публикациях:

- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) и Methods in Enzymology, Vol. 112, pp.

309-396, под редакцией K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, под редакцией Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); и

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, pp. 1-38 (1992),
каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки.

Соединения формулы (I) и их соли могут существовать в их таутомерной форме, в которой атомы водорода перемещены в другие части молекул, и химические связи между атомами этих молекул вследствие этого перегруппированы. Следует понимать, что все таутомерные формы настолько, насколько они могут существовать, включены в изобретение.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут содержать один или несколько асимметрических центров. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы соединений по настоящему изобретению включены в настоящее изобретение. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и тому подобное также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры предусматриваются в настоящем изобретении. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Из предшествующего уровня техники хорошо известно, как получить оптически активные формы, например, путем расщепления рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных веществ. Предусматриваются все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы, а также все геометрические изомерные формы структуры, если только конкретно не указывается определенная стереохимия или изомерная форма. Все геометрические изомеры, таутомеры, атропоизомеры, гидраты, сольваты, полиморфы и изотопно-меченые формы соединений, упомянутые в настоящем документе, и их смеси рассматриваются в объеме настоящего изобретения. Способы сольватации в целом известны из уровня техники.

Полезность

Соединения по изобретению модулируют киназную активность, включая модуляцию RIPK1. Соответственно, соединения формулы (I) применимы при лечении патологических состояний, связанных с модулированием киназной активности и, в частности, с селективным ингибированием активности RIPK1. В другом варианте осуществления соединения формулы (I) обладают предпочтительной селективностью в отношении активности RIPK1, предпочтительно по меньшей мере от 20 раз до свыше 1000 раз более селективны.

Используемые в настоящем документе термины "лечение" или "обработка" охватывают лечение патологического состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включают: (a) предупреждение или задержку появления патологического состояния у млекопитающего, в частности, в тех случаях, когда такое млекопитающее предрасположено к этому заболеванию, но у которого это заболевание еще не диагностировано; (b) ингибирование патологического состояния, то есть задержку его развития; и/или (c) достижение полного или частичного уменьшения симптомов или патологического состояния, и/или облегчение, улучшение состояния, снижения или излечения заболевания или нарушения и/или его симптомов.

В связи с их активностью в качестве селективных ингибиторов RIPK1, соединения формулы (I) применимы при лечении патологических состояний, связанных с RIPK1, включая, но без ограничения, воспалительные заболевания, такие как болезнь Крона и язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, астма, болезнь "трансплантат против хозяина", хроническая обструктивная болезнь легких; аутоиммунные заболевания, такие как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз; деструктивные заболевания костей, такие как резорбция кости, остеоартрит, остеопороз, поражение костей, связанное со множественной миеломой; пролиферативные заболевания, такие как острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз; ангиогенные нарушения, такие как ангиогенные нарушения, включающие солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза и гемангиому новорожденных; инфекционные заболевания, такие как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ALS, церебральная ишемия или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, онкологическими и вирусными заболеваниями, такими как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома и ВИЧ-инфекция и CMV ретинит, СПИД; фиброзные состояния, такие как неалкогольный стеатогепатит (NASH); и заболевания сердца, такие как ишемия-реперфузия; соответственно.

Более конкретно, специфические состояния или заболевания, которые можно лечить с помощью соединений по изобретению, включают, но без ограничения, панкреатит (острый или хронический), астму, аллергические реакции, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническое обструктивное заболевание легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастению гравис, ALS, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакцию "трансплантат против хозяина", воспалительную реакцию, вызванную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, псориази-

ческий артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, артрит, развивающийся в результате коревой краснухи, острый синовит, поражение β -клеток поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной нейтрофильной инфильтрацией; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритические состояния, церебральную форму малярии, хроническое воспалительное заболевание легких, силикоз, легочный саркоидоз, резорбцию кости, отторжение аллотрансплантата, повышение температуры и мышечную боль, обусловленные инфекцией, вторичная кахексия в результате инфекционного поражения, образование мелоиды, формирование рубцовой ткани, язвенный колит, нагноение, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелобластный лейкоз, хроническую гранулоцитарную лейкемию, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ишемию головного мозга или нейродегенеративное заболевание, обусловленное травматическим повреждением; ангиогенные заболевания, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза и детские гемангиомы; вирусные заболевания, включая острый гепатит (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ-инфекцию и цитомегаловирусный ретинит, СПИД, артрогриппозный ренальный холестаз или злокачественное новообразование и герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию при инсульте, инфаркте миокарда, органный гипоксию, васкулярную гиперплазию, кардиальное и ренальное реперфузионное повреждение, тромбоз, гипертрофию сердца, агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином, эндотоксикоз и/или токсический шок, состояния, ассоциированные с простагландинэндопероксидазой синтазой 2, и обыкновенную пузырчатку. Предпочтительными способами лечения являются те, в которых состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и обыкновенной пузырчатки, и неалкогольного рецидива гепатита и стеатогепатита (NASH). Альтернативно, предпочтительными способами лечения являются те, в которых состояние выбирают из ишемически-реперфузионного повреждения, включая ишемически-реперфузионное повреждение головного мозга, обусловленное инсультом, и ишемически-реперфузионное поражение сердца, обусловленное инфарктом миокарда.

Когда в настоящем документе используются термины "патологическое состояние, ассоциированное с RIPK1" или "заболевание или нарушение, связанное с RIPK1", каждый из них охватывает все патологические состояния, определенные выше, как если бы были повторены подробно, а также любое другое патологическое состояние, которое вызвано активностью RIPK1 киназы.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения таких патологических состояний, предусматривающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его соли. Предполагается, что "терапевтически эффективное количество" включает количество соединения по настоящему изобретению, которое является эффективным при введении в отдельности или в сочетании для ингибирования RIPK1.

Способы лечения патологических состояний, связанных с киназой RIPK1, могут включать введение соединений формулы (I) в отдельности или в сочетании друг с другом и/или другими подходящими терапевтическими агентами, применяемыми при лечении таких патологических состояний. Соответственно, "терапевтически эффективное количество" также включает количество комбинации заявленных соединений, которое является эффективным для ингибирования RIPK1 и/или лечения заболеваний, связанных с RIPK1.

Примеры других таких терапевтических агентов включают кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, цитокин-супрессирующие противовоспалительные средства (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммуносуппрессанты; ингибиторы транслокации ядра, такие как дезоксипергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероиды, такие как преднизон или дексаметазон; противовоспалительные антитела, такие как ведолизумаб и устекинумаб, ингибиторы противовоспалительной киназы, такие как ингибиторы TYK2, противовирусные средства, такие как абакавир; антипролиферативные средства, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, програф); цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF- α , такие как тенидап, антитела против TNF или растворимого рецептора TNF, рапамицин (сиролимус или рапамун) или их производные, и агонисты FGF21.

Указанные выше терапевтические средства при использовании в сочетании с соединениями по настоящему изобретению могут быть использованы, например, в тех количествах, которые указаны в Настольном справочнике врача (PDR), или которые иным образом определены специалистом в данной области. В способах по настоящему изобретению другое такое терапевтическое средство(а) можно вводить до, одновременно или после введения соединений по изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, способным лечить патологические состояния, связанные с киназой RIPK1, в том числе патологические состояния, опосредованные IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF- α , как описано выше.

Композиции по изобретению могут содержать другие терапевтические средства, как описано выше, и могут быть составлены, например, путем использования общепринятых твердых или жидких носителей

или разбавителей, а также фармацевтических добавок, тип которых соответствует способу желаемого введения {например, вспомогательные вещества, связующие вещества, консерванты, стабилизаторы, вкусо-ароматические добавки и т.д.) в соответствии с методиками, хорошо известными в области изготовления лекарственных средств.

Соответственно настоящее изобретение дополнительно включает композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к средам, обычно применяемым в области доставки биологически активных веществ животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, которые находятся в компетенции специалистов в данной области. Они включают, но без ограничения, тип и природу составляемого активного вещества; субъекта, которому вводят композицию, содержащую лекарственное средство; предполагаемый путь введения композиции; и целевое терапевтическое назначение. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному веществу, при этом такие дополнительные ингредиенты включены в состав по целому ряду причин, например, для стабилизации активного вещества, связывающих веществ и т.д., хорошо известных специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, оказывающих влияние на их выбор, можно найти в ряде легкодоступных источников, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., 1985, который включен в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Соединения формулы (I) могут быть введены любым способом, соответствующим состоянию, подвергаемому лечению, в зависимости от необходимости в сайт-специфическом лечении или количества доставляемого лекарственного средства. Местное применение обычно предпочтительно для заболеваний, связанных с кожей, и системное лечение предпочтительно для злокачественных опухолей или предраковых состояний, хотя предусмотрены и другие способы доставки. Например, соединения могут быть доставлены перорально, например, в форме таблеток, капсул, гранул, порошков или жидких композиций, включая сиропы; местно, например, в форме растворов, суспензий, гелей или мазей; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутривенной инъекции или инфузий (например, в виде стерильных инъектируемых водных или неводных растворов или суспензий); назально, например, с помощью спрея для ингаляции; местно, например, в форме крема или мази; ректально, например, в форме суппозитория; или с помощью липосом. Могут быть введены составы дозированных единиц, содержащие нетоксичные, фармацевтически приемлемые носители или разбавители. Соединения могут быть введены в форме, подходящей для немедленного или пролонгированного высвобождения. Немедленное высвобождение или пролонгированное высвобождение может быть достигнуто с помощью подходящих фармацевтических композиций или, в частности, в случае пролонгированного высвобождения, с помощью устройств, таких как подкожные имплантаты или осмотические насосы.

Типичные композиции для местного применения включают носитель для местного применения, такой как PLASTBASE® (минеральное масло, загущенное полиэтиленом).

Типичные композиции для перорального введения включают суспензии, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу для придания объема, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего агента, метилцеллюлозу в качестве усилителя вязкости и подслащающие вещества или ароматические вещества, например вещества, известные в данной области; и таблетки с немедленным высвобождением, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, дикальция фосфат, крахмал, стеарат магния и/или лактозу, и/или другие наполнители, связывающие вещества, наполнители, дезинтегрирующие вещества, разбавители и смазывающие вещества, например, известные в данной области. Также, соединения по изобретению могут быть доставлены перорально путем сублингвального и/или буккального введения, например, с помощью таблеток, полученных формованием, прессованием или сублимированной сушкой. Типичные композиции могут включать быстро растворяющие разбавители, такие как маннит, лактоза, сахароза и/или циклодекстрины. Кроме того, в такие композиции могут быть включены вспомогательные вещества высокой молекулярной массы, такие как целлюлозы (AVTCEL®) или полиэтиленгликоли (PEG); вспомогательное вещество, способствующее адгезии к слизистой оболочке, такой как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), натрий-карбоксиметилцеллюлоза (SCMC) и/или сополимер малеинового ангидрида (например, GANTREZ®); и агенты для контроля высвобождения, такие как полиакриловый сополимер (например, CARBOPOL 934®). Для облегчения производства и использования также могут быть добавлены смазывающие вещества, ароматизаторы, красители и стабилизаторы.

Типичные композиции для назального аэрозольного или ингаляционного введения включают растворы, которые могут содержать, например, бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, усилители абсорбции для усиления всасывания и/или биодоступности, и/или другие солюбилизующие или диспергирующие агенты, например, известные в данной области.

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

Типичные композиции для ректального введения включают суппозитории, которые могут содержать, например, подходящие нераздражающие наполнители, такие как масло какао, синтетические сложные эфиры глицеридов или полиэтиленгликоли, находящиеся в твердом состоянии при обычных температурах, но переходящие в жидкое состояние и/или растворяющиеся в полости прямой кишки для высвобождения лекарственного средства.

Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть определено специалистом в данной области и включает приводимые в качестве примера дозы для млекопитающего приблизительно от 0,05 до 1000 мг/кг; 1-1000 мг/кг; 1-50 мг/кг; 5-250 мг/кг; 250-1000 мг/кг массы тела активного соединения в день, которое может быть введено в однократной дозе или в виде отдельных разделенных доз, например от 1 до 4 раз в день. Будет понятно, что конкретный уровень дозы и частота введения дозы для любого конкретного субъекта могут варьировать и будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, вида, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и режима питания субъекта, способа и времени введения, скорости выведения, сочетания лекарственных средств и тяжести конкретного состояния. Предпочтительные субъекты для лечения включают животных, наиболее предпочтительно млекопитающих, таких как человек и домашние животные, такие как собаки, кошки, лошади и т.п. Таким образом, когда в настоящем документе используется термин "пациент", этот термин относится ко всем субъектам, наиболее предпочтительно к видам млекопитающих, патологическое состояние которых опосредовано уровнями фермента RIPK1.

Многopараметрический анализ фосфорилирования MLKL.

Клетки колоректальной аденокарциномы человека HT29-L23 поддерживали в среде RPMI 1640, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS, 1% пеницилина-стрептомицина и 10 mM HEPES. Клетки высевали при плотности 2000 клеток/лунку в 384-луночные микропланшеты, обработанные тканевой культурой (Greiner # 781090-3B), и инкубировали при 37°C (5% CO₂/95% O₂) в течение двух дней. В день проведения анализа клетки обрабатывали тестируемыми соединениями при конечных концентрациях 6,25-0,106 мкМ в течение 30 мин при 37°C (5% CO₂/95% O₂). Некроптос индуцировали с использованием смеси человеческого TNFα (35 нг/мл) (Peprotech, номер по каталогу 300-01A), миметика SMAC (из US 2015/0322111 A1) (700 нМ) и Z-VAD (140 нМ) (BD Pharmingen, номер по каталогу 51-6936). После шести часов инкубации при 37°C (5% CO₂/95% O₂) клетки фиксировали 4% формальдегидом (ACROS 11969-0010) в течение 15 минут при комнатной температуре и затем пермеабилizировали с помощью забуференного фосфатом физиологического раствора (PBS), содержащего 0,2% Triton-X-100, в течение 10 мин. Фосфорилирование MLKL определяли с использованием анти-MLKL (phospho S358) антитела (Abcam, ab187091) (разведение 1:1000 в блокирующем буфере [PBS, дополненный 0,1% BSA]) с инкубацией в течение ночи при 4°C. После трех промывок в PBS добавляли козы антикроличье Alexa-488 (разведение 1:1000) (Life Technologies, A11008) и Hoechst 33342 (Life Technologies, H3570) (разведение 1:2000) в блокирующем буфере в течение 1 ч при комнатной температуре. После еще трех циклов промывок в PBS микропланшеты герметично закрывали и клеточные изображения получали с помощью высококонтрастной системы визуализации ArrayScan VTI фирмы Cellomics, оснащенном камерой XI. Флуоресцентные изображения получали с использованием объектива с 10-кратным увеличением и наборов фильтров 386-23 BGRFRN_BGRFRN и 485-20 BGRFRN_BGRFRN для фосфорилирования ядер и MLKL, соответственно. Наборы изображений анализировали с использованием программного обеспечения Compartmental Analysis Bioapplication software (Cellomics). Уровень фосфорилирования MLKL определяли количественно как MEAN_CircRingAvgIntenRatio. Максимальный ингибирующий ответ определяли по активности, индуцированной Nec1s (CAS-номер: 852391-15-2, 6,25 мкМ). Величину IC₅₀ определяли как концентрацию соединения, которая обеспечивает 50% максимального ингибирования. Данные подгоняли с помощью логистического уравнения с 4 параметрами для вычисления величин IC₅₀ и Y_{max}.

HTRF-анализ связывания с RIPK1.

Готовили раствор, содержащий 0,2 нМ анти-GST-Tb (Cisbio, 61GSTTLB), 90,6 нМ зонда и 1 нМ His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324) в буфере FRET (20 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 0,015% Brij-35, 4 mM DTT, 0,05 мг/мл BSA). Используя Formulatrix Tempest, раствор детектирующего антитела/фермента/зонда (2 мл) распределяли по лункам планшета 1536 (Black Low Binding Polystyrene 1536 Plate (Corning, 3724)), содержащего 10 нл представляющих интерес соединений в соответствующей концентрации в DMSO. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. FRET оценивали с использованием планшет-ридера EnVision (возбуждение: 340 нМ, эмиссия: 520 нМ/495 нМ). Общий сигнал (0% ингибирования) рассчитывали по лункам, содержащим только 10 нл DMSO. Контрольный сигнал (100% ингибирования) рассчитывали по лункам, содержащим 10 нл 15 нМ стауроспорина и внутренних контролей.

Клонирование и бакуловирусная экспрессия конструкции RIPK1.

Кодирующую область человеческого RIPK1 (1-324), фланкированную сайтом NdeI на 5'-конце и стоп-кодоном TGA, и сайтом XhoI на 3'-конце, кодон-оптимизировали и ген синтезировали в GenScript USA Inc. (Piscataway, NJ) и субклонировали в модифицированный вектор pFastBacI (Invitrogen, Carlsbad, CA) с N-концевой меткой His-GST-TVMV для создания His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)-pFB. Правильность синтетического фрагмента подтверждали секвенированием.

Бакуловирус генерировали для конструкции с использованием системы экспрессии бакуловируса Bac-Bac (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. Вкратце, рекомбинантную бакмиду выделяли из трансформированных компетентных клеток *E.coli* DH10Bac (Invitrogen) и использовали для трансфекции клеток насекомых *Spodoptera frugiperda* (Sf9) (Invitrogen). Бакуловирус собирали через 72 ч после трансфекции и готовили вирусный раствор путем инфицирования свежих клеток Sf9 в соотношении 1/1000 (об./об.) в течение 66 ч.

Для крупномасштабного производства белка клетки Sf9 (Expression System, Davis, CA), выращенные в среде насекомых ESF921 (Expression System) при 2×10^6 клеток/мл, инфицировали вирусным раствором в соотношении 1/100 (об./об.) в течение 66 ч. Производство осуществляли либо в масштабе 10 л в 22 л биореакторе Cellbag (GE Healthcare Bioscience, Pittsburgh, PA), либо в масштабе 20 л в 50 л биореакторе Cellbag (GE Healthcare Bioscience). с использованием WAVE-Bioreactor System 20/50 (GE Healthcare Bioscience). Инфицированные клетки собирали центрифугированием при 2000 об/мин в течение 20 мин при 4°C в центрифуге SORVALL® RC12BP. Клеточные осадки хранили при -70°C до очистки белка.

Очистка His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324).

Клеточную пасту, содержащую RIPK1, ресуспендировали в буфере, содержащем 50 mM Tris, pH 7,5, 150 mM NaCl, 10 mM имидазола, 5% глицерина, 5 mM MgSO₄, 1 mM TCEP, 25 Ед/мл бензоназы и таблетки ингибитора протеаз Complete Protease Inhibitor (1/50 мл, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). Клетки лизировали азотной кавитацией с использованием не перемешиваемого сосуда под давлением 525 PSI (Parr Instrument Company, Moline, IL). Суспензию осветляли центрифугированием при 136000×g в течение 40 минут при 4°C. Лизат отделяли от осадка и пропускали через картридж 5 мл NiNTA Superflow (Qiagen, Valencia, CA) с использованием AKTA Pure (GE Healthcare). Колонку элюировали с использованием линейного градиента 10 CV в буфере, содержащем 50 mM Tris 7,5, 150 mM NaCl, 500 mM имидазола, 5% глицерина, 1 mM TCEP. Пиковые фракции объединяли и наносили напрямую на колонку 5 мл GSTrap 4B (GE Healthcare). Колонку промывали буфером, содержащим 50 mM Tris 7,0, 150 mM NaCl, 5% глицерина, 1 mM DTT, и элюировали с использованием линейного градиента 10 CV в буфер, содержащий 50 mM Tris 8,0, 150 mM NaCl, 20 mM восстановленного глутатиона, 5% глицерина, 1 mM DTT. Фракции, идентифицированные с помощью SDS-PAGE как содержащие RIPK1, объединяли и концентрировали с использованием центрифужного концентратора 30 МДа MWCO (Amicon Ultra-15, Millipore, Billerica, MA) и наносили на колонку HiLoad 26/600 Superdex 200 (GE Healthcare), уравновешенную в 25 mM Tris 7,5, 150 mM NaCl, 2 mM TCEP, 5% глицерина. Белок RIPK1 элюировали в виде димера с колонки SEC.

Выход составил ~8 мг/л с чистотой >95%, определенной с помощью анализа SDS-PAGE окрашивания геля красителем Кумасси. LCMS-анализ белка показал, что белок потерял N-концевой метионин, имел один сайт фосфорилирования и был частично ацетилирован. Белок разделяли на аликвоты и хранили при -80°C.

Используя эти анализы, определяли значения IC₅₀ следующих соединений. См. табл. А.

Таблица А

Пр.	RIPK1 (IC50, нМ)	pMLKL (IC50, нМ)	Пр.	RIPK1 (IC50, нМ)	pMLKL (IC50, нМ)	Пр.	RIPK1 (IC50, нМ)	pMLKL (IC50, нМ)
1	101	240	144	6	6	289	16	16
2	2	4	145	5	27	290	7	3
3	30	295	146	17	48	291	>5,000	>6250
4	2	10	147	95	37	292	24	37
5	7	11	148	4	2	293	33	135
6	25	10	149	16	74	294	10	3
7	14	38	150	18	24	295	10	23
8	39	41	151	8	6	296	10	20
9-1	25	25	152	49	69	297	11	36
9-2	31	28	153	1	1	298	43	79
10	11	33	154	13	15	299	4	1
11	20	89	155	2	6	300	4	76
12	5	27	156	2	3	301	25	22
13-1	986	>6250	157	17	93	302	25	16
13-2	6	1	158	31	336	303	22	43
14	33	69	159	3	6	304	206	67
15	83	198	160	489	331	305	41	77
16	4	5	161	145	311	306	5	6
17	27	129	162	64	140	307	11	5
18	145	177	163	12	17	308	8	11
19	12	34	164	10	32	309	19	46
20	46	63	165	4	11	310	21	125
21	10	29	166	4	1	311	6	4
22	4	26	167	18	13	312	7	38
23	124	127	168	21	67	313	9	22
24	5	10	169	3	10	314	5	3
25	2	9	170	4	3	315	5	9
26	25	192	171	3	3	316	4	8
27	109	108	172	15	16	317	3	19
28	285	248	173	3	2	318	3	2
29	257	450	174	3	1	319	15	29
30	199	341	175	4	16	321	44	386
31	82	339	176	10	12	322	8	51
32	78	177	177	2	3	323		9
33	186	183	178	4	20	324		3
34	96	215	179	3	13	325	9	17
35	25	130	180	4	18	326	6	10
36	48	92	181	103	171	327	5	25
37	67	208	182	272	455	328	36	198
38	13	34	183	166	392	329	53	88
39	55	119	184	9	177	330	46	106
40	125	265	185	30	81	331	42	68
41	63	78	186	15	96	332	308	25
42	11	13	187	18	148	333	91	218
43	10	28	188	22	217	334	15	10
44	17	71	189	91	208	335	28	9
45	13	25	190	23	35	336	19	8
46	2	1	191	938	86	337		11
47	161	85	192	3	5	338	21	50
48	10	87	193	56	61	339	48	170
49	3	5	194	100	141	340	67	258
50	2	2	195	43	188	341	91	492
51	63	200	196	45	5	342	13	142
52	65	185	197	72	23	343	9	24
53	62	81	198	16	14	344	266	37
54	5	24	199	13	17	345		44

55	1	3	200	17	34	346		82
56	13	67	201	6	10	347	44	89
57	10	25	202	32	34	348	2	27
58	14	21	203	>5,000	>6250	349	51	424
59	12	17	204	122	83	350	27	169
60	6	26	205	27	74	351	28	49
61	33	258	206	12	37	352	125	394
62	11	29	207	29	92	354	212	223
63	149	340	208	5	5	355	223	553
64	49	45	209	133	202	356	150	485
65	44	374	210	3	5	357	335	219
66	9	8	211	62	137	358	15	49
67	14	14	212	8	4	359	78	5
68	5	45	213	7	6	360	6	9
69	15	23	214	1	16	361	42	135
70	9	9	215	8	22	362	6	5
71	5	13	216	66	397	363	65	47
72	17	30	217	54	205	364	7	7
73	57	82	218	6	15	365	37	116
74	63	353	219	3	1	366	13	123
75	11	32	220	202	406	367	56	194
76	3	8	221	49	52	368	25	31
77	17	265	222	3	2	369	97	61
78	16	21	223	4	3	370	34	210
79	38	46	224	157	334	371	5	15
80	14	15	225	5	3	372	13	122
81	5	2	226	6	3	373	11	51
82	21	18	227	8	21	374		19
83	5	7	228	16	193	375	12	3
84	19	26	229	134	436	376	9	9
85	4	12	230	19	90	377	67	135
86		27	231	6	60	378	6	1
87	3	3	232	4	4	379	1	5
88	25	42	233	38	276	380	3	9
89	38	88	234	46	71	381	8	74
90	5	3	235	345	355	382	4	2
91	61	442	236	95	180	383	3	3
92	48	127	237	45	77	384	48	99

93	50	129	238	41	356	385	57	189
94	77	87	239	13	158	386	5	13
95	30	68	240	5	8	387	8	5
96	10	25	241	35	277	388	7	2
97	2	2	242	4	11	389	4	8
98	2	39	243	2	3	390	5	3
99	6	24	244	257	4	391	105	274
100	56	203	245	486	132	392	36	72
101		248	246	92	105	393	4	8
102	7	10	247	2	2	394	3	3
103	51	188	248	13	55	395	7	25
104	36	73	249	29	132	396	1	7
105	5	17	250	18	61	397	3	3
106	84	95	251	53	305	398	5	2
107	193	306	252	27	133	399		5
108	4	28	253	14	53	400	11	11
109	32	85	254	101	66	401	105	77
110	27	113	255	87	263	402	56	94
111	19	36	256	9	27	403	67	262
112	17	73	257	61	69	404	52	259
113	38	298	258	72	57	405	14	99
114	8	33	259	3	13	406	163	454
115	12	65	260	18	80	407	37	388
116	10	3	261	7	8	408	8	8
117	6	19	262	39	74	409	2	13
118	2	28	263	107	38	410	39	77
119	116	94	264	55	240	411	9	25
120	170	383	265	3	7	412	4	1
121	3	9	266	3	18	413	3	1
122	5	15	267	81	383	414	91	384
123	37	218	268	46	73	415		4
124	6	14	269	55	209	416	13	72
125	34	153	270	23	204	417	4	9
126	73	78	271	49	129	418		26
127	4	33	272	26	122	419	4	28
128	9	64	273	4	43	420	90	77
129	1	2	274	11	31	421	2	10
130	4	3	275	32	52	422	6	75
131	79	481	276	28	39	423		109
132	10	64	277	107	263	424	2	3
133	23	8	278	6	64	425	>5,000	327
134	18	28	279	47	51	426	1	7
135	3	7	280	5	36	427	7	3
136	17	100	281	6	4	428	12	9
137	7	14	282	10	8	429	9	20
138	13	72	283	16	67	430	3	9
139	15	25	284	5	5	431	7	91
140	17	77	285	17	23	432	36	149
141	97	256	286	9	19	433		34
142	29	181	287	4	2			
143	8	4	288	6	1			

Способы получения

Соединения формулы (I) и промежуточные соединения, используемые при получении соединений формулы (I), могут быть получены с использованием методик, показанных в следующих примерах, и связанных методик. Способы и условия, используемые в этих примерах, и фактические соединения, полученные в этих примерах, не являются ограничивающими, а демонстрируют, как могут быть получены соединения формулы (I). Исходные материалы и реагенты, используемые в этих примерах, в тех случаях, когда они не получены способом, описанным в настоящем документе, в основном либо являются коммерчески доступными, либо о них имеются данные в химической литературе, или они могут быть получены с использованием методик, описанных в химической литературе.

Сокращения, используемые в настоящем документе, определены следующим образом: "1 x" для од-

нократно, "2 x" двукратно, "3 x" для трехкратно, "°C" для градусов Цельсия, "экв." для эквивалента или эквивалентов, "г" для грамма или граммов, "мг" для миллиграмма или миллиграммов, "л" для литра или литров, "мл" для миллилитра или миллилитров, "мкл" для микролитра или микролитров, "N" для нормального, "M" для молярного, "ммоль" для миллимоля или миллимолей, "мин" для минуты или минут, "ч" для часа или часов, "rt" для комнатной температуры, "ON" для ночи, "RT" для времени удерживания, "атм" для атмосферы, "psi" для за фунтов на квадратный дюйм, "конц." для концентрата, "насыщ." или "насыщенный" для насыщенный, "CV" для объемов колонки, "MW" для молекулярной массы, "mp" для точки плавления, "ee" для энантиомерного избытка, "MS" или "Mass Spec" для масс-спектрометрии, "ESI" масс-спектропии с электрораспылительной ионизацией, "HR" для высокого разрешения, "HRMS" для масс-спектрометрии высокого разрешения, "LCMS" или "LC/MS" для комбинации жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии, "HPLC" для высокоэффективной жидкостной хроматографии, "RP HPLC" для обращенно-фазовой HPLC, "TLC" или "tlc" для тонкослойной хроматографии, "ЯМР" для спектроскопии ядерного магнитного резонанса, "nOe" для спектроскопии с ядерным эффектом Оверхаузера, "1H" для протона, "δ" для дельта, "s" для синглета, "d" для дублета, "t" для триплета, "q" для квартета, "m" для мультиплета, "br" для широкого, "МГц" для мегагерц и "α", "β", "R", "S", "E" и "Z" являются стереохимическими обозначениями, знакомыми специалисту в данной области.

Me	метил
Et	этил
Pr	пропил
<i>i</i> -Pr	изопропил
Bu	бутил
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
AcOH или HOAc	уксусная кислота
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
Boc	(трет-бутокси)карбонил
BOP	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
CBz	карбобензилокси
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
CH ₃ CN или ACN	ацетонитрил
CDCl ₃	дейтерохлороформ

CHCl ₃	хлороформ
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIEA/DIPEA/основание Хунига	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> - этилкарбодиимид
EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> - этилкарбодиимид гидрохлорид
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
HCl	соляная кислота
HATU	О-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> - тетраметилурония гексафторфосфат
Hex	гексан
HOBT или HOBt	1-гидроксibenзотриазол
H ₂ SO ₄	серная кислота
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
K ₃ PO ₄	фосфат калия
LAH	литий алюминий гидрид
LG	уходящая группа
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MeI	йодметан
MgSO ₄	сульфат магния
NaCl	хлорид натрия
NaH	гидрид натрия

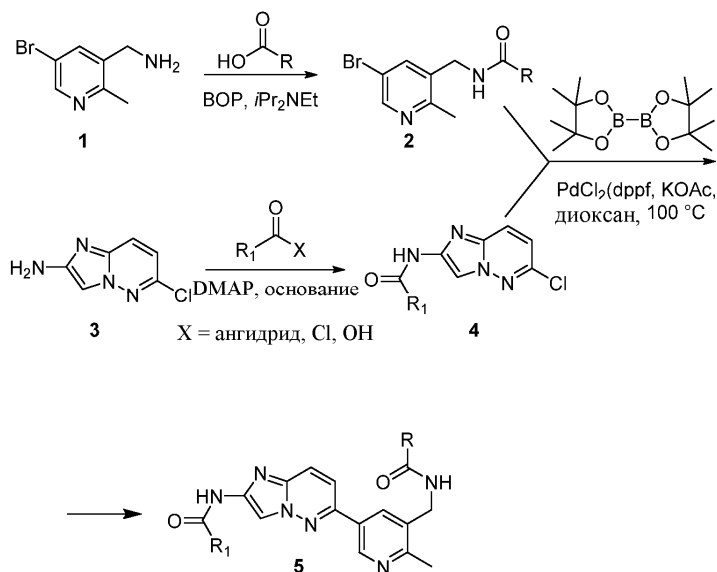
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₃	натрия сульфит
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH ₃	аммиак
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
OTf	трифлат или трифторметансульфонат
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия(II)
Pd/C	палладий на угле
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]- дихлорпалладий(II)
PG	защитная группа
POCl ₃	оксихлорид фосфора
i-PrOH или IPA	изопропанол
SiO ₂	оксид кремния
TBAI	тетра- <i>n</i> -бутиламмоний йодид
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы рядом способов, доступных для специалистов в области органической химии (Maffrand, J. P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-7(1981)). Общие схемы синтеза соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных методов, которые специалист в данной области может использовать для получения соединений, раскрытых в настоящем документе. Различные способы получения соединений по настоящему изобретению будут очевидны для специалистов в данной области. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности для получения желаемого соединения или соединений.

Примеры соединений по настоящему изобретению, полученных с помощью способов, описанных в общих схемах, приведены в разделе промежуточных соединений и примеров, представленном далее. Соединения по примерам обычно получали в виде рацемических смесей. Получение гомохиральных соединений по примерам может быть осуществлено с помощью методик, известных специалисту в данной области. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов препаративной HPLC с хиральной фазой. Альтернативно, соединения по примерам могут быть получены известными способами с получением энантиомерно обогащенных продуктов. Они включают, но без ограничения, введение хиральных вспомогательных функциональных групп в рацемические промежуточные соединения, которые служат для контроля диастереоселективности превращений, обеспечивая энантиомерно-обогащенные продукты при расщеплении хирального вспомогательного вещества.

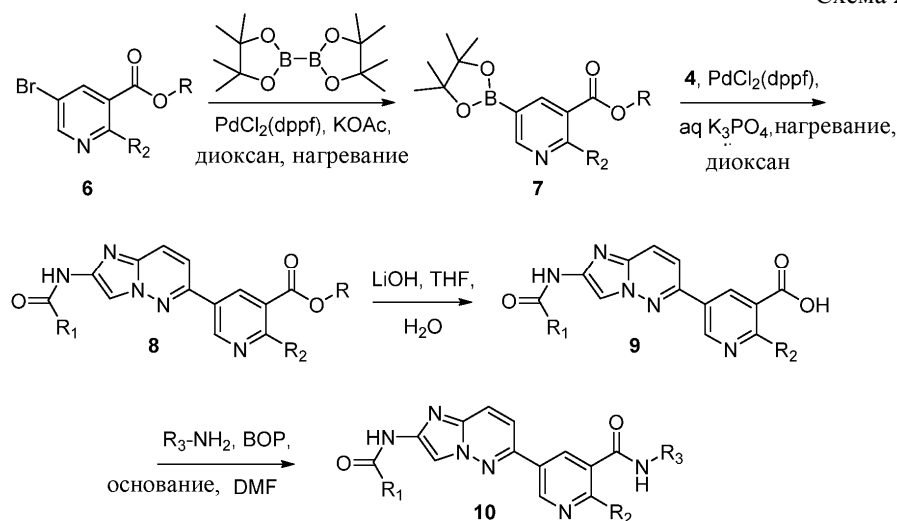
На схеме 1 показан подход к синтезу соединений на примере соединения 5. Функционализация исходного материала 1 может быть достигнута путем амидирования (*Tetrahedron*, 61:10827-10852, 2005) с получением бромида 2. Ацилирование соединения 3 может быть осуществлено действием ангидрида или хлорангидрида совместно с основанием. Альтернативно соединение 3 может быть превращено в соединение 4 с использованием карбоновой кислоты и стандартных протоколов амидирования, известных специалистам в данной области. Реакция сочетания Сузуки (Miyaura, N. and Suzuki, A. *Chemical Reviews*, 95:2457-2483, 1995) может обеспечить получение соединений типа, примером которого является соединение 5.

Схема 1



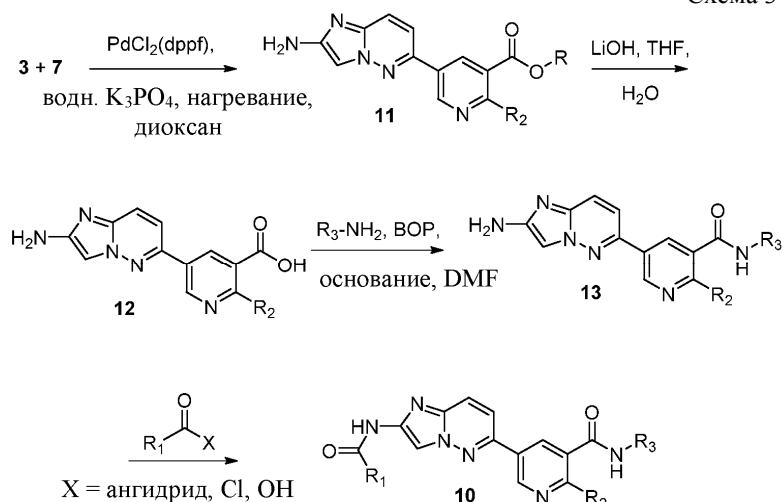
Соединения, проиллюстрированные 10, могут быть получены множеством способов, как показано на схемах 2 и 3. На схеме 2 бромид 6 может быть превращен в его поддающийся выделению боронатный сложный эфир 7 в условиях сочетания Сузуки. Получение бороновой кислоты, соли трифторбората калия или MIDA-боронатных промежуточных соединений будет также обеспечено в аналогичных условиях, известных специалистам в данной области. Последующее сочетание Сузуки с имидазопиридазином 4 обеспечит получение промежуточных соединений, обозначенных 8. Гидролиз сложного эфира может привести к образованию второстепенного партнера по связыванию 9, который может быть превращен в 10 по стандартной методике амидирования, показанной на схеме 2. Альтернативные условия амидирования, известные специалистам в данной области, также могут быть использованы на этой стадии.

Схема 2



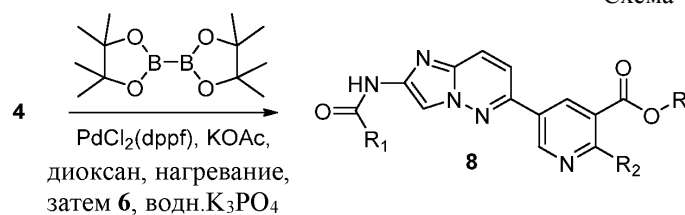
В качестве альтернативы схеме 2, схема 3 обеспечивает возможность функционализации на поздней стадии имидазопиридазина. Боронат 7 и имидазопиридазин 3 могут быть связаны с использованием реакции Сузуки с получением промежуточных соединений, обозначенных 11. Гидролиз и амидное сочетание могут привести к образованию второстепенных соединений, проиллюстрированных 13. Как описано для схемы 2, могут быть использованы различные условия амидирования, известные специалистам в данной области. Ацилирование 13 может быть выполнено путем опосредованного основанием связывания с ацилангидридом или хлорангидридом. Альтернативно условия амидирования могут быть использованы для получения соединений, проиллюстрированных 10.

Схема 3



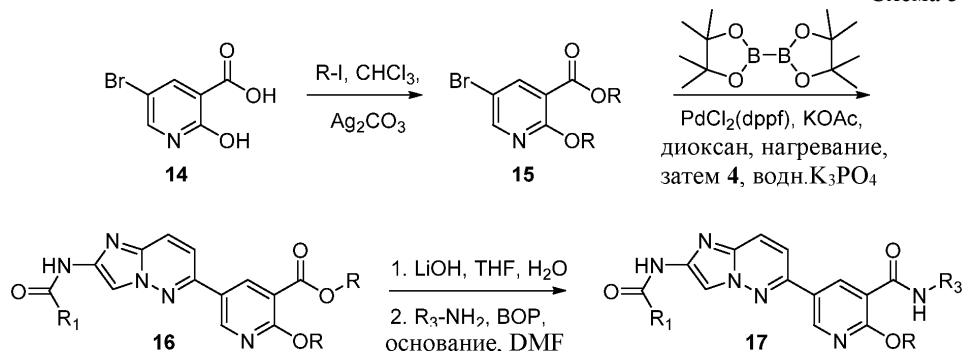
Дополнительно к использованию дискретных боронатов для связывания имидазопиридазина с пиридином, соединение 8 может быть напрямую получено посредством одnoreакторного протокола синтеза, показанного на схеме 4. Обработка имидазопиридазина 4 бис(пинаколато)дибором или альтернативным диборным реагентом, известным специалистам в данной области, при повышенных температурах и в присутствии безводного основания может привести к образованию сложного боронатного эфира или бороновой кислоты *in situ*. Добавление промежуточного соединения 6 и водного основания может обеспечить получение 8. Этот способ будет пригодным для обработки 6 сначала бис(пинаколато)дибором с последующим добавлением 4 с получением промежуточных соединений, таких как 8.

Схема 4



На схеме 5 показан путь синтеза, позволяющий получить содержащие 2-алкоксипиридин аналоги, примером которых служит соединение 17. Обработка 2-гидроксипиридина 14 алкилйодидом в присутствии карбоната серебра может обеспечить получение соединения 15. Это алкилирование может быть проведено другими способами, известными специалистам в данной области, однако выбор основания может зависеть от соотношения N- против O-алкилирования. Промежуточные соединения, такие как 15, могут быть превращены в боронат *in situ* и обработаны 4 и водным основанием с получением промежуточных соединений, обозначенных 16. Гидролиз сложного эфира с последующим амидированием может обеспечить получение соединений, примером которых служит соединение 17.

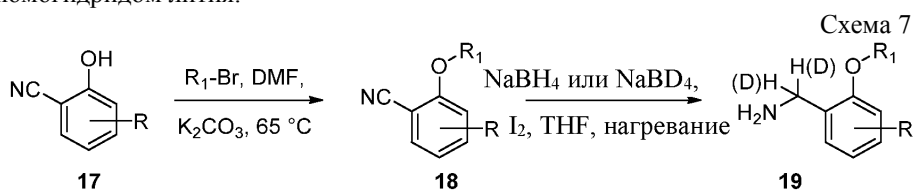
Схема 5



В некоторых примерах может быть доступна бороновая кислота имидазопиридазина, такая как 18. Она может быть подвергнута реакции сочетания Сузуки с соответствующим галогенидом. Как показано в схеме 6, бромид 15 может быть использован для получения промежуточных соединений, таких как соединение 16, которые могут быть в дальнейшем обработаны, как описано на схеме 5.



Партнеры сочетания с амином, описанные в настоящем документе, являются коммерчески доступными, ранее описанными в заявке на патент США 62/458144, или могут быть получены синтетически с помощью способа, описанного на схеме 7. Фенол, такой как 17, может подвергаться синтезу эфира Уильямсона (Williamson, A. Justus Liebigs Ann. Chem, 77:37-49, 1851) с получением промежуточных соединений, таких как 18. Также, могут быть использованы альтернативные способы, в том числе реакция Мицунобу (Swamy, K.C.K. et al. Chem. Rev. 109:2551-2651, 2009), и будут известны специалистам в данной области. Восстановление бензонитрила для получения аминов, обозначенных 19, может быть выполнено с помощью борогидрида натрия и йодида при повышенных температурах. Получение дейтерированных аналогов также будет возможно с помощью бородейтерида натрия в аналогичных условиях. Специалистам в данной области техники будут известны дополнительные способы восстановления бензонитрила, например, алюмогидридом лития.



Очистку промежуточных и конечных продуктов осуществляли посредством нормальной или обращенно-фазовой хроматографии. Нормально-фазовую хроматографию на системе ISCO осуществляли с использованием предварительно упакованных картриджей SiO₂, элюируя градиентами гексанов и этилацетата или дихлорметана и метанола, если не указано иное. Обращенно-фазовую препаративную HPLC или LCMS осуществляли с использованием колонок C18, элюируя градиентами растворителя А (90% воды, 10% метанола, 0,1% TFA) и растворителя В (10% воды, 90% метанола, 0,1% TFA, УФ 220 нм) или градиентами растворителя А (95% воды, 5% ацетонитрила, 0,1% TFA) и растворителя В (5% воды, 95% ацетонитрила, 0,1% TFA, УФ 220 нм), или градиентами растворителя А (98% воды, 2% ацетонитрила, 0,05% TFA) и растворителя В (98% ацетонитрила, 2% воды, 0,05% TFA, УФ 254 нм), или градиентами растворителя А (95% воды, 5% ацетонитрила с 10 мМ ацетатом аммония) и растворителя В (95% ацетонитрила, 5% воды с 10 мМ ацетатом аммония).

В большинстве примеров две инъекции аналитические LCMS использовали для определения конечной чистоты.

Метод А: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с использованием 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с использованием 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,11 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм.

Метод В: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с использованием 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с использованием 0,1% TFA; температура: 50°C;

градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,11 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм.

В небольшом числе примеров для определения конечной чистоты использовали инъекции аналитической HPLC.

Метод А: колонка: Sunfire C18, 3,0×150 мм, частицы 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с использованием 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с использованием 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 10 мин; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм и 254 нм.

Метод В: колонка: Xbridge Phenyl, 3,0×150 мм, частицы 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с использованием 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с использованием 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 10 мин; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм и 254 нм.

Метод С: колонка: XBridge C18, 3,0×50 мм, частицы 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с использованием 10 мМ бикарбоната аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 мМ бикарбонатом аммония; градиент: 0-100% В в течение 15 мин; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм и 254 нм.

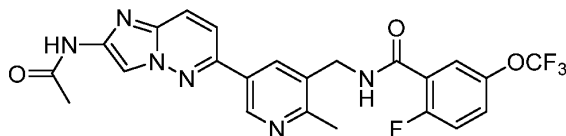
Метод D: колонка: XBridge Phenyl, 3,0×150 мм, частицы 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с 10 мМ бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 мМ бикарбонатом аммония; градиент: 0-100% В в течение 15 мин; скорость потока: 1 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм и

254 нм.

Большинство серий масс-спектров представляли собой следующие: LCMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ ВЕН C18, 2,11×50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 2:98 вода: ацетонитрил с использованием 0,1% TFA; подвижная фаза В: 98:2 ацетонитрил:вода с использованием 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 2 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм.

Спектры ЯМР снимали с подавлением сигнала воды, если не указано иное. Когда подавление сигнала воды влияет на характеристику соединений с помощью ЯМР, это отмечается в тексте.

Пример 1. N-[(5-{2-ацетидамидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-ил)-метил]-2-фтор-5-(трифторметокси)бензамид.



1А: N-((5-бром-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-фтор-5-(трифторметокси)-бензамид: смесь (5-бром-2-метилпиридин-3-ил)метанамина (100 мг, 0,497 ммоль), ВОР (330 мг, 0,746 ммоль), 2-фтор-5-(трифторметокси)бензойной кислоты (123 мг, 0,547 ммоль) и основания Хунига (0,434 мл, 2,487 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли до 75 мл этилацетатом, затем промывали 10%-ным водным раствором LiCl и рассолом. Органические вещества сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на системе Isco (24 г, 0-100% EtOAc/Hex) с получением N-((5-бром-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-фтор-5-(трифторметокси)бензамида (184 мг, 0,429 ммоль, выход 86%).

MS ESI m/z 407,0 (M+H).

1В: N-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)ацетамид: к раствору 6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-амина (840 мг, 4,98 ммоль) в DCM (15 мл) последовательно добавляли триэтиламин (0,764 мл, 5,48 ммоль), DMAP (60,9 мг, 0,498 ммоль) и уксусный ангидрид (0,517 мл, 5,48 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли гексан (10 мл) и суспензию фильтровали. Сушка осадка на фильтре обеспечила получение N-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)ацетамида (912 мг, 4,24 ммоль, выход 85%) в виде светло-желтого твердого вещества. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

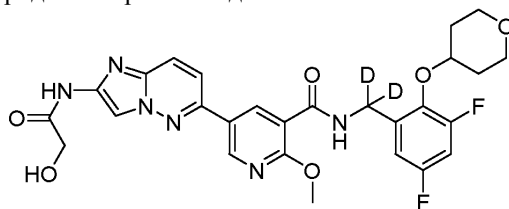
MS ESI m/z 210,9 (M+H).

1: смесь N-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)ацетамида (40 мг, 0,190 ммоль), 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (77 мг, 0,304 ммоль), аддукта $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (15,51 мг, 0,019 ммоль) и ацетата калия (55,9 мг, 0,570 ммоль) в диоксане (2 мл) нагревали до 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли N-((5-бром-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-фтор-5-(трифторметокси)бензамид (50 мг, 0,123 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (4,00 мг, 6,14 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл), и реакционную смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2М K_3PO_4 (0,184 мл, 0,368 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. Реакционную смесь концентрировали непосредственно на целите и очищали колоночной хроматографией на системе Isco (12 г, 0-10% MeOH/DCM) с получением N-((5-(2-ацетидамидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-метил)-2-фтор-5-(трифторметокси)бензамида (8,8 мг, 0,017 ммоль, выход 14,05%) в виде твердого вещества желтого цвета. Продукт затем очищали препаративной LC/MS в использовании следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с использованием 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с использованием 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли N-[(5-{2-ацетидамидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-ил)метил]-2-фтор-5-(трифторметокси)бензамид (8,8 мг, 17,5 моль, 14,2%).

MS ESI m/z 502,9 (M+H).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.79 (br s, 1H), 9.02 (br s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.77 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 4.61 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Пример 2. N-{[3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил](d_2)метил}-5-[2-(2-гидроксиацетидамидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид.



2А: 3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензонитрил: к раствору 3,5-дифтор-2-гидроксibenзонитрила (250 мг, 1,612 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат калия (1114 мг, 8,06 ммоль). Через 10 минут добавляли 4-бромтетрагидро-2Н-пиран (878 мг, 5,32 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 65°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Добавляли воду (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали 10% раствором хлорида лития (2 раза) и рассолом (1 раз). Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензонитрила (281 мг, 1,116 ммоль, выход 69,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.86 (ddd, J=11.9, 8.8, 3.0 Гц, 1H), 7.75 (ddd, J=8.0, 3.0, 1.8 Гц, 1H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 4.85 (t, J=7.1 Гц, 2H), 4.72 - 4.66 (m, 2H).

2В: (3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)метан-d₂-амин: К смеси 3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)бензонитрила (281 мг, 1,175 ммоль) и бородейтерида натрия (113 мг, 2,70 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли в течение 45 минут йод (298 мг, 1,175 ммоль) в виде раствора в 2 мл THF (2 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем его повторно охлаждали до 0°C и осторожно добавляли 6N HCl (3 мл). Эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и 1N NaOH (50 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл). После сушки (Na₂SO₄) и фильтрации органический слой концентрировали с получением (3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)метан-d₂-амина (245 мг, 0,899 ммоль, выход 77%) в виде бесцветного масла. Неочищенный амин растворяли в 1N HCl (10 мл) и промывали диэтиловым эфиром (2×20 мл). Водный слой подщелачивали 1N NaOH (12 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия. Фильтрация и концентрирование в вакууме обеспечили получение (3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)метан-d₂-амина (245 мг, 0,899 ммоль, выход 77%) в виде бесцветного масла.

MS ESI m/z 246.2 (M+H).

2С: метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-никотинат: дегазированный раствор метил 5-бром-2-метоксиникотината (1,25 г, 5,08 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,806 г, 7,11 ммоль), ацетата калия (0,773 г, 7,87 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,332 г, 0,406 ммоль) в диоксане (15 мл) нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали на целите и очищали флэш-хроматографией на 40 г колонке ISCO, элюируя 0-90% EtOAc в гексанах. Концентрирование чистых фракций обеспечило получение метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (1,111 г, 3,60 ммоль, выход 70,9%).

MS ESI m/z 294.1 (M+H).

2D: 2-(бензилокси)-N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамид: раствор 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-амина (250 мг, 1,483 ммоль), 2-(бензилокси)уксусной кислоты (259 мг, 1,557 ммоль), основания Хунига (1,295 мл, 7,41 ммоль) и HATU (846 мг, 2,224 ммоль) в DMF (6,5 мл) перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (125 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc. Органические вещества промывали 10%-ным раствором хлорида лития (2 раза) и рассолом (1 раз), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах и затем 0-10% MeOH в DCM. Получали 2-(бензилокси)-N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамид (428 мг, 1,284 ммоль, выход 87%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

MS ESI m/z 318.3 (M+H).

2Е: метил 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат: смесь 2-(бензилокси)-N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-ацетамида (210 мг, 0,663 ммоль), метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (214 мг, 0,729 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (21,61 мг, 0,033 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Затем добавляли 2M K₃PO₄ (0,994 мл, 1,989 ммоль) и смесь перемешивали 15 мин при 100°C. Через 15 мин реакцию завершали и распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (10 мл). Органические вещества промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток наносили на 12 г колонку ISCO и очищали колоночной хроматографией, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Получали метил 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат (159 мг, 0,355 ммоль, выход 53,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

MS ESI m/z 448.1 (M+H).

2F: 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, литиевая соль: К смеси метил 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината (159 мг, 0,355 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (17,89 мг, 0,426 ммоль) в воде (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-(2-

(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (150 мг, 0,311 ммоль, выход 88%) в виде твердого вещества бежевого цвета. Продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

MS ESI m/z 434.1 (M+H).

2G: 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-((3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)метил- d_2)-2-метоксиникотинамид: смесь 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (22 мг, 0,051 ммоль), ВОР (33,7 мг, 0,076 ммоль), (3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)метан- d_2 -амин, HCl (14,30 мг, 0,051 ммоль) и основания Хунига (0,044 мл, 0,254 ммоль) в DMF (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли до 75 мл EtOAc и промывали 10%-ным раствором LiCl (2 раза) и рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-((3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)метил- d_2)-2-метоксиникотинамида (30 мг, 0,041 ммоль, выход 81%).

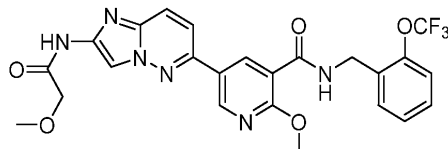
MS ESI m/z 661.5 (M+H).

2: смесь неочищенного 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-((3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)метил- D_2)-2-метоксиникотинамида (30 мг, 0,045 ммоль) и 10% Pd/C (2,416 мг, 2,270 мкмоль) в уксусной кислоте (2 мл) дегазировали в вакууме, заполняли газобразным водородом и перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания реакционную смесь фильтровали и концентрировали до получения масла. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 21-61% B в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли N-[[3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил](D_2)метил]-5-[2-(2-гидроксиацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (6,8 мг, 11,9 моль, 26,5%).

MS ESI m/z 571.2 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.47 - 10.27 (m, 1H), 9.02 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.74 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.42-7.20 (m, 1H), 7.03 (br d, $J=9.3$ Гц, 1H), 4.31 (dt, $J=9.1$, 4.7 Гц, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.00-3.83 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 1.98 (br d, $J=11.3$ Гц, 2H), 1.86-1.67 (m, 4H).

Пример 3. 2-метокси-5-[2-(2-метоксиацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-N-{2-(трифторметокси)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид.



3A: N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2-метоксиацетамид: раствор 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-амин (257 мг, 1,524 ммоль), 2-метоксиуксусной кислоты (206 мг, 2,287 ммоль) и HATU (869 мг, 2,287 ммоль) в DMF (8 мл) и основание Хунига (1,333 мл, 7,62 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и 10%-ным раствором LiCl (30 мл). Органический слой промывали 10%-ным раствором LiCl и рассолом. Органические вещества сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, а затем 0-10% MeOH в DCM с получением N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2-метоксиацетамида (388 мг, 1,451 ммоль, выход 95%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI m/z 240.9 (M+H).

3B: метил 2-метокси-5-(2-(2-метоксиацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-никотинат: смесь N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2-метоксиацетамида (180 мг, 0,748 ммоль), метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-никотината (252 мг, 0,860 ммоль) и 1,1'-бис-ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (24,37 мг, 0,037 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2M K_3PO_4 (1,122 мл, 2,244 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия. После фильтрации и концентрирования в вакууме неочищенный остаток наносили на 12 г колонку ISCO, элюируя 0-10% MeOH в DCM с получением метил 2-метокси-5-(2-(2-метоксиацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)никотината (185 мг, 0,488 ммоль, выход 65,3%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI m/z 372.1 (M+H).

3C: 2-метокси-5-(2-(2-метоксиацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-никотиновая кислота, ли-

тиевая соль: К смеси метил 2-метокси-5-(2-(2-метоксиацетидамо)-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)никотината (176 мг, 0,474 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (23,87 мг, 0,569 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества и использовали как есть на следующей стадии. Выделяли 2-метокси-5-(2-(2-метоксиацетидамо)-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)никотиновую кислоту, литиевую соль (170 мг, 0,428 ммоль, выход 90%) в виде желтого твердого вещества.

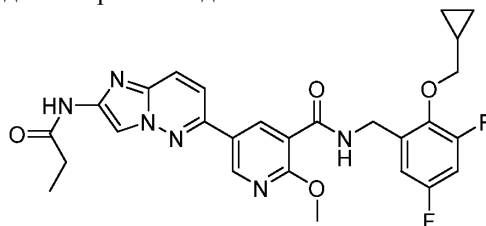
MS ESI *m/z* 358.1 (M+H).

3: смесь 2-метокси-5-(2-(2-метоксиацетидамо)-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-никотиновой кислоты, литиевой соли (20 мг, 0,056 ммоль), ВОР (37,1 мг, 0,084 ммоль), (2-(трифторметокси)фенил)метанамина (10,70 мг, 0,056 ммоль) и основания Хунига (0,049 мл, 0,280 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центростремительного выпаривания. Выделяли 2-метокси-5-[2-(2-метоксиацетидамо)-имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-6-ил]-N-{[2-(трифторметокси)фенил]-метил}пиридин-3-карбоксамид (15,1 мг, 28,5 мкмоль, 50,8%).

MS ESI *m/z* 531.3 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.72 (s, 1H), 9.07 - 8.91 (m, 2H), 8.76 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.88 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 4.62 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 4.06 (s, 3H). Протоны метокси-CH₃ из метоксиацетида теряются при подавлении сигнала воды.

Пример 4. N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-метокси-5-{2-пропанамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид.



4А: N-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)пропионамид: раствор 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-амина (250 мг, 1,483 ммоль), пропионовой кислоты (121 мг, 1,631 ммоль), НАТУ (846 мг, 2,224 ммоль) и основания Хунига (1,295 мл, 7,41 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь распределяли между EtOAc (125 мл) и водой (20 мл). Органический слой промывали 10%-ным раствором хлорида лития (2 раза) и рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, а затем 0-10% MeOH в DCM. Выделяли N-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)пропионамид (310 мг, 1,242 ммоль, выход 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

MS ESI *m/z* 224.9 (M+H).

4В: метил 2-метокси-5-(2-пропанамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-никотинат: смесь N-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)пропионамида (155 мг, 0,690 ммоль), метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-никотината (233 мг, 0,793 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (22,48 мг, 0,034 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2М K₃PO₄ (1,035 мл, 2,070 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при 100°C. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 12 г колонку ISCO, элюируя 0-10% MeOH в DCM, с получением метил 2-метокси-5-(2-пропанамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-никотината (225 мг, 0,570 ммоль, выход 83%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI *m/z* 356.1 (M+H).

4С: 2-метокси-5-(2-пропанамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)никотиновая кислота: к смеси метил 2-метокси-5-(2-пропанамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-никотината (225 мг, 0,633 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (31,9 мг, 0,760 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества и использовали как есть на следующей стадии. 2-Метокси-5-(2-пропанамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)никотиновую кислоту, литиевую соль (199 мг, 0,554 ммоль, выход 87%) выделяли в виде желтого твердого вещества.

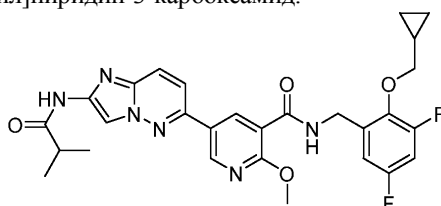
MS ESI *m/z* 342.1 (M+H).

4: смесь 2-метокси-5-(2-пропаноимидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-никотиновой кислоты, литиевой соли (15 мг, 0,044 ммоль), BOP (29,2 мг, 0,066 ммоль), (2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил)метанамина (9,37 мг, 0,044 ммоль) и основания Хунига (0,038 мл, 0,220 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 30-74% В в течение 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-метокси-5-{2-пропаноимидоимидазо[1,2-б]-пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид (14,8 мг, 27,6 мкмоль, 62,7%).

MS ESI m/z 537 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.02 - 8.88 (m, 2H), 8.71 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.19 (br t, J=8.9 Гц, 1H), 6.99 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.61 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.88 (d, J=7.0 Гц, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 1.25 (br s, 1H), 1.09 (t, J=7.5 Гц, 3H), 0.57 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 0.30 (br d, J=4.3 Гц, 2H).

Пример 5. N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-метокси-5-[2-(2-метилпропаноимидо)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]пиридин-3-карбоксамид.



5A: N-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)изобутирамид: раствор 6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-амин (250 мг, 1,483 ммоль), изомасляной кислоты (144 мг, 1,631 ммоль), НАТУ (846 мг, 2,224 ммоль) и основания Хунига (1,295 мл, 7,41 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После перемешивания в течение ночи смесь распределяли между EtOAc (125 мл) и водой (20 мл). Органические вещества промывали 10%-ным раствором хлорида лития (2 раза) и рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, а затем 0-10% MeOH в DCM. N-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)изобутирамид (312 мг, 1,242 ммоль, выход 84%) выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества.

MS ESI m/z 239.1 (M+H).

5B: метил 5-(2-изобутирамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат: смесь N-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)изобутирамида (160 мг, 0,670 ммоль), метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (226 мг, 0,771 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (21,85 мг, 0,034 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2M K₃PO₄ (1,006 мл, 2,011 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при 100°C. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (10 мл). Органические вещества промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток наносили на 12 г колонку ISCO, элюируя 0-100% EtOAc и затем 0-10% MeOH в DCM с получением метил 5-(2-изобутирамидоимидазо[1,2-б]-пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината (94 мг, 0,252 ммоль, выход 37,6%).

MS ESI m/z 370.1 (M+H).

5C: 5-(2-изобутирамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, литиевая соль: к смеси метил 5-(2-изобутирамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината (94 мг, 0,254 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (12,81 мг, 0,305 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре и концентрировали до твердого вещества, которое использовали как есть на следующей стадии. 5-(2-изобутирамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновую кислоту, литиевую соль (90 мг, 0,228 ммоль, выход 90%) получали в виде твердого вещества желтого цвета.

MS ESI m/z 356.1 (M+H).

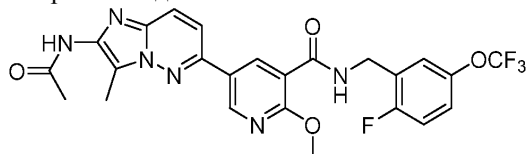
5: смесь 5-(2-изобутирамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (15 мг, 0,042 ммоль), BOP (28,0 мг, 0,063 ммоль), (2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил)метанамина (9,00 мг, 0,042 ммоль) и основания Хунига (0,037 мл, 0,211 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-74% В в течение 25 мин, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объе-

диняли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-метокси-5-[2-(2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]пиридин-3-карбоксамид (14,2 мг, 25,8 мкмоль, 61,4%).

MS ESI m/z 551 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.01 - 8.90 (m, 2H), 8.71 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.83 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.19 (t, J=8.9 Гц, 1H), 7.00 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.61 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.88 (d, J=7.0 Гц, 2H), 2.84 - 2.63 (m, 1H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.7 Гц, 6H), 0.57 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 0.30 (br d, J=4.6 Гц, 2H).

Пример 6. 5-{2-ацетидамо-3-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид.



6A: N-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-метилбензолсульфонамид: смесь 6-хлорпиридазин-3-амин (2 г, 15,44 ммоль) и толуолсульфонилхлорида (4,27 г, 22,39 ммоль) в пиридине (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой промывали 1N HCl (3×150 мл) и рассолом (150 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрация и концентрирование обеспечили получение желтого твердого вещества, которое подвергали хроматографии на картридже ISCO с 120 г силикагеля, элюируя градиентом 0-70% EtOAc/Hex. Чистые фракции концентрировали с получением N-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-метилбензолсульфонамида (2,71 г, 9,55 ммоль, выход 61,9%) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS ESI m/z 284.1/286.1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.80 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.45 (br d, J=9.7 Гц, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.1 Гц, 2H), 2.41 (s, 3H).

6B: (E)-2-(3-хлор-6-(тозилимино)пиридазин-1(6H)-ил)пропанамид: смесь N-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-метилбензолсульфонамида (2,65 г, 9,34 ммоль), 2-бромпропанамид (1,561 г, 10,27 ммоль) и основания Хунига (1,997 мл, 11,21 ммоль) в DMF (7 мл) нагревали до 60°C в течение 14 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (100 мл) и образовавшуюся суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Суспензию фильтровали и промывали эфиром. Сушка обеспечила получение (E)-2-(3-хлор-6-(тозилимино)пиридазин-1(6H)-ил)пропанамид (2,9 г, 8,17 ммоль, выход 88%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

MS ESI m/z 355.1/357.1 (M+H).

6C: N-(6-хлор-3-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2,2,2-трифторацетамид: к суспензии (E)-2-(3-хлор-6-(тозилимино)пиридазин-1(6H)-ил)пропанамид (2,88 г, 8,12 ммоль) в DCM при комнатной температуре добавляли трифторуксусный ангидрид (5,73 мл, 40,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционный объем концентрировали примерно на 2/3 объема и остаток распределяли между EtOAc (125 мл) и 1,5M раствором двухосновного фосфата калия (125 мл). Органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением твердого вещества, которое подвергали хроматографии на картридже ISCO с 80 г силикагеля, элюируя градиентом 0-10% MeOH/CH₂Cl₂. Чистые фракции концентрировали с получением N-(6-хлор-3-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2,2,2-трифторацетамида (2,23 г, 8,00 ммоль, выход 99%) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS ESI m/z 279.0/281.0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.40 (d, J=9.4 Гц, 1H), 2.39 (s, 3H).

6D: 5-(2-амино-3-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, 1,25 литиевая соль: к перемешанной неочищенной смеси N-(6-хлор-3-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2,2,2-трифторацетамида (400 мг, 1,436 ммоль) добавляли метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-никотинат (505 мг, 1,723 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (58,6 мг, 0,072 ммоль), и смесь дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 мин. Быстро добавляли раствор трехосновного фосфата калия (2M, 2,153 мл, 4,31 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 8 ч. Добавляли дополнительное количество аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (58,6 мг, 0,072 ммоль) и раствор трехосновного фосфата калия (2,153 мл, 4,31 ммоль), и нагревание продолжали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и диоксан удаляли в вакууме. Значение pH доводили до ~ 4 с помощью 1N HCl. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество сушили с получением смеси сложного эфира и кислоты (400 мг) в виде зеленого твердого вещества. К смеси метил 5-(2-амино-3-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината и 5-(2-амино-3-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (400 мг) в THF (12 мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат гидроксида лития (67,0 мг, 1,596 ммоль) в виде раствора в воде (3 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Концентрирование и

сушка обеспечили получение 5-(2-амино-3-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, 1,25 литиевой соли (393 мг, 1,276 ммоль, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. Использовали как есть в последующих химических реакциях.

MS ESI *m/z* 300.2 (*M*+*H*).

6Е: 5-(2-амино-3-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-*N*-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метоксиникотинамид: смесь 5-(2-амино-3-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, 1,3 литиевой соли (45 мг, 0,146 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина (45,8 мг, 0,219 ммоль), ВОР (71,0 мг, 0,161 ммоль) и Et₃N (61,0 мкл, 0,438 ммоль) в DMF перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой промывали 10%-ным раствором LiCl (2×30 мл) и рассолом (30 мл). После сушки (Na₂SO₄) и фильтрации органический слой концентрировали с получением желтого остатка, который подвергали хроматографии на картридже ISCO с 4 г силикагеля, элюируя градиентом 0-10% MeOH/CH₂Cl₂. Чистые фракции концентрировали с получением 5-(2-амино-3-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-*N*-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метокси-никотинамида (31 мг, 0,063 ммоль, выход 43,3%) в виде желтого твердого вещества.

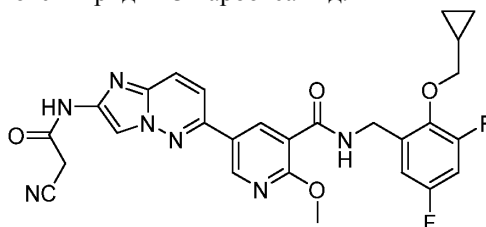
MS ESI *m/z* 491.2 (*M*+*H*).

6: раствор Ac₂O (0,017 мл, 0,184 ммоль) и 5-(2-амино-3-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-*N*-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метоксиникотинамида (18 мг, 0,037 ммоль) в пиридине (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в DMSO. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% В в течение 25 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли 5-{2-ацетамидо-3-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-*N*-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (6,3 мг, 9,7 мкмоль, 26,3%).

MS ESI *m/z* 533.1 (*M*+*H*).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.18 - 9.87 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.96 - 8.87 (m, 1H), 8.71 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.12 - 7.96 (m, 1H), 7.76 (br d, *J*=8.9 Гц, 1H), 7.42 (br d, *J*=5.4 Гц, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 4.60 (d, *J*=5.9 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.09 (br s, 3H).

Пример 7. 5-[2-(2-цианоацетамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-*N*-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил] метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид.



7А: *N*-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-цианоацетамид: раствор 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-амина (250 мг, 1,483 ммоль), 2-цианоуксусной кислоты (126 мг, 1,483 ммоль), основания Хунига (1,295 мл, 7,41 ммоль) и НАТУ (846 мг, 2,224 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли до 100 мл EtOAc. Органические вещества промывали 10%-ным раствором хлорида лития (2 раза) и рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Выделяли *N*-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-цианоацетамид (187 мг, 0,778 ммоль, выход 52,4%) в виде грязно-белого твердого вещества.

MS ESI *m/z* 235.9 (*M*+*H*).

7В: метил 5-(2-(2-цианоацетамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат: смесь *N*-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-цианоацетамид (185 мг, 0,785 ммоль), метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (230 мг, 0,785 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (20,47 мг, 0,031 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2М K₃PO₄ (1,178 мл, 2,335 ммоль) и смесь перемешивали в течение 75 мин при 100°C. Реакционную смесь концентрировали на целите и очищали флэш-хроматографией с использованием 24 г колонки ISCO, элюируя 0-100% EtOAc, а затем 0-10% MeOH в DCM с получением метил 5-(2-(2-цианоацетамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотина (52 мг, 0,139 ммоль, выход 17,72%).

MS ESI *m/z* 367.2 (*M*+*H*).

7С: 5-(2-(2-цианоацетамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, литиевая соль: К смеси метил 5-(2-(2-цианоацетамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината (52 мг, 0,142 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития

(7,15 мг, 0,170 ммоль) в воде (1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-(2-цианоацетида)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (49 мг, 0,128 ммоль, выход 90%) в виде бежевого твердого вещества. Продукт использовали как есть в последующих химических реакциях.

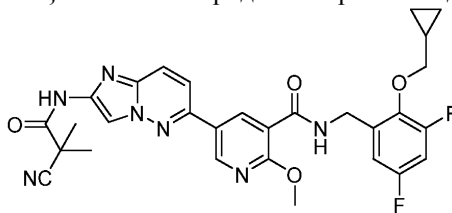
MS ESI m/z 353.1 (M+H).

7: смесь 5-(2-(2-цианоацетида)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (16 мг, 0,045 ммоль), ВОР (30,1 мг, 0,068 ммоль), (2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил)метанамина (9,68 мг, 0,045 ммоль) и основания Хунига (0,040 мл, 0,227 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли 5-[2-(2-цианоацетида)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (1,9 мг, 3,5 мкмоль, 7,7%).

MS ESI m/z 548.1 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.03 - 8.89 (m, 2H), 8.71 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.85 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.18 (br t, J=8.5 Гц, 2H), 6.98 (br d, J=8.9 Гц, 2H), 4.60 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.97 (s, 1H), 3.87 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 1.24 (br s, 1H), 0.56 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 0.29 (br d, J=4.0 Гц, 2H).

Пример 8. 5-[2-(2-циано-2,2-диметилацетида)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид.



8A: N[-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)-2-циано-2-метилпропанамид: раствор 6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-амина (257 мг, 1,524 ммоль), 2-циано-2-метилпропановой кислоты (259 мг, 2,287 ммоль), НАТУ (869 мг, 2,287 ммоль) и основания Хунига (1,333 мл, 7,62 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли до общего объема 100 мл с помощью EtOAc. Органический слой промывали 10%-ным раствором хлорида лития (2 раза) и рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Получали N-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)-2-циано-2-метилпропанамид (388 мг, 1,398 ммоль, выход 92%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI m/z 264.1 (M+H).

8B: метил 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат: смесь N-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)-2-циано-2-метилпропанамида (190 мг, 0,721 ммоль), метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (211 мг, 0,721 ммоль) и 1,1'-бис(дитрет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (23,48 мг, 0,036 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2M K_3PO_4 (1,081 мл, 2,162 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин при 100°C. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток наносили на 12 г колонку ISCO, элюируя 0-100% EtOAc, а затем 0-10% MeOH в DCM с получением метил 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината (158 мг, 0,393 ммоль, выход 54,5%).

MS ESI m/z 395.2 (M+H).

8C: 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, литиевая соль: к смеси метил 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината (158 мг, 0,401 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (20,17 мг, 0,481 ммоль) в воде (1,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (144 мг, 0,360 ммоль, выход 90%) в виде бежевого твердого вещества. Использовали как есть на следующей стадии.

MS ESI m/z 381.2 (M+H).

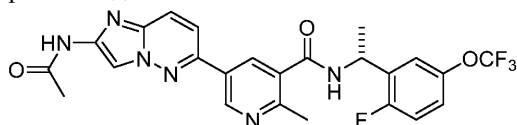
8: смесь 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой

кислоты, литиевой соли (20 мг, 0,053 ммоль), BOP (34,9 мг, 0,079 ммоль), (2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил)метанамина (11,21 мг, 0,053 ммоль) и основания Хунига (0,046 мл, 0,263 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 35-75% В в течение 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли 5-[2-(2-циано-2,2-диметилацетамидо)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (11,9 мг, 20,7 мкмоль, 39%).

MS ESI m/z 576 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.32 - 11.27 (m, 1H), 9.00 - 8.97 (m, 1H), 8.94 (t, J=6.6 Гц, 1H), 8.72 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.87 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.19 (br t, J=8.9 Гц, 1H), 6.99 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.61 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.88 (d, J=7.3 Гц, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.29 - 1.16 (m, 1H), 0.57 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 0.30 (br d, J=4.6 Hz, 2H).

Пример 9. 5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид.



9А: этил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метилникотинат: смесь N-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)ацетамида (310 мг, 1,472 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (598 мг, 2,355 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (120 мг, 0,147 ммоль) и ацетата калия (433 мг, 4,42 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) нагревали до 100°C в течение 2 ч. К этой неочищенной смеси добавляли этил 5-бром-2-метилникотинат (320 мг, 1,311 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (42,7 мг, 0,066 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2М К₃РO₄ (1,967 мл, 3,93 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 24 г картридж ISCO и очищали с использованием системы ISCO, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Получали этил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метилникотинат (363 мг, 1,016 ммоль, выход 78%) в виде желтого твердого вещества.

9В: 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновая кислота, литиевая соль: К смеси этил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метилникотината (363 мг, 1,070 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (53,9 мг, 1,284 ммоль) в 1,5 мл воды, и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи анализ LC-MS показал полное превращение. Концентрировали в твердое вещество, использовали как есть на следующей стадии. Получали 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновую кислоту (299 мг, 0,864 ммоль, выход 81%) в виде бежевого твердого вещества.

9: смесь 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновой кислоты (35 мг, 0,112 ммоль), 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этанамина (50,2 мг, 0,225 ммоль), основания Хунига (0,098 мл, 0,562 ммоль) и BOP (74,6 мг, 0,169 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Очистка обеспечила получение рацемата 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метилникотинамида (16,0 мг, 0,031 ммоль, выход 27,3%). Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 17-57% В в течение 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Последующее хиральное разделение обеспечило получение 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метилникотинамида (6,1 мг, 0,011 ммоль, выход 10,09%) и 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метилникотинамида (5,9 мг, 10,97 мкмоль, выход 9,75%).

MS ESI m/z 517.2 (M+H).

9-1 (первое элюирование): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.23 - 9.07 (m, 2H), 8.44 - 8.27 (m, 2H), 8.14 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.90 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 5.38 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.49 (br d, J=7.0 Гц, 3H), 1.24 (s, 3H).

9-2 (второе элюирование): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.24 - 9.05 (m, 2H), 8.47 -

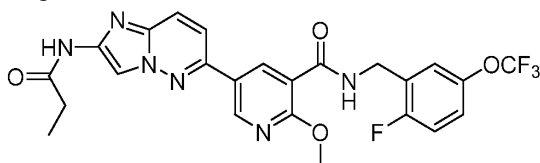
8.29 (m, 2H), 8.15 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.92 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 5.38 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.49 (br d, J=7.0 Гц, 3H), 1.25 (s, 3H).

9-2. Хиральный синтез: смесь 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновой кислоты (45 мг, 0,145 ммоль) и ВОР (96 мг, 0,217 ммоль), (R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этан-1-амина (35,5 мг, 0,159 ммоль) и основания Хунига (0,126 мл, 0,723 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней. Разбавляли до 100 мл с помощью EtOAc, затем промывали 2 раза 10%-ным водным раствором LiCl, 1 раз рассолом. Сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали. Наносили на 12 г колонку ISCO, очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах и затем 0-10% MeOH в DCM. Получали 25 мг продукта с чистотой немного ниже оптимальной. Растирали 2 раза со смесью 1:1 гексаны:диэтиловый эфир и сушили. Получали (R)-5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-этил)-2-метилникотинамид (19 мг, 0,035 ммоль, выход 24,18%).

MS ESI m/z (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.24 - 9.16 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.91 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.50 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 5.38 (quin, J=7.1 Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.49 (d, J=7.0 Гц, 3H).

Пример 10. N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метокси-5-{2-пропанамидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамида.



10A: метил 5-(2-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат: смесь 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-амина (202 мг, 1,201 ммоль), метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотина (320 мг, 1,092 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (21,35 мг, 0,033 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ в течение 5 мин. Добавляли 2M K₃PO₄ (1,638 мл, 3,28 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при 100°C. Реакционную смесь концентрировали непосредственно на целите. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на 24 г колонке ISCO, элюируя 0-10% MeOH в DCM с получением метил 5-(2-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината (223 мг, 0,730 ммоль, выход 66,9%) в виде белого твердого вещества.

MS ESI m/z 300.2 (M+H).

10B: 5-(2-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, литиевая соль: к смеси метил 5-(2-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотина (223 мг, 0,745 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (37,5 мг, 0,894 ммоль) в воде (1,5 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (210 мг, 0,699 ммоль, выход 94%) в виде бежевого твердого вещества, которое использовали как есть в последующих химических реакциях.

MS ESI m/z 286.0 (M+H).

10C: 5-(2-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)-бензил)-2-метоксиникотинамид: смесь 5-(2-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (210 мг, 0,736 ммоль), ВОР (488 мг, 1,104 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина (192 мг, 0,920 ммоль) и основания Хунига (0,643 мл, 3,68 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали непосредственно на целите и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-10% MeOH в DCM. 5-(2-Аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метоксиникотинамид (282 мг, 0,533 ммоль, выход 72,4%) выделяли в виде коричневого масла.

MS ESI m/z 477.2 (M+H).

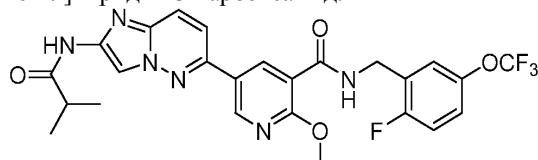
10: раствор 5-(2-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метоксиникотинамида (22 мг, 0,046 ммоль), пропионовой кислоты (10,26 мг, 0,139 ммоль), 1-пропанфосфонового ангидрида (58,8 мг, 0,092 ммоль) и основания Хунига (0,056 мл, 0,323 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Затем продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 30-

70% В в течение 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метокси-5-{2-пропанамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид (3,9 мг, 7,3 мкмоль, 15,9%).

MS ESI m/z 533.2 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.03 (t, J=6.4 Гц, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.83 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 4.59 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.5 Гц, 3H).

Пример 11. N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метокси-5-[2-(2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]пиридин-3-карбоксамид.

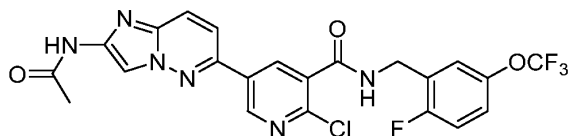


Раствор 5-(2-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метоксиникотинамида (20 мг, 0,042 ммоль), изомасляной кислоты (11,10 мг, 0,126 ммоль), ВОР (27,9 мг, 0,063 ммоль) и основания Хунига (0,051 мл, 0,294 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нагревали до 55°C. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% В в течение 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Затем продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 45-70% В в течение 25 мин, затем 2-минутное удерживание при 70% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метокси-5-[2-(2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]пиридин-3-карбоксамид (0,8 мг, 1,5 мкмоль, 3,5%).

MS ESI m/z 547.2 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 9.09 - 8.94 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 4.60 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.90 - 2.71 (m, 1H), 1.13 (br d, J=6.7 Гц, 6H).

Пример 12. 2-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид.



12А: метил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-хлорникотинат: смесь N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамида (300 мг, 1,424 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (579 мг, 2,279 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (116 мг, 0,142 ммоль) и ацетата калия (419 мг, 4,27 ммоль) в диоксане (8 мл) нагревали до 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. К перемешанной неочищенной смеси добавляли метил 5-бром-2-хлорникотинат (392 мг, 1,565 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (58,1 мг, 0,071 ммоль), и смесь дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 мин. Быстро добавляли карбонат калия (393 мг, 2,85 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Добавляли дополнительно 1/2 эквивалента бромида, катализатор и основание, и нагревание до 100°C продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (75 мл) и водой (75 мл). Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали до получения остатка, который подвергали хроматографии на картридже с 40 г силикагеля ISCO, элюируя градиентом 0-10% MeOH/DCM. Чистые фракции концентрировали с получением метил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-хлорникотината (275 мг, 0,795 ммоль, выход 55,9%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI m/z 346.1/348.1 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.24 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.85 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.92 (d, J=9.4 Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

12В: 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-хлорникотиновая кислота, 1,25 литиевая соль: к суспензии метил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-хлорникотината (267 мг, 0,772

ммоль) в THF (6 мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат гидроксида лития (40,5 мг, 0,965 ммоль) в виде раствора в воде (1 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Концентрирование и сушка обеспечили получение 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-хлорникотиновой кислоты, литиевой соли 1,25 (263 мг, 0,773 ммоль, выход 100%) в виде желтого твердого вещества.

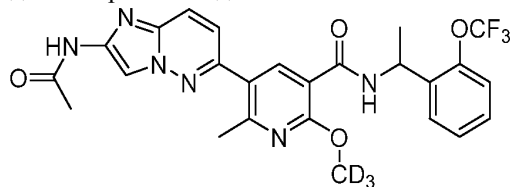
MS ESI m/z 332.1/334.1 (M+H).

12: смесь 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-хлорникотиновой кислоты, литиевой соли 1,25 (15 мг, 0,044 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-метанамина (13,82 мг, 0,066 ммоль), ВОР (21,44 мг, 0,048 ммоль) и Et_3N (0,018 мл, 0,132 ммоль) в DMF при комнатной температуре перемешивали в течение 4 ч. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центростремительного выпаривания. Выделяли 2-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид (2,5 мг, 4,8 мкмоль, 10,9%).

MS ESI m/z 523.1 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.36 (br t, $J=5.8$ Гц, 1H), 9.13 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.51 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 7.46 (br d, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.37 (br d, $J=6.6$ Гц, 2H), 4.56 (br d, $J=5.8$ Гц, 2H), 2.11 (s, 3H).

Пример 13. 5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-(D_3)метокси-6-метил-N-{1-[2-(трифторметокси)фенил]этил}пиридин-3-карбоксамид.



13A: метил- D_3 5-бром-2-(метокси- D_3)-6-метилникотинат: к быстро перемешиваемой смеси 5-бром-2-гидрокси-6-метилникотиновой кислоты (1,20 г, 5,17 ммоль) и йодметана- D_3 (1,931 мл, 31,0 ммоль) в хлороформе (100 мл) добавляли карбонат серебра (7,13 г, 25,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали в темноте [пленка из алюминиевой фольги] в течение 4 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит, затем концентрировали до получения масла. Неочищенный остаток наносили на 40 г колонку ISCO и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-75% EtOAc в гексанах. Получали метил- D_3 5-бром-2-(метокси- D_3)-6-метилникотинат (732 мг, 2,64 ммоль, выход 51,1%) в виде белого твердого вещества.

MS ESI m/z 266.0 (M+H).

13B: метил- D_3 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3)-6-метилникотинат: Дегазированный раствор метил- D_3 5-бром-2-(метокси- D_3)-6-метилникотината (300 мг, 1,127 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (401 мг, 1,587 ммоль), ацетата калия (171 мг, 1,747 ммоль) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (73,6 мг, 0,090 ммоль) в диоксане (7 мл) нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение ночи. К неочищенной реакционной смеси добавляли N-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)ацетамид (240 мг, 1,141 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (20,29 мг, 0,031 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования N_2 в течение 5 мин. Добавляли 2M K_3PO_4 (1,557 мл, 3,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. Реакционную смесь концентрировали непосредственно на целите. С использованием 24 г колонки ISCO продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-10% MeOH в DCM с получением метил- D_3 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3)-6-метилникотината (195 мг, 0,529 ммоль, выход 51,0%) в виде белого твердого вещества.

MS ESI m/z 362.2 (M+H).

13C: 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3)-6-метилникотиновая кислота, литиевая соль: к смеси метил- D_3 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3)-6-метилникотината (195 мг, 0,540 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (27,2 мг, 0,648 ммоль) в воде (1,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3)-6-метилникотиновой кислоты, литиевой соли (180 мг, 0,497 ммоль, выход 92%) в виде желтого твердого вещества. Продукт использовали как есть в последующих химических реакциях.

MS ESI m/z 345.2 (M+H).

13: смесь 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- d_3)-6-метилникотиновой кислоты, литиевой соли (30 мг, 0,087 ммоль), ВОР (57,8 мг, 0,131 ммоль), 1-(2-(трифторметокси)фенил)этанамина (23,24 мг, 0,113 ммоль) и основания Хунига (0,076 мл, 0,436 ммоль) в

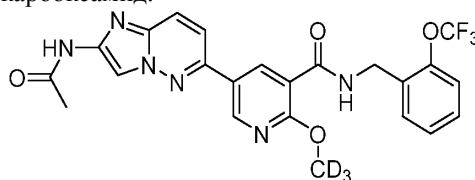
DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-75% В в течение 20 мин, затем 3-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением рацемата 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3)-6-метил-N-(1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)-никотинамида (24,2 мг, 0,045 ммоль, выход 51,7%). Этот продукт затем подвергали хиральному разделению с получением 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3)-6-метил-N-(1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)никотинамида (7,7 мг, 0,014 ммоль, выход 16,46%) и 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3)-6-метил-N-(1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)никотинамида (7,6 мг, 0,014 ммоль, выход 16,25%).

MS ESI m/z 532 (M+H).

13-1 (первое элюирование): 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.67 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.35 (br s, 1H), 5.40 (quin, $J=7.1$ Гц, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, $J=7.0$ Гц, 3H).

13-2 (второе элюирование): 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.67 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.64 (dd, $J=5.6, 3.5$ Гц, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.35 (br s, 1H), 5.40 (quin, $J=7.2$ Гц, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, $J=7.0$ Гц, 3H).

Пример 14. 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-(D_3)метокси-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид.



14A: метил- D_3 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3)-никотинат: смесь (2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)бороновой кислоты (240 мг, 1,091 ммоль), метил- D_3 5-бром-2-(метокси- D_3)никотината (250 мг, 0,992 ммоль) (который может быть получен согласно методике, описанной в примере заявки на патент США 62/458144) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (32,3 мг, 0,050 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2М K_3PO_4 (1,488 мл, 2,98 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. Реакционную смесь концентрировали непосредственно на целите. Смесь очищали колоночной хроматографией на системе Isco (24 г, 0-10% MeOH/DCM с получением метил- D_3 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3)никотината (350 мг, 0,907 ммоль, выход 91%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI m/z 359.2 (M+H).

14B: 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3)никотиновая кислота, литиевая соль: к смеси метил- D_3 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3)никотината (350 мг, 1,008 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (50,7 мг, 1,209 ммоль) в воде (1,5 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3)никотиновой кислоты, литиевой соли (317 мг, 0,864 ммоль, выход 86%) в виде бежевого твердого вещества. Продукт использовали как есть в последующих химических реакциях.

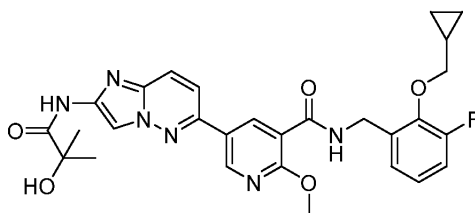
MS ESI m/z 331.1 (M+H).

14: смесь 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(метокси- D_3) никотиновой кислоты, литиевой соли (15 мг, 0,045 ммоль), ВОР (30,1 мг, 0,068 ммоль), (2-(трифторметокси)фенил)метанамина (11,28 мг, 0,059 ммоль) и основания Хунига (0,040 мл, 0,227 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-(D_3)-метокси-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид (12,5 мг, 24,8 мкмоль, 55,2%).

MS ESI m/z 504.3 (M+H).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 9.05 - 8.86 (m, 2H), 8.73 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.82 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.51 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 4.61 (br d, $J=5.8$ Гц, 2H), 2.11 (s, 3H).

Пример 15. N-{[2-(циклопропилметокси)-3-фторфенил]метил}-5-[2-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид.



15A: N-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамид: раствор 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-амина (225 мг, 1,335 ммоль), 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (153 мг, 1,468 ммоль), DIEA (0,932 мл, 5,34 ммоль) и BOP (885 мг, 2,002 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После перемешивания в течение ночи продукт отфильтровывали и сушили с получением N-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамид (500 мг, 0,864 ммоль, выход 64,7%) в виде желтого твердого вещества. Предпринятая очистка оказалась неэффективной, поэтому ~40-50% чистого продукта использовали как есть на следующих стадиях.

MS ESI m/z 255.1 (M+H).

15B: метил 5-(2-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат: смесь N-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамид (96 мг, 0,375 ммоль), метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (100 мг, 0,341 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (6,67 мг, 10,23 мкмоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) дегазировали путем барботирования N_2 в течение 5 мин. Добавляли 2М K_3PO_4 (0,512 мл, 1,023 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. Реакционную смесь концентрировали непосредственно на целите. С использованием системы Isco неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Получали метил 5-(2-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат (82 мг, 0,213 ммоль, выход 62,4%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

MS ESI m/z 386.2 (M+H).

15C: 5-(2-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, литиевая соль: к смеси метил 5-(2-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината (82 мг, 0,213 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (10,71 мг, 0,255 ммоль) в воде (1,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества, затем подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Получали 5-(2-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновую кислоту, литиевую соль (80 мг, 0,194 ммоль, выход 91%) в виде желто-коричневого твердого вещества, которое может быть использовано как есть в последующих химических реакциях.

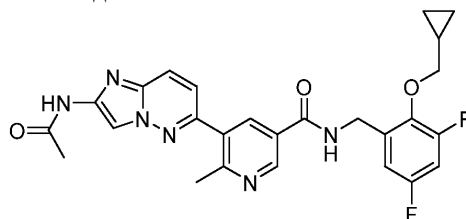
MS ESI m/z 372.2 (M+H).

15. Смесь 5-(2-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (30 мг, 0,081 ммоль), BOP (53,6 мг, 0,121 ммоль), (2-(циклопропилметокси)-3-фторфенил)метанамина (15,77 мг, 0,081 ммоль) и основания Хунига (0,071 мл, 0,404 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 45-90% B в течение 22 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли N-{[2-(циклопропилметокси)-3-фторфенил]метил}-5-[2-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (1,3 мг, 2,4 мкмоль, 2,9%).

MS ESI m/z 549 (M+H).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.75 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.23 - 7.06 (m, 4H), 4.63 (br d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.93 (d, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.36 - 1.15 (m, 1H), 0.66 - 0.50 (m, 2H), 0.41 - 0.25 (m, 2H).

Пример 16. N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид.



16A: этил 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинат: дегазированный рас-

твор этил 5-бром-6-метилникотината (600 мг, 2,485 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (874 мг, 3,44 ммоль), ацетата калия (374 мг, 3,81 ммоль) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (161 мг, 0,197 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали до 60°C при интенсивном перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали на целите, затем очищали флэш-хроматографией с использованием 40 г колонки ISCO и элюируя 0-90% EtOAc в гексанах. Чистые фракции концентрировали с получением этил 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (490 мг, 1,599 ммоль, выход 65,0%) в виде воскообразного белого твердого вещества.

MS ESI m/z 291.8 (M+H).

16B: этил 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-6-метилникотинат: смесь N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамида (226 мг, 1,074 ммоль), этил 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (272 мг, 0,934 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (18,27 мг, 0,028 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) дегазировали путем барботирования N_2 в течение 5 мин. Добавляли 2М K_3PO_4 (1,401 мл, 2,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на колонку с 24 г силикагеля и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-10% MeOH в DCM с получением этил 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-6-метилникотината (145 мг, 0,419 ммоль, выход 44,8%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

MS ESI m/z 339.8 (M+H).

16C: 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-6-метилникотиновая кислота, литиевая соль: к раствору этил 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-6-метилникотината (145 мг, 0,427 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (21,52 мг, 0,513 ммоль) в воде (1,5 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества и подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-6-метилникотиновой кислоты (127 мг, 0,388 ммоль, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. Продукт использовали как есть в последующих химических реакциях.

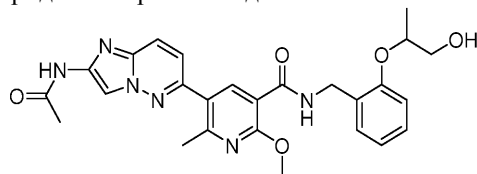
MS ESI m/z 311.8 (M+H).

16: смесь 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-6-метилникотиновой кислоты (15 мг, 0,048 ммоль), BOP (32,0 мг, 0,072 ммоль), (2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил)метанамина (10,27 мг, 0,048 ммоль) и основания Хунига (0,042 мл, 0,241 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 20-60% B в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид (9,3 мг, 18,4 мкмоль, 38,3%).

MS ESI m/z 507.2 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.24 - 9.17 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.28 (d, J=11.9 Гц, 2H), 8.04 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.44 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 6.90 (d, J=9.2 Гц, 1H), 4.53 (d, J=5.5 Гц, 2H), 3.80 (d, J=7.0 Гц, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.17 (br. s., 1H), 0.49 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.22 (d, J=4.6 Гц, 2H).

Пример 17. 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-({2-[(1-гидроксипропан-2-ил)окси]фенил}метил)-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид.



17A: 2-(оксетан-3-илокси)бензонитрил: к раствору 2-гидроксипропан-2-ила (300 мг, 2,52 ммоль), оксетан-3-ола (224 мг, 3,02 ммоль) и трифенилфосфина (925 мг, 3,53 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0,734 мл, 3,78 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 дней. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток подвергали хроматографии на картридже ISCO с силикагелем 40 г, элюируя градиентом 0-50% EtOAc/Hex. Чистые фракции концентрировали с получением 2-(оксетан-3-илокси)бензонитрила (203 мг, 1,159 ммоль, выход 46,0%) в виде янтарного масла. Материал использовали как есть на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.61 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.50 (td, J=8.0, 1.7 Гц, 1H), 7.06 (td, J=7.6, 0.7 Гц, 1H), 6.52 (d, J=8.4 Гц, 1H), 5.30 (quin, J=5.7 Гц, 1H), 5.00 (dd, J=7.5, 6.7 Гц, 2H), 4.90 - 4.80 (m, 2H).

17B: 2-(2-(аминометил)фенокси)пропан-1-ол. К суспензии LАH (240 мг, 6,32 ммоль) в эфире (15 мл)

при 0°C по каплям добавляли 2-(оксетан-3-илокси)бензонитрил (193 мг, 1,102 ммоль) в виде раствора в 2 мл эфира в течение 10 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C и добавляли воду (0,25 мл), соблюдая особую осторожность, чтобы свести к минимуму выделение газа. Добавляли NaOH (15%, 0,25 мл), а затем воду (0,75 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли безводный сульфат магния и перемешивание продолжали во время нагревания смеси до комнатной температуры в течение 1 ч. Фильтрация и концентрирование обеспечили получение 2-(2-(аминометил)фенокси)пропан-1-ола (140 мг, 0,772 ммоль, выход 70,1%) в виде оранжевого масла. Продукт использовали как есть на следующей стадии.

MS ESI m/z 182.1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.23 (dd, J=7.7, 1.5 Гц, 1H), 7.15 (dd, J=7.4, 1.7 Гц, 1H), 6.98 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.90 (td, J=7.4, 1.0 Гц, 1H), 4.46 (quind, J=6.4, 2.8 Гц, 1H), 4.13 (d, J=11.7 Гц, 1H), 3.69-3.56 (m, 3H), 1.41 (d, J=6.5 Гц, 3H).

17C: метил 2-метокси-6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-никотинат.

Дегазированный раствор метил 5-бром-2-метокси-6-метилникотината (650 мг, 2,499 ммоль), 4,4,4',4'',5,5,5',5''-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (888 мг, 3,50 ммоль), ацетата калия (380 мг, 3,87 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (163 мг, 0,200 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали до 60°C при интенсивном перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали на целите, затем очищали флэш-хроматографией с использованием системы ISCO, элюируя 0-90% EtOAc в гексанах.

Чистые фракции концентрировали с получением метил 2-метокси-6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (599 мг, 1,911 ммоль, выход 76%).

MS ESI m/z 308.3 (M+H).

17D: метил 5-(2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метокси-6-метилникотинат: смесь N-(6-хлороимидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетиамид (257 мг, 1,221 ммоль), метил 2-метокси-6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (300 мг, 0,977 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (19,10 мг, 0,029 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ в течение 5 мин. Добавляли 2M K₃PO₄ (1,465 мл, 2,93 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. Реакционную смесь концентрировали непосредственно на целите. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием системы ISCO, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Получали метил 5-(2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метокси-6-метилникотинат (242 мг, 0,674 ммоль, выход 69,0%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

MS ESI m/z 356.2 (M+H).

17E: 5-(2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метокси-6-метил-никотиновая кислота: к смеси метил 5-(2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метокси-6-метилникотината (240 мг, 0,675 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (34,0 мг, 0,810 ммоль) в воде (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Сырую реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты, литиевой соли (222 мг, 0,618 ммоль, выход 91%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

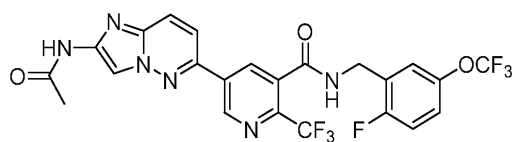
MS ESI m/z 341.8 (M+H).

17: Смесь 5-(2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты, литиевой соли (15 мг, 0,044 ммоль), ВОР (29,2 мг, 0,066 ммоль), 2-(2-(аминометил)фенокси)пропан-1-ола (8,76 мг, 0,048 ммоль) и основания Хунига (0,038 мл, 0,220 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 10-60% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центростремительного выпаривания. Выделяли 5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{2-[(1-гидроксипропан-2-ил)окси] фенил}метил)-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид (9,8 мг, 19,4 мкмоль, 44,1%).

MS ESI m/z 505.4 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.89 (br. s., 1H), 8.75 - 8.55 (m, 1H), 8.35 - 8.18 (m, 2H), 8.00 (br. s., 1H), 7.40 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 2H), 7.01 (d, J=7.9 Гц, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 4.47 (d, J=5.2 Гц, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.72 (br. s., 2H), 3.67 (br. s., 1H), 3.55 (d, J=14.0 Гц, 1H), 2.53 (d, J=4.0 Гц, 3H), 2.10 (br. s., 2H), 1.27- 1.19 (m, 3H).

Пример 18. 5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид.



18А: этил 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(трифторметил)-никотинат: смесь этил 5-бром-2-(трифторметил)никотината (300 мг, 1,007 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (383 мг, 1,510 ммоль), аддукта 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия дихлорида $-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82 мг, 0,101 ммоль) и ацетата калия (198 мг, 2,013 ммоль) в диоксане (8 мл) дегазировали путем барботирования азота через реакционную смесь в течение 1 мин. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли *N*-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)ацетамид (255 мг, 1,209 ммоль) и аддукт 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид $-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (41,1 мг, 0,050 ммоль). После дегазации путем барботирования азота через смесь в течение 5 мин быстро добавляли 2М K_3PO_4 (водный раствор) (1,512 мл, 3,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и рассолом (30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрация и концентрирование обеспечили получение темного остатка, который подвергали хроматографии на картридже ISCO с силикагелем 24 г, элюируя градиентом 1-10% MeOH/DCM. Чистые фракции концентрировали с получением темно-желтого твердого вещества, которое растирали с эфиром и сушили с получением этил 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(трифторметил)никотината (367 мг, 0,933 ммоль, выход 93%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI m/z 394.2 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11.02 (br. s., 1H), 9.52 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 4.41 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.34 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

18В: 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(трифторметил)-никотиновая кислота, 1,5 литиевая соль: Моногидрат гидроксида лития (58,5 мг, 1,392 ммоль) в виде раствора в воде (2 мл) добавляли к этил 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(трифторметил)никотинату (365 мг, 0,928 ммоль) в THF (8 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток сушили с получением 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(трифторметил)-никотиновой кислоты, 1,5 литиевой соли (349 мг, 0,929 ммоль, выход 100%) в виде желтого твердого вещества.

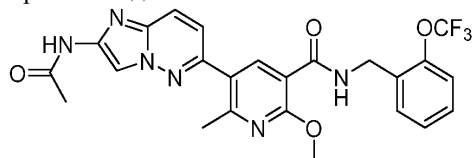
MS ESI m/z 366.1 (M+H).

18: смесь 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(трифторметил)-никотиновой кислоты, литиевой соли (12 мг, 0,033 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина (10,31 мг, 0,049 ммоль) и Et_3N (0,023 мл, 0,164 ммоль) в DMF (0,25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-*N*-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (2,8 мг, 5 мкмоль, 15,2%).

MS ESI m/z 557.1 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.45 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 9.40 (t, $J=5.8$ Гц, 1H), 8.66 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 4.57 (d, $J=5.8$ Гц, 2H), 2.12 (s, 3H).

Пример 19. 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-*N*-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид.

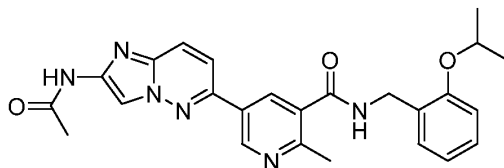


19: Смесь 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты (30 мг, 0,088 ммоль), (2-(трифторметокси)фенил)-метанамина (16,80 мг, 0,088 ммоль), ВОР (58,3 мг, 0,132 ммоль) и основания Хунига (0,077 мл, 0,439 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (75 мл) и промывали 10%-ным раствором хлорида лития и рассолом. Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 4 г колонку ISCO и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах с получением 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метокси-6-метил-*N*-(2-(трифторметокси)бензил)никотинамида (29 мг, 0,054 ммоль, выход 61,6%) в виде грязно-белого твердого вещества.

MS ESI m/z 515.0 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.84 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 4.60 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.13 - 2.09 (m, 3H).

Пример 20. 5-{2-Ацетиамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-{[2-(пропан-2-илокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид.



20A: этил 5-(2-ацетиамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метилникотинат: смесь (2-ацетиамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)бороновой кислоты (758 мг, 3,45 ммоль), этил 5-бром-2-метилникотината (765 мг, 3,13 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (102 мг, 0,157 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2М K_3PO_4 (4,70 мл, 9,40 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. Реакционную смесь концентрировали непосредственно на целите. Используя колонку с 40 г силикагеля материал элюировали 0-10% MeOH в DCM с получением этил 5-(2-ацетиамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метилникотината (852 мг, 2,385 ммоль, выход 76%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI m/z 340.1 (M+H).

20B: 5-(2-ацетиамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновая кислота, литиевая соль: к смеси этил 5-(2-ацетиамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метилникотината (852 мг, 2,51 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (126 мг, 3,01 ммоль) в воде (3 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (20 мг) в воде (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-(2-ацетиамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновой кислоты, литиевой соли (750 мг, 2,168 ммоль, выход 86%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

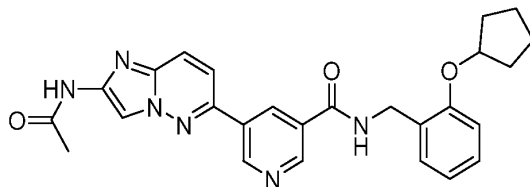
MS ESI m/z 311.9 (M+H).

20: смесь 5-(2-ацетиамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновой кислоты, литиевой соли (10 мг, 0,032 ммоль), BOP (21,31 мг, 0,048 ммоль), (2-изопропоксифенил)метанамина (6,63 мг, 0,040 ммоль) и основания Хунига (0,028 мл, 0,161 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли 5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-{[2-(пропан-2-илокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид (4,3 мг, 9,4 мкмоль, 29,3%).

MS ESI m/z 459.3 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.93 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.88 (br. s., 1H), 8.41 - 8.28 (m, 2H), 8.09 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.86 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.23 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.02 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.92 (t, $J=7.0$ Гц, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.45 (d, $J=5.2$ Гц, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.43-1.19 (m, 6H).

Пример 21. N-{[2-(циклопентилокси)фенил]метил}-5-{2-ацетиамидоимидазо-[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид.



21A: пиридазин-3,6-диол: В 4-горлую круглодонную колбу объемом 3 л, загруженную фуран-2,5-дионом (150 г, 1530 ммоль) в воде (2000 мл), при комнатной температуре добавляли гидразинсульфат (219 г, 1683 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и выдерживали в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердый продукт выделяли вакуумной фильтрацией, промывая водой. Твердое вещество сушили в высоком вакууме при 50°C с получением пиридазин-3,6-диола (126 г, 74%) в виде грязно-белого твердого вещества.

MS ESI (m/z) 113.06 (M+H).

21B: 3,6-дихлорпиридазин. В круглодонную колбу объемом 2 л в атмосфере азота, загруженную пиридазин-3,6-дионом (125 г, 1115 ммоль), добавляли POCl_3 (520 мл, 5576 ммоль) при комнатной темпе-

ратуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в высоком вакууме при 55-60°C с получением густой массы, которую разбавляли EtOAc (1 л). Содержимое медленно гасили, выливая в охлажденный льдом насыщенный раствор бикарбоната натрия, до pH ~8. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1 л), рассолом (1 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. После сушки под вакуумом при 50°C выделяли 3,6-дихлорпиридазин (151 г, 85%).

MS ESI (m/z) 150.2 (M+H).

21C: 6-хлорпиридазин-3-амин. В реактор-автоклав объемом 2 л загружали 3,6-дихлорпиридазин (75 г, 503 ммоль) и водный раствор аммиака (1,25 л). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь сливали из реактора и разбавляли водой (1 л). Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывая водой (500 мл). 6-хлорпиридазин-3-амин (44 г, 67%) выделяли в виде коричневого твердого вещества.

MS ESI (m/z) 130.0 (M+H).

21D: N-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-метилбензолсульфонамид. В 4-горлую круглодонную колбу объемом 2 л загружали 6-хлорпиридазин-3-амин (90 г, 695 ммоль) в пиридине (700 мл) при комнатной температуре. Добавляли p-толуолсульфонилхлорид (146 г, 764 ммоль) 4 партиями. После завершения добавления реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Сырой остаток разбавляли этилацетатом и выливали в ледяную 1N HCl (1 л) при постоянном перемешивании. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×1 л). Объединенные органические слои промывали водой (1 л) и рассолом (1 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток суспендировали в смеси 10% EtOAc в MTBE (500 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Твердые вещества выделяли путем фильтрования, промывая MTBE. Выделяли N-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-метилбензолсульфонамид (89 г, 38%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

MS ESI (m/z) 284.1 (M+H).

21E: (Z)-2-(3-хлор-6-(тозилимино)пиридазин-1(6H)-ил)ацетамид. В 4-горлую круглодонную колбу объемом 2 л загружали N-(6-хлорпиридазин-3-ил)-4-метилбензолсульфонамид (89 г, 314 ммоль) в DMF (400 мл). Добавляли DIPEA (54,8 мл, 314 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли йодацетамид (72,5 г, 392 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили, медленно выливая в ледяную воду (1 л) и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией, промывая водой (1 л) и MTBE (500 мл). (Z)-2-(3-хлор-6-(тозилимино)пиридазин-1(6H)-ил)ацетамид (104 г, 85%) выделяли в виде бледно-коричневого твердого вещества.

MS ESI (m/z) 339.0 (M+H).

21F: N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2,2,2-трифторацетамид. В 4-горлую круглодонную колбу объемом 2 л, загруженную (Z)-2-(3-хлор-6-(тозилимино)-пиридазин-1(6H)-ил)ацетамидом (100 г, 293 ммоль) в дихлорметане (1000 мл), добавляли трифторуксусный ангидрид (207 мл, 1467 ммоль) при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток суспендировали в дихлорметане (1 л) и концентрировали в вакууме (2 раза). Неочищенный продукт разбавляли водой (500 мл) и обрабатывали 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия до pH ~8. После перемешивания в течение 30 мин твердое вещество выделяли путем фильтрования и промывали водой (200 мл). После сушки под вакуумом в течение ночи получали N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2,2,2-трифторацетамид (74 г, 95%) в виде коричневого твердого вещества.

MS ESI (m/z) 265.1 (M+H).

21G: 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-амин. В 4-х горлую круглодонную колбу объемом 2 л загружали N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2,2,2-трифторацетамид (74 г, 280 ммоль) в метаноле (350 мл). Добавляли воду (350 мл), затем карбонат калия (38,7 г, 280 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Твердый продукт выделяли вакуумной фильтрацией, промывая водой (100 мл). Выделяли 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-амин (20,2 г, 42%) в виде коричневого твердого вещества. Дополнительное количество продукта выделяли из фильтрата после частичного концентрирования (15 г).

MS ESI (m/z) 169.2 (M+H).

21H: N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамид. В круглодонную колбу, загруженную 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-амином (35 г, 208 ммоль) в DMA (420 мл), добавляли по каплям ацетилхлорид (16,24 мл, 228 ммоль) в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и наблюдалось образование густой коричневой суспензии. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (1 л) и перемешивали в течение 10 мин. Твердый продукт выделяли вакуумной фильтрацией, промывая водой, с получением N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамида (36,1 г, 82%) в виде коричневого твердого вещества. Реакционную массу гасили ледяной водой (1 л) и перемешивали в течение 10 мин.

MS ESI (m/z) 211.2 (M+H).

21I: N-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамид: В круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамид (20 г, 95 ммоль) в диоксане (350 мл). Добавляли 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (36,2 г, 142 ммоль), ацетат калия (28,0 г, 285 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорида с дихлорметаном (4,65 г, 5,70 ммоль) и dppf (2,106 г, 3,80 ммоль) при постоянном барботировании азота. После завершения добавления содержимое перемешивали и барботировали азотом в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, промывая метанолом (500 мл). Фильтрат разбавляли этилацетатом (500 мл) и обрабатывали углем (3 г). Суспензию нагревали до 50°C в течение 10 мин при перемешивании и фильтровали через слой целита. Это повторяли дважды, и раствор концентрировали в вакууме. Сырой остаток суспендировали в смеси 1:1 EtOAc:DCM (300 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывая этилацетатом (200 мл) с получением N-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамида в виде твердого вещества кремового цвета.

21J. Этил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)никотинат: В закрытой пробирке объемом 40 мл в сырую реакционную смесь, содержащую (2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)бороновую кислоту (598 мг, 2,718 ммоль), добавляли этил 5-бромникотинат (414 мг, 1,800 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (35,2 мг, 0,054 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования N₂ в течение 5 мин. Добавляли 2M K₃PO₄ (2,70 мл, 5,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл). Органические вещества промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток наносили на колонку с 40 г силикагеля и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-10% MeOH в DCM с получением этил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)никотината (275 мг, 0,803 ммоль, выход 44,6%).

MS ESI m/z 325.8 (M+H).

21K: 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)никотиновая кислота, литиевая соль: к раствору этил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-никотината (275 мг, 0,845 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (42,6 мг, 1,014 ммоль) в воде (1,5 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-никотиновой кислоты, литиевой соли (242 мг, 0,733 ммоль, выход 87%) в виде желто-коричневого твердого вещества. Продукт использовали как есть в последующих химических реакциях.

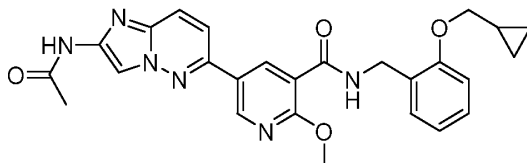
MS ESI m/z 298.5 (M+H).

21. Смесь 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)никотиновой кислоты, литиевой соли (12 мг, 0,040 ммоль), BOR (26,8 мг, 0,061 ммоль), (2-(циклопентилокси)-фенил)метанамина (9,65 мг, 0,050 ммоль) и основания Хунига (0,035 мл, 0,202 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре. Сырой продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 20-60% B в течение 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Продукт затем очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 30-55% B в течение 25 мин, затем 2-минутное удерживание при 55% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли N-{[2-(циклопентилокси)фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-пиридин-3-карбоксамид (0,7 мг, 1,5 мкмоль, 3,7%).

MS ESI m/z 471.3 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.92 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 6.99 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.89 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.49 (d, J=5.4 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 5H), 1.58 (br. s., 2H).

Пример 22. N-{[2-(циклопропилметокси)фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид.



22A: метил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат: к неочищенной реакционной смеси, содержащей (2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-бороновую кислоту (516 мг, 2,374 ммоль), добавляли метил 5-бром-2-метоксиникотинат (525 мг, 2,134 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (69,5 мг, 0,107 ммоль) и полученную смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2М K_3PO_4 (3,20 мл, 6,40 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. Реакционную смесь концентрировали непосредственно на целите. Продукт очищали флэш-хроматографией, используя колонку с 24 г силикагеля, элюируя 0-10% MeOH в DCM с получением метил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината (605 мг, 1,684 ммоль, выход 79%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

MS ESI *m/z* 342.1 (M+H).

22B: 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, литиевая соль: к смеси метил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината (605 мг, 1,772 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (89 мг, 2,127 ммоль) в воде (1,5 мл), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (555 мг, 1,696 ммоль, выход 96%) в виде твердого вещества бежевого цвета. Продукт использовали как есть в последующих химических реакциях.

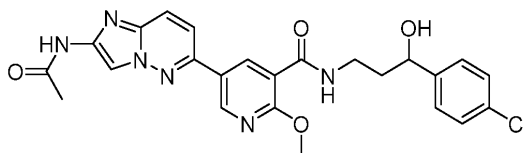
MS ESI *m/z* 328.1 (M+H).

22: смесь 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (11 мг, 0,034 ммоль), BOP (22,30 мг, 0,050 ммоль), (2-(циклопропилметокси)фенил)метанамина (7,45 мг, 0,042 ммоль) и основания Хунига (0,029 мл, 0,168 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 30-70% B в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли N-{[2-(циклопропилметокси)фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (4,3 мг, 8,8 мкмоль, 26%).

MS ESI *m/z* 487.3 (M+H).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.74 (br. s., 2H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.91 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.52 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.90 (d, J=6.8 Гц, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.27 (br. s., 1H), 0.57 (d, J=7.3 Гц, 2H), 0.36 (d, J=4.5 Гц, 2H).

Пример 23. N-[3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетамидоимидазо-[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид.



23A: метил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат: В сосуд, загруженный N-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)ацетамидом (0,5 г, 1,655 ммоль), метил 5-бром-2-метоксиникотинатом (0,370 г, 1,504 ммоль) и аддуктом $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,123 г, 0,150 ммоль) в диоксане (7,52 мл), и дегазированный путем продувки азотом в течение 5 мин, добавляли 2М раствор трехосновного фосфата калия (2,257 мл, 4,51 ммоль). Сосуд закрывали и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1 ч. Добавляли воду и желтое твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией, промывая водой. Выделяли метил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат (0,3088 г, 0,905 ммоль, выход 60,1%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI *m/z* 342.1 (M+H).

23B: 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, HCl: В круглодонную колбу, загруженную метил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинатом (0,3088 г, 0,905 ммоль) в метаноле (4,52 мл), добавляли 1N гидроксид натрия (1,809 мл, 1,809 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Избыток растворителя удаляли в вакууме. Оставшуюся суспензию подкисляли 1N HCl (~pH 3). Твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией, тем не менее большая часть твердого вещества оставалась в колбе. Твердое вещество отмывали водой. Партии твердого вещества объединяли и сушили под вакуумом. Твердое вещество растирали с дихлорметаном (3 раза). Выделяли 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновую кислоту, HCl (0,1553 г, 0,427 ммоль, выход 47,2%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI *m/z* 328.0 (M+H).

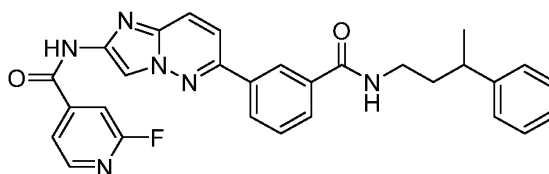
23. С использованием Bohdan Miniblock XT 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты гидрохлорид (8,6 мг, 0,024 ммоль) растворяли в DMF (300 мкл). Добавля-

ли РуВОР (14,76 мг, 0,028 ммоль), основание Хунига (20,65 мкл, 0,118 ммоль) и 3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ол (8,78 мг, 0,047 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 20-100% В в течение 20 мин, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли N-[3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (5,9 мг, 11,9 моль, 49,7%).

MS ESI m/z 495.3 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.79 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.37 (s, 5H), 4.69 (br s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.37 (br d, J=5.9 Гц, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.96 - 1.76 (m, 2H).

Пример 24. 2-Фтор-N-(6-{3-[(3-фенилбутил)карбамоил]фенил}имидазо[1,2-б]-пиридазин-2-ил)пиридин-4-карбоксамид.



24А: N-(3-фенилбутил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-бензамид: к раствору пинаколявого эфира 3-карбоксибензиловой кислоты (1,0 г, 4,03 ммоль), 3-фенилбутан-1-амин, HCl (0,749 г, 4,03 ммоль) и основания Хунига (1,487 мл, 8,46 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли ВОР (1,783 г, 4,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и полученную смесь отмывали 10% раствором LiCl (3 раза) и рас-соллом. Органические вещества сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на системе Isco (80 г, 0-20% EtOAc/CH₂Cl₂) с получением N-(3-фенил бутил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (1,02 г, 2,69 ммоль, выход 66,7%) в виде прозрачного вязкого масла.

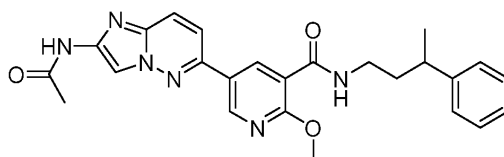
MS ESI m/z 380.1 (M+H).

24: сосуд, содержащий раствор N-(3-фенилбутил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (19 мг, 0,050 ммоль) в диоксане (1 мл), дегазировали азотом. Добавляли раствор трикалий-фосфата (31,9 мг, 0,150 ммоль) в воде (0,1 мл) и дегазировали азотом. Добавляли N-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)-2-фторизоникотинамид (25 мг, 0,085 ммоль) и предкатализатор Xphos 2-го поколения (номер по каталогу 1310584-14-5) (1,971 мг, 2,550 мкмоль). Сосуд продували азотом и встряхивали при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество катализатора (1,971 мг, 2,505 мкмоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C при перемешивании. Содержимое сосуда переносили в картриджи PL-Thiol SPE объемом 6 мл (кондиционированные с помощью MeOH) и продукт элюировали MeOH (4 мл). Образцы продували в настольной сушилке Zymark при 35°C в течение 2 ч. Сырой продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 45-85% В в течение 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли 2-фтор-N-(6-{3-[(3-фенилбутил)карбамоил]фенил}имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)пиридин-4-карбоксамид (9,4 мг, 18,5 мкмоль, 37%).

MS ESI m/z 509.1 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.60 (t, J=5.5 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 2H), 8.24 - 8.17 (m, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.90 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 3.36 - 3.10 (m, 1H), 2.81 (sxt, J=6.8 Гц, 1H), 1.86 (q, J=7.3 Гц, 2H), 1.25 (d, J=7.0 Гц, 3H). Примечание: один CH между 3.36 - 3.10 не виден из-за подавления сигнала воды.

Пример 25. 5-{2-Ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид.



25А: 5-бороно-2-метоксиникотиновая кислота, литиевая соль и 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинат, литиевая соль. В круглодонную колбу, загруженную метил 2-

метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинам (0,5 г, 1,706 ммоль) в тетрагидрофуране (6,4 мл) и водой (2,1 мл), добавляли моногидрат гидроксида лития (0,215 г, 5,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме и сушили в течение ночи под вакуумом. Продукт использовали в сыром виде на следующей стадии.

MS ESI m/z 198.0 (M+H).

25B: (6-метокси-5-((3-фенилбутил)карбамоил)пиридин-3-ил)бороновая кислота и 2-метокси-N-(3-фенилбутил)-5-(4,4,5,5-тетраметил)-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-никотинамид: к раствору 5-бороно-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (0,348 г, 1,706 ммоль), 3-фенилбутан-1-амин, HCl (0,317 г, 1,706 ммоль) и основания Хунига (0,626 мл, 3,58 ммоль) в DMF (5,69 мл) добавляли BOP (0,755 г, 1,706 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 10%-ным раствором LiCl (2 раза), водой и рассолом. Органические вещества сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Продукт сушили под вакуумом в течение ночи и использовали как есть в последующих химических реакциях.

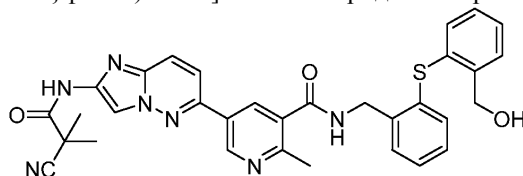
MS ESI m/z 329.0 (M+H) и 411.1 (M+H).

25: сосуд, загруженный N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамидом (17,55 мг, 0,083 ммоль), 2-метокси-N-(3-фенилбутил)-5-(4,4,5,5-тетраметил)-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-никотинамидом (41,0 мг, 0,1 ммоль) и аддуктом PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,81 мг, 8,33 мкмоль) в DMF (417 мкл), дегазировали путем продувки азотом в течение 5 мин. Добавляли 2М раствор трехосновного фосфата калия (125 мкл, 0,250 ммоль), сосуд закрывали крышкой и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2,5 ч. Сырой продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли 5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамида (5,4 мг, 11,8 мкмоль, 14,2%).

MS ESI m/z 459.2 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.78 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.26 - 3.12 (m, 2H), 2.78 (br d, J=6.6 Гц, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (br d, J=7.1 Гц, 2H), 1.22 (br d, J=6.7 Гц, 3H).

Пример 26. 5-[2-(2-Циано-2,2-диметилацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-N-[(2-{2-(гидроксиметил)фенил}сульфанил)фенил]метил]-2-метилпиридин-3-карбоксамида.



26A: (2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-бороновая кислота: смесь N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2-циано-2-метилпропанамид (110 мг, 0,417 ммоль), 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (169 мг, 0,667 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль) и ацетата калия (123 мг, 1,251 ммоль) в диоксане (2,5 мл) нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и использовали как есть в последующих химических реакциях.

MS ESI (m/z) 274.1 (M+H).

26B: этил 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотинат: смесь (2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)бороновой кислоты (111 мг, 0,406 ммоль), этил 5-бром-2-метилникотината (90 мг, 0,369 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (12,02 мг, 0,018 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2М K₃PO₄ (0,553 мл, 1,106 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток наносили на 12 г колонку ISCO и очищали, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Получали этил 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотинат (123 мг, 0,282 ммоль, выход 77%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI (m/z) 393.4 (M+H).

26C: 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновая кислота, литиевая соль: к смеси этил 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотината (123 мг, 0,313 ммоль) в тетрагидрофуране (2,5 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (15,78 мг, 0,376 ммоль) в воде (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи. Добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (5 мг) в воде (0,5 мл) и продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновой кислоты, литиевой соли (120 мг, 0,296 ммоль, выход 95%) в виде твердого вещества бежевого цвета. Продукт использовали как есть в последующих химических реакциях.

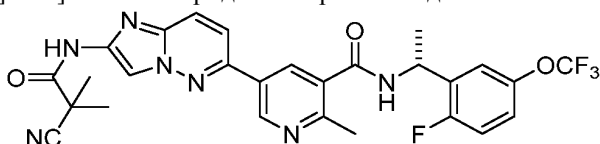
MS ESI (m/z) 365.1 (M+H).

26: смесь 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновой кислоты, литиевой соли (15 мг, 0,041 ммоль), ВОР (27,3 мг, 0,062 ммоль), 2-((2-(аминометил)фенил)тио)фенилметанола (12,12 мг, 0,049 ммоль) и основания Хунига (0,036 мл, 0,206 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в течение 25 мин, затем 6-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центростремительного выпаривания. Выделяли 5-[2-(2-циано-2,2-диметилацетидамо)-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-N-[(2-{[2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}фенил)-метил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид (12,6 мг, 17,9 моль, 43,5%).

MS ESI m/z 592.3 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 9.14 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.42 (br d, J=15.3 Гц, 2H), 8.20 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 8.05 - 7.86 (m, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.22 (m, 3H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 3H), 1.71 (s, 6H).

Пример 27: 5-[2-(2-циано-2,2-диметилацетидамо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид.

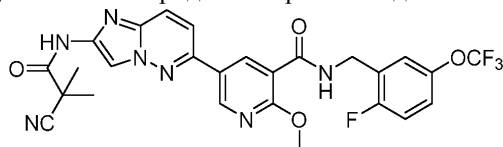


Смесь 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновой кислоты (15 мг, 0,041 ммоль), ВОР (27,3 мг, 0,062 ммоль), (R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этан-1-амина (11,02 мг, 0,049 ммоль) и основания Хунига (0,036 мл, 0,206 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 27-67% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центростремительного выпаривания. Выделяли 5-[2-(2-циано-2,2-диметилацетидамо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид (8,6 мг, 15,1 мкмоль, 36,8%).

MS ESI m/z 570.4 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H), 9.29 - 9.12 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.95 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 2H), 5.47 - 5.31 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 3H), 1.72 (s, 6H), 1.50 (d, J=7.0 Гц, 3H).

Пример 28. 5-[2-(2-Циано-2,2-диметилацетидамо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид.



28A: N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2-циано-2-метилпропанамид: раствор 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-амина (257 мг, 1,524 ммоль), 2-циано-2-метилпропановой кислоты (259 мг, 2,287 ммоль), DIEA (1,333 мл, 7,62 ммоль) и НАТУ (869 мг, 2,287 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли до общего объема 100 мл с помощью EtOAc. Органический слой промывали 10%-ным раствором LiCl (2 раза) и рассолом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Получали N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2-циано-2-метилпропанамид (388 мг, 1,398 ммоль, выход 92%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI (m/z) 264.0 (M+H).

28B: метил 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат:

смесь N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2-циано-2-метилпропанамида (190 мг, 0,721 ммоль), метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (211 мг, 0,721 ммоль) и 1,1'-бис(дигрет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (23,48 мг, 0,036 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2М K₃PO₄ (1,081 мл, 2,162 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин при 100°C. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток наносили на 12 г колонку ISCO и очищали, элюируя 0-100% EtOAc, а затем 0-10% MeOH в DCM. Получали метил 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат (158 мг, 0,393 ммоль, выход 54,5%).

MS ESI (m/z) 395.2 (M+H).

28С: 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, литиевая соль: к смеси метил 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината (158 мг, 0,401 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (20,17 мг, 0,481 ммоль) в воде (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (144 мг, 0,360 ммоль, выход 90%) в виде твердого вещества бежевого цвета. Использовали как есть на следующей стадии.

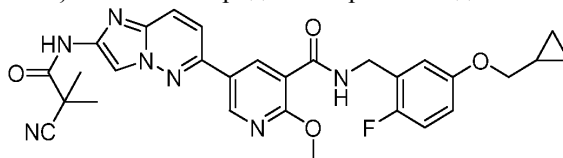
MS ESI (m/z) 381.2 (M+H).

28: смесь 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (20 мг, 0,053 ммоль), ВОР (34,9 мг, 0,079 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина (11,00 мг, 0,053 ммоль) и основания Хунига (0,046 мл, 0,263 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли 5-[2-(2-циано-2,2-диметилацетамидо)имидазо-[1,2-b]пиридазин-6-ил]-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (14,4 мг, 25,2 мкмоль, 47,5%).

MS ESI m/z 572 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H), 9.06 - 8.96 (m, 2H), 8.70 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.30 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 4.60 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 1.70 (s, 6H).

Пример 29. 5-[2-(2-Циано-2,2-диметилацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-N-{[5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид.

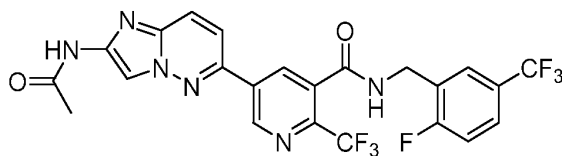


Смесь 5-(2-(2-циано-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (20 мг, 0,053 ммоль), ВОР (34,9 мг, 0,079 ммоль), (5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил)метанамина (10,27 мг, 0,053 ммоль) и основания Хунига (0,046 мл, 0,263 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли 5-[2-(2-циано-2,2-диметилацетамидо)имидазо-[1,2-b]пиридазин-6-ил]-N-{[5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (6,8 мг, 12,2 мкмоль, 23%).

MS ESI m/z 558.1 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.91 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.71 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.10 (t, J=9.3 Гц, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 4.54 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.77 (d, J=7.0 Гц, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 0.54 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 0.29 (br d, J=4.6 Гц, 2H).

Пример 30. 5-[2-Ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид.



30A: N-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)ацетамид: к раствору 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-амин (320 мг, 1,898 ммоль) в DCM (8 мл) последовательно добавляли триэтиламин (0,291 мл, 2,088 ммоль), DMAP (23,19 мг, 0,190 ммоль) и уксусный ангидрид (0,197 мл, 2,088 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Продукт отфильтровывали и сушили с получением N-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)ацетамида (194 мг, 0,912 ммоль, выход 48,0%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Остальная часть материала осталась в маточном растворе и была отложена.

MS ESI (*m/z*) 210.8 (*M*+H).

30B: (5-(этоксикарбонил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновая кислота: смесь этил 5-бром-2-(трифторметил)никотината (300 мг, 1,007 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (383 мг, 1,510 ммоль), аддукта 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен палладия дихлорида - CH₂Cl₂ (82 мг, 0,101 ммоль) и ацетата калия (198 мг, 2,013 ммоль) в диоксане (100 мл) дегазировали путем барботирования азота через реакционную смесь в течение 1 мин. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и использовали как есть на следующей стадии.

MS ESI (*m/z*) 264.1 (*M*+H).

30C: этил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(трифторметил)-никотинат: Перемешанную смесь (5-(этоксикарбонил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (265 мг, 1,008 ммоль), N-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)ацетамида (255 мг, 1,209 ммоль) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида с дихлорметаном (41,1 мг, 0,050 ммоль) в диоксане (8 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 мин. Затем быстро добавляли 2M K₃PO₄ (водный раствор) (1,512 мл, 3,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и рассолом (30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрация и концентрирование обеспечили получение темного остатка, который подвергали хроматографии на картридже ISCO с силикагелем 24 г, элюируя градиентом 1-10% MeOH/DCM. Чистые фракции концентрировали с получением темно-желтого твердого вещества, которое растирали с эфиром и сушили с получением этил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(трифторметил)никотината (367 мг, 0,933 ммоль, выход 93%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI (*m/z*) 394.2 (*M*+H).

30D: 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(трифторметил)-никотиновая кислота, 1,5 литиевая соль: LiOH, гидрат (58,5 мг, 1,392 ммоль) в виде раствора в воде (2 мл) добавляли к этил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(трифторметил)никотинату (365 мг, 0,928 ммоль) в THF (8 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток сушили с получением 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(трифторметил)никотиновой кислоты, 1,5 литиевой соли (349 мг, 0,929 ммоль, выход 100%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI (*m/z*) 366.1 (*M*+H).

30: смесь 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(трифторметил)-никотиновой кислоты, литиевой соли (12 мг, 0,033 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметил)-фенил)метанамина (9,52 мг, 0,049 ммоль), BOP (15,98 мг, 0,036 ммоль) и Et₃N (0,023 мл, 0,164 ммоль) в DMF (0,25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 20-60% B в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида (4 мг, 7,4 мкмоль, 22,4%).

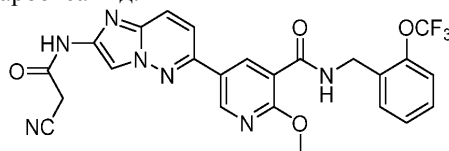
MS ESI *m/z* 541.1 (*M*+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.43 (t, J=5.4 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.99 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.48 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.62 (d, J=5.8 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H).

Пример 31. N-{[2-(циклопропилметокси)-3,6-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида.

MS ESI m/z 561.22, 560.96 (M+H).

Пример 32. 5-[2-(2-Цианоацетамидо)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-2-метокси-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил} пиридин-3-карбоксамид.



MS ESI (m/z) 236.0 (M+H).

MS ESI (m/z) 367.2 (M+H).

MS ESI (m/z) 353.1 (M+H).

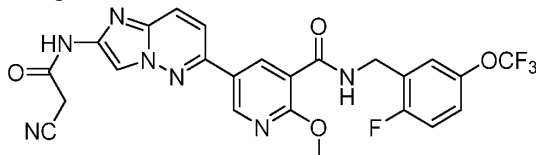
- 55 -

комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли 5-[2-(2-цианоацетидами)имидазо[1,2-б]-пиридазин-6-ил]-2-метокси-N-{{2-(трифторметокси)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид (2,8 мг, 5,3 мкмоль, 11,8%).

MS ESI m/z 526 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.96 (br d, J=2.1 Гц, 2H), 8.72 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.84 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 4H), 4.66 - 4.51 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.97 (d, J=5.2 Гц, 2H).

Пример 33. 5-[2-(2-Цианоацетидами)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-N-{{2-фтор-5-(трифторметокси)фенил}метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид.

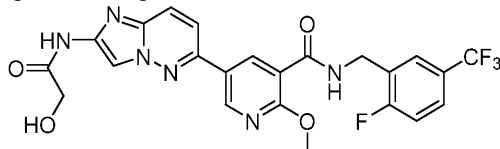


Смесь 5-(2-(2-цианоацетидами)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты (16 мг, 0,045 ммоль), ВОР (30,1 мг, 0,068 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина (9,50 мг, 0,045 ммоль) и основания Хунига (0,040 мл, 0,227 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли 5-[2-(2-цианоацетидами)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-N-{{2-фтор-5-(трифторметокси)фенил}метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (2,6 мг, 4,8 моль, 10,6%).

MS ESI m/z 543.8 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.05 - 8.85 (m, 2H), 8.68 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.83 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.34 (q, J=9.3 Гц, 2H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 3H).

Пример 34. N-{{2-фтор-5-(трифторметил)фенил}метил}-5-[2-(2-гидроксиацетидами)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид.



34А: 2-(бензилокси)-N-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)ацетамид: раствор 6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-амина (250 мг, 1,483 ммоль), 2-(бензилокси)-уксусной кислоты (259 мг, 1,557 ммоль), DIEA (1,295 мл, 7,41 ммоль) и НАТУ (846 мг, 2,224 ммоль) в DMF (6,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (125 мл) и водой (20 мл). Органические вещества промывали 10%-ным раствором LiCl (2 раза) и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, а затем 0-10% MeOH в DCM. Получали 2-(бензилокси)-N-(6-хлорамидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)ацетамид (428 мг, 1,284 ммоль, выход 87%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

MS ESI (m/z) 317.4 (M+H).

34В: метил 5-(2-(2-(бензилокси)ацетидами)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат: смесь 2-(бензилокси)-N-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)-ацетамида (210 мг, 0,663 ммоль), метил 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (214 мг, 0,729 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (21,61 мг, 0,033 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Затем добавляли 2М K₃PO₄ (0,994 мл, 1,989 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (10 мл). Органические вещества промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток наносили на 12 г колонку ISCO и очищали колоночной хроматографией, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Получали метил 5-(2-(2-(бензилокси)ацетидами)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотинат (159 мг, 0,355 ммоль, выход 53,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

MS ESI (m/z) 448.1 (M+H).

34C: 5-(2-(2-(бензилокси)ацетиамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновая кислота, литиевая соль: к смеси метил 5-(2-(2-(бензилокси)-ацетиамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотината (159 мг, 0,355 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (17,89 мг, 0,426 ммоль) в воде (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-(2-(бензилокси)ацетиамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (150 мг, 0,311 ммоль, выход 88%) в виде твердого вещества бежевого цвета. Продукт использовали в неочищенном виде на следующей стадии.

MS ESI (m/z) 434.1 (M+H).

34D: 5-(2-(2-(бензилокси)ацетиамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метоксиникотинамид: смесь 5-(2-(2-(бензилокси)-ацетиамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксиникотиновой кислоты, литиевой соли (22 мг, 0,051 ммоль), ВОР (33,7 мг, 0,076 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметил)-фенил)метанамина, HCl (11,65 мг, 0,051 ммоль) и основания Хунига (0,044 мл, 0,254 ммоль) в DMF (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли до общего объема 75 мл EtOAc. Органический слой промывали 10%-ным раствором LiCl (2 раза) и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-(2-(2-(бензилокси)ацетиамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)-бензил)-2-метоксиникотинамида (30 мг, 0,044 ммоль, выход 87%). Использовали как есть в последующих химических реакциях.

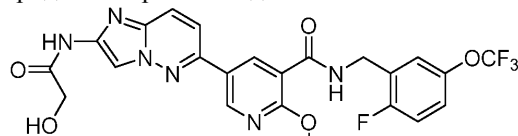
MS ESI (m/z) 609.3 (M+H).

34: смесь сырого 5-(2-(2-(бензилокси)ацетиамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метоксиникотинамида (30 мг, 0,049 ммоль) и 10% Pd/C (2,62 мг, 2,465 мкмоль) в уксусной кислоте (2 мл) дегазировали в вакууме и заполняли газообразным водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали до получения масла. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 20-60% В в течение 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-5-[2-(2-гидроксиацетиамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамида (4,9 мг, 9,5 мкмоль, 19,3%).

MS ESI m/z 519.1 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.08 (br t, J=5.9 Гц, 1H), 9.02 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.99 - 7.80 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.49 (br t, J=9.2 Гц, 2H), 4.65 (br d, J=5.9 Гц, 2H), 4.11 (br d, J=5.7 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H).

Пример 35. N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-5-[2-(2-гидроксиацетиамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамида.



Смесь 5-(2-(2-(бензилокси)ацетиамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метоксиникотинамида (28 мг, 0,045 ммоль) и 10% Pd/C (2,386 мг, 2,242 мкмоль) в EtOH (1,5 мл) дегазировали в вакууме и заполняли газообразным водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли уксусную кислоту (3 мл) и свежий катализатор 10% Pd/C (10 мг). Реакционную смесь дегазировали и заполняли водородом, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали до получения масла. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем 6-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Выделяли N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-5-[2-(2-гидроксиацетиамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамида (5,6 мг, 10,5 мкмоль, 23,3%).

MS ESI m/z 535.2 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.11 - 8.98 (m, 2H), 8.70 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 4.60 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 4.05 (m, 3H), 3.18 (br s, 1H).

Пример 36. N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-5-[2-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамида.

CC(=O)Nc1nc2cc(Cc3c(C)c(C)c(C(=O)NCC4=CC=C(OC)C=C4F)cn3)ccn2

- 58 -

полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 2 ночей. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до получения масла [на бане с холодной водой]. Неочищенный продукт наносили на 40 г колонку ISCO и очищали колоночной хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Продукт элюировали при 100% EtOAc [элюирован последним] и представлял собой довольно небольшой пик, с использованием детектора, установленного на 230 нМ и 243 нМ. Получали желаемый диенон в виде желтого кристаллического вещества, этил (2Z,3E)-2-(1-аминоэтилиден)-5-оксогекс-3-еноата (1,78 г, 8,12 ммоль, выход 52,5%).

MS ESI (m/z) 198.3 (M+H).

37B: этил 5-бром-2,6-диметилникотинат: NBS (1,928 г, 10,83 ммоль) добавляли к раствору этил (2Z,3E)-2-(1-аминоэтилиден)-5-оксогекс-3-еноата (1,78 г, 9,02 ммоль) в этаноле (85 мл) и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Неочищенную реакционную смесь концентрировали до получения масла, наносили на 80 г колонку ISCO и очищали колоночной хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали этил-5-бром-2,6-диметилникотинат (1,92 г, 7,07 ммоль, выход 78%) в виде кристаллического светло-желтого твердого вещества.

MS ESI (m/z) 259.9 (M+H).

37C: этил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2,6-диметилникотинат: смесь N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамида (500 мг, 2,374 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (965 мг, 3,80 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (194 мг, 0,237 ммоль) и ацетата калия (699 мг, 7,12 ммоль) в диоксане (11 мл) нагревали до 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этил 5-бром-2,6-диметилникотинат (550 мг, 2,131 ммоль) и 1,1'-бис(дитрет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (69,4 мг, 0,107 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл), и смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2М K₃PO₄ (3,20 мл, 6,39 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали колоночной хроматографией, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Получали этил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2,6-диметилникотинат (750 мг, 1,910 ммоль, выход 90%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI (m/z) 354.4 (M+H).

37D: 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2,6-диметилникотиновая кислота, литиевая соль: к смеси этил 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2,6-диметилникотината (750 мг, 2,122 ммоль) в THF (10 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (107 мг, 2,55 ммоль) в воде (1,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и оставляли в холодильнике на 3 дня. Добавляли дополнительное количество моногидрата гидроксида лития (20 мг) в воде (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества, получая 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2,6-диметилникотиновую кислоту (655 мг, 1,812 ммоль, выход 85%) в виде твердого вещества желтого цвета.

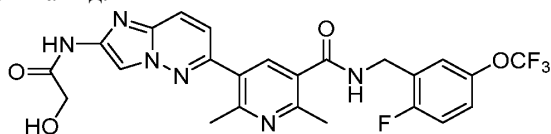
MS ESI (m/z) 326.2 (M+H).

37: смесь 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2,6-диметилникотиновой кислоты (20 мг, 0,061 ммоль), основания Хунига (0,054 мл, 0,307 ммоль), (2-фтор-5-метоксифенил)метанамина (9,54 мг, 0,061 ммоль) и BOP (40,8 мг, 0,092 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Сырую реакционную смесь очищали препаративной LC/MS, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 30×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 9-49% В в течение 20 мин, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 45 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-метоксибензил)-2,6-диметилникотинамида (11,3 мг, 0,024 ммоль, выход 39,7%).

MS ESI (m/z) 463.2 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.12 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.86 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.47 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 3H), 2.57 - 2.54 (m, 6H), 2.12 (s, 3H).

Пример 38. N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-5-(2-(2-гидроксиацетида)-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2,6-диметилникотинамид.



38A: 5-бром-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2,6-диметилникотиновая кислота: смесь 5-бром-2,6-диметилникотиновой кислоты (150 мг, 0,652 ммоль), BOP (433 мг, 0,978 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина (150 мг, 0,717 ммоль) и основания Хунига (0,569 мл, 3,26 ммоль) в

DMF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли до общего объема 75 мл этилацетатом. Органические вещества промывали 10%-ным водным раствором хлорида лития и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали колоночной хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали 5-бром-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2,6-диметилникотинамид (199 мг, 0,463 ммоль, выход 71,0%) в виде белого твердого вещества.

MS ESI (m/z) 421.2 (M+H).

38B: 2-((6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)амино)-2-оксоэтилацетат: раствор 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-амина (800 мг, 4,75 ммоль), 2-ацетоксиуксусной кислоты (588 мг, 4,98 ммоль), DIEA (4,14 мл, 23,73 ммоль) и BOP (3148 мг, 7,12 ммоль) в DMF (18 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь распределяли между EtOAc (125 мл) и водой (20 мл). Органические вещества промывали 10%-ным раствором LiCl (2 раза) и рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO, очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах и затем 0-10% MeOH в DCM. Получали 2-((6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)амино)-2-оксоэтилацетат (1,079 г, 3,82 ммоль, выход 80%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

MS ESI (m/z) 269.1 (M+H).

38C: 2-((6-(5-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-2,6-диметилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)амино)-2-оксоэтилацетат: смесь 2-((6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)амино)-2-оксоэтилацетата (54 мг, 0,201 ммоль), 4,4,4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (82 мг, 0,322 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (16,4 мг, 0,020 ммоль) и ацетата калия (59,2 мг, 0,603 ммоль) в диоксане (2 мл) нагревали до 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 5-бром-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2,6-диметилникотинамид (64 мг, 0,152 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (9,90 мг, 0,015 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2M K₃PO₄ (0,228 мл, 0,456 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин при 100°C. Реакционную смесь концентрировали непосредственно на целите и наносили на 12 г колонку ISCO для очистки колоночной хроматографией, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Получали 2-((6-(5-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-2,6-диметилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)амино)-2-оксоэтилацетат (78 мг, 0,122 ммоль, выход 80%).

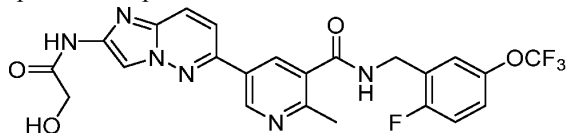
MS ESI (m/z) 575.4 (M+H).

38: к смеси 2-((6-(5-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-2,6-диметилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)амино)-2-оксоэтилацетата (78 мг, 0,136 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (6,84 мг, 0,163 ммоль) в воде (1,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали на целите и очищали колоночной хроматографией на системе Isco, элюируя 0-15% MeOH в DCM. Получали N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-5-(2-(2-гидроксиацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2,6-диметилникотинамид (39 мг, 0,072 ммоль, выход 52,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

MS ESI (m/z) 533.4 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.09 (br t, J=5.7 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 4H), 5.55 (br t, J=6.1 Гц, 1H), 4.53 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 4.11 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 6H).

Пример 39. N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-5-[2-(2-гидроксиацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамида.



39A: 2-(бензилокси)-N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамид: раствор 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-амина (250 мг, 1,483 ммоль), 2-(бензилокси)-уксусной кислоты (259 мг, 1,557 ммоль), DIEA (1,295 мл, 7,41 ммоль) и NATU (846 мг, 2,224 ммоль) в DMF (6,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь распределяли между EtOAc (125 мл) и водой (20 мл). Органический слой промывали 10%-ным раствором LiCl (2 раза) и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток наносили на 24 г колонку ISCO и очищали флэш-хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, а затем 0-10% MeOH в DCM. Получали 2-(бензилокси)-N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамид (428 мг, 1,284 ммоль, выход 87%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

MS ESI (m/z) 317.4 (M+H).

39B: этил 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотинат: смесь 2-(бензилокси)-N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-ацетамида (220 мг, 0,695 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (282 мг, 1,111 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-

CH_2Cl_2 (56,7 мг, 0,069 ммоль) и ацетата калия (204 мг, 2,084 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до 100°C в течение 1 ч. Добавляли этил 5-бром-2-метилникотинат (150 мг, 0,615 ммоль) и 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (20,03 мг, 0,031 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и реакционную смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2М K_3PO_4 (0,922 мл, 1,844 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 100°C. Реакционную смесь концентрировали непосредственно на целите и очищали флэш-хроматографией с использованием 24 г колонки ISCO, элюируя 0-10% MeOH в DCM. Получали этил 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]-пиридазин-6-ил)-2-метилникотинат (275 мг, 0,556 ммоль, выход 90%) в виде твердого вещества желто-коричневого цвета.

MS ESI (m/z) 446.5 (M+H).

39C: 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновая кислота, литиевая соль: к смеси этил 5-(2-(2-(бензилокси)-ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотинаат (275 мг, 0,617 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (31,1 мг, 0,741 ммоль) в воде (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли раствор моногидрата LiOH (5 мг) в воде (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества с получением 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновой кислоты (250 мг, 0,539 ммоль, выход 87%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

MS ESI (m/z) 418.3.

39D: 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метилникотинамид: смесь 5-(2-(2-(бензилокси)-ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновой кислоты (20 мг, 0,048 ммоль), основания Хунига (0,042 мл, 0,240 ммоль), ВОР (31,8 мг, 0,072 ммоль) и (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина, HCl (12,94 мг, 0,053 ммоль) в DMF (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (75 мл) и промывали 10%-ным раствором LiCl и рассолом. Органические вещества сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток наносили на колонку 4 г ISCO и очищали колоночной хроматографией, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)-бензил)-2-метилникотинамид (25 мг, 0,037 ммоль, выход 77%).

MS ESI (m/z) 609.6 (M+H).

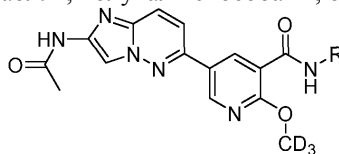
39: смесь 5-(2-(2-(бензилокси)ацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-метилникотинамида (25 мг, 0,041 ммоль) и 10% Pd/C (10,93 мг, 10,27 мкмоль) в уксусной кислоте (2 мл) дегазировали в вакууме и затем заполняли газообразным водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали до получения масла. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 13-53% B в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-5-(2-(2-гидроксиацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотинамида (1,4 мг, 2,64 мкмоль, выход 6,44%).

MS ESI (m/z) 518.9 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.28 - 9.15 (m, 2H), 8.40 (s, 2H), 8.15 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.91 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.40 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 4.58 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.60 - 3.26 (m, 1H), 2.59 (s, 3H).

Таблица 1

Соединения, представленные в табл. 1, получали способами, описанными в примере 14.

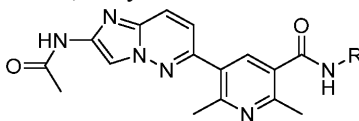


Пр	Наименование	R	Набл. ионы MS	ЯМР
40	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(2-фтор-5-метоксифенил)метил]-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		468.2	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.77 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.86 - 8.75 (m, 1H), 8.71 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.81 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.16 - 6.97 (m, 2H), 6.93 - 6.79 (m, 2H), 4.57 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 2.13 (s, 3H)
41	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		536.1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.93 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.56 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.57 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 5.38 (quin, J=7.1 Гц, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 3H), 1.52 - 1.47 (m, 3H).
42	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[[2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил]-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		535.9	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 10.91 (br s, 1H), 9.07 - 8.87 (m, 1H), 8.84 - 8.67 (m, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.08 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.93 - 7.78 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 7.04 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 6.96 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 4.96 - 4.75 (m, 2H), 4.61 (br d, J=4.9 Гц, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 3H).
43	N-[[3,5-дифтор-2-(оксан-3-илокси)фенил]метил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		556.2	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) d 11.10 - 10.65 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.92 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.84 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.22 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 7.02 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.70 - 4.53 (m, 2H), 4.17 (br s, 1H), 3.77 (br d, J=11.9 Гц, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 1H), 3.18 (d, J=4.9 Гц, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.12 (br s, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.52 (br d, J=5.2 Гц, 1H).
44	N-((3,5-дифтор-2-[(3R)-оксолан-3-илокси]фенил)метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		542.0	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.00 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.92 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.74 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.86 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.26 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 7.03 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.75 (dd, J=10.4, 3.7 Гц, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.14 - 2.10 (m, 3H).
45	N-((3,5-дифтор-2-[(3S)-оксолан-3-илокси]фенил)метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		541.9	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.78 (br s, 1H), 8.98 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.81 (br t, J=5.7 Гц, 1H), 8.73 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.32 - 7.12 (m, 1H), 7.04 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.67 - 4.48 (m, 2H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 3.89 - 3.71 (m, 2H), 3.29 (br s, 1H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 2.13 (s, 3H).

46	N-{{3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил}(дейтеро)метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		558.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 1H), 7.03 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 4.31 (dt, J=9.1, 4.8 Гц, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 2.57 - 2.56 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.98 (br d, J=11.6 Гц, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H).
47	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		536.1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.93 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.55 (d, J=2.6 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.86 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.56 (br d, J=3.9 Гц, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 5.38 (quin, J=7.2 Гц, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 3H), 1.49 (d, J=7.1 Гц, 3H).
48	N-{{3,5-дифтор-2-(оксетан-3-илокси)фенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		528.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.00 - 8.90 (m, 2H), 8.70 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 7.01 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 5.16 (br d, J=6.1 Гц, 1H), 4.83 (t, J=6.9 Гц, 2H), 4.74 (br t, J=6.1 Гц, 2H), 4.56 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 2.11 (s, 3H).
49	N-({2-[циклопропил(дейтеро)метокси]-3,5-дифторфенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		528.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.85 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.21 (br t, J=8.4 Гц, 1H), 7.01 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 4.62 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.25 (br s, 1H), 0.58 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 0.32 (br d, J=4.0 Гц, 2H).
50	N-{{3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		556.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (br s, 1H), 8.97 (br d, J=6.4 Гц, 2H), 8.70 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.21 (br s, 1H), 6.99 (br d, J=9.0 Гц, 1H), 4.57 (br d, J=5.4 Гц, 2H), 4.29 (br s, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.96 (br d, J=12.0 Гц, 2H), 1.70 (br d, J=9.5 Гц, 2H), 1.21 (br s, 2H).
51	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил}-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		520.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.05 - 8.92 (m, 2H), 8.55 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.96 (br d, J=5.5 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.48 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 5.43 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.50 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
52	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил}-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		520.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.05 - 8.92 (m, 2H), 8.55 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.96 (br d, J=5.5 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.48 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 5.43 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.50 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
53	N-([2-(циклопропилметокси)-3,4-дифторфенил]метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D ₃)метоксипиридин-3-карбоксамид		526.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.97 (br d, J=2.1 Гц, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.83 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.15 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 4.57 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 3.99 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.29 (br s, 1H), 0.64 - 0.45 (m, 2H), 0.33 (br d, J=4.0 Гц, 2H).

Соединения, представленные в табл. 2, получали с помощью способов, описанных в примере 37.

Соединения, представленные в табл. 2, получали с помощью способов, описанных в примере 37.



Пр	Название	R	Набл. ионы MS	ЯМР
59	N-{{3,5-дифтор-2-(оксан-3-илокси)фенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		551	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.96 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.22 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 7.00 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 2H), 4.12 (br s, 1H), 3.76 (br d, J=11.3 Гц, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.49 (br d, J=5.8 Гц, 1H).
60	N-({3,5-дифтор-2-[(3S)-оксолан-3-илокси]фенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		537.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.79 (br s, 1H), 8.83 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.19 (br t, J=9.0 Гц, 1H), 7.01 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 6H), 2.21 - 2.06 (m, 5H).

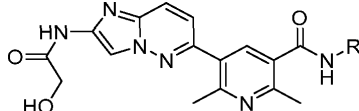
61	N-({3,5-дифтор-2-[(3R)-оксолан-3-илокси]фенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		537.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.80 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.20 (br t, J=8.6 Гц, 1H), 7.02 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.60 - 4.44 (m, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.27 - 2.03 (m, 5H).
62	N-({3,5-дифтор-2-[(2-метилоксан-4-илокси]фенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		565.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.99 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.24 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 7.04 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 3H), 3.97 - 3.81 (m, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.91 (br d, J=12.5 Гц, 1H), 1.78 (br s, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.4 Гц, 3H).
63	N-[(2-[(2R,6S)-2,6-диметилоксан-4-илокси]-3-фторфенил)метил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		561.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.95 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.53 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 3.97 (br dd, J=10.8, 6.0 Гц, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.89 (br d, J=14.0 Гц, 2H), 1.41 (br t, J=11.9 Гц, 2H), 1.16 - 1.05 (m, 6H).
64	N-({2-[(2,6-диметилоксан-4-илокси)-3,5-дифторфенил]метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		579.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.03 - 8.92 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.48 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.24 (br t, J=8.9 Гц, 1H), 7.04 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.58 - 4.46 (m, 3H), 3.97 (br dd, J=11.0, 6.1 Гц, 1H), 2.63 - 2.60 (m, 3H), 2.59 - 2.57 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (br d, J=12.8 Гц, 1H), 1.89 (br d, J=13.7 Гц, 2H), 1.40 (br t, J=11.9 Гц, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 1H), 1.16 - 1.06 (m, 6H).
65	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметил-N-[(3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)метил]пиридин-3-карбоксамид		514.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.79 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.3 Гц, 1H), 8.09 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.47 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.35 (dd, J=8.2, 4.9 Гц, 1H), 4.89 (q, J=8.9 Гц, 2H), 4.60 (d, J=5.2 Гц, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
66	N-({3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил}(дейтеро)метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		553.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 1H), 7.04 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 1.95 (br d, J=11.0 Гц, 2H), 1.70 (q, J=9.2 Гц, 2H).
67	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил](2,2,2-дейтеро)этил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		518.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.10 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 5.38 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 6H), 2.13 (s, 3H).
68	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметил-N-[(2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)метил]пиридин-3-карбоксамид		513.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.87 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.11 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.13 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.06 (t, J=7.5 Гц, 1H), 4.81 (q, J=8.7 Гц, 2H), 4.48 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
69	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		515.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.10 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 5.39 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.49 (br d, J=7.0 Гц, 3H).

70	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](2,2,2-дейтеро)этил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		534.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.06 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 5.33 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.13 (s, 3H).
71	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		531.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.08 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 5.34 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 3H), 2.51 - 2.49 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Гц, 3H).
72	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)метил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид, TFA		531.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.06 - 10.58 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.29 - 7.01 (m, 4H), 4.80 (q, J=8.7 Гц, 2H), 4.47 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 6H), 2.22 - 2.22 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.4 Гц, 3H).
73	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметил-N-{[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)метил]пиридин-3-карбоксамид		512.9	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.01 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.33 (br t, J=8.1 Гц, 1H), 7.05 (br s, 2H), 6.97 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 4.75 (q, J=8.9 Гц, 2H), 4.47 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
74	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметил-N-{[3-(трифторметил)фенил](дейтеро)метил]пиридин-3-карбоксамид, TFA		485	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (dt, J=15.0, 7.6 Гц, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.25 - 6.99 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 6H), 2.13 (s, 3H).
75	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил](дейтеро)метил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		503.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 6H), 2.12 (s, 3H).
76	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](дейтеро)-метил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		519.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.42 (d, J=6.6 Гц, 1H), 7.36 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 6H), 2.12 (s, 3H).
77	N-{[3,5-дифтор-2-(оксетан-3-илокси)фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		523.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.98 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.24 (br t, J=8.4 Гц, 1H), 7.02 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.81 (t, J=6.9 Гц, 2H), 4.72 (br t, J=6.1 Гц, 2H), 4.50 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 6H), 2.12 (s, 3H).
78	N-{[3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		551.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.99 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.34 - 7.13 (m, 1H), 7.01 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.52 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.37 (br t, J=10.1 Гц, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (br d, J=12.5 Гц, 2H), 1.68 (q, J=9.4 Гц, 2H), 1.22 (s, 2H).
79	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[3-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид, TFA		516.8	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.14 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 3H), 4.52 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 6H), 2.12 (s, 3H).

80	5-{2-ацетидамидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5- (трифторметил)фенил]метил}-2,6- диметилпиридин-3-карбоксамид		501.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.14 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 4.55 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 6H), 2.11 (s, 3H).
81	5-{2-ацетидамидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5- (трифторметокси)фенил]метил}-2,6- диметилпиридин-3-карбоксамид		517.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.09 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 4H), 4.52 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 6H), 2.12 (s, 3H).
82	N-{[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3- гидроксипропил]-5-{2- ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6- ил}-2,6-диметилпиридин-3- карбоксамид		493.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.44 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.37 (s, 4H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 3.72 - 2.62 (m, 3H), 2.56 - 2.54 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (q, J=6.8 Гц, 2H).
83	N-{[2- (циклопропилметокси)фенил]метил}-5- {2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин- 6-ил}-2,6-диметилпиридин-3- карбоксамид		484.9	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.81 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.90 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.45 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 3.85 (d, J=6.7 Гц, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.56 - 2.54 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.21 (m, 1H), 0.52 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 0.32 (br d, J=4.3 Гц, 2H).
84	N-{[2-(циклопентилметокси)пиридин- 3-ил]метил}-5-{2- ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6- ил}-2,6-диметилпиридин-3- карбоксамид		514.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.86 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.03 (d, J=5.5 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 7.45 (d, J=9.5 Гц, 1H), 6.95 (t, J=6.2 Гц, 1H), 4.39 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 4.17 (d, J=6.7 Гц, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.56 - 2.54 (m, 3H), 2.31 (dt, J=14.9, 7.4 Гц, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.73 (br d, J=7.6 Гц, 2H), 1.55 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.32 (br dd, J=12.4, 6.9 Гц, 2H).
85	N-{[2- (циклопентилметокси)фенил]метил}-5- {2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин- 6-ил}-2,6-диметилпиридин-3- карбоксамид		513.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.78 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.98 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 6.91 (br t, J=7.3 Гц, 1H), 4.45 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 3.89 (br d, J=6.4 Гц, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (dq, J=14.8, 7.6 Гц, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.78 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 4H), 1.37 (br dd, J=12.1, 6.9 Гц, 2H).
86	N-{[2-(циклобутилметокси)пиридин-3- ил]метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил}-2,6- диметилпиридин-3-карбоксамид		499.9	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.87 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.42 (d, J=9.5 Гц, 1H), 6.94 (t, J=6.4 Гц, 1H), 4.37 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 4.24 (d, J=6.7 Гц, 2H), 2.69 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.80 (br s, 4H).
87	N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5- дифторфенил]метил}-5-{2- ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6- ил}-2,6-диметилпиридин-3- карбоксамид		521.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.98 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.45 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.19 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 6.99 (d, J=8.6 Гц, 1H), 4.54 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 1H), 0.53 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 0.27 (br d, J=4.3 Гц, 2H).
88	5-{2-ацетидамидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметил-N-{[3- (трифторметокси)фенил]метил}- пиридин-3-карбоксамид		499.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.38 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.24 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 4.51 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 6H), 2.12 (s, 3H).
89	5-{2-ацетидамидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметил-N-{[2- (трифторметокси)фенил]метил}- пиридин-3-карбоксамид		499.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.04 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 4.54 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
90	N-{[2-(циклопентилметокси)-3,5- дифторфенил]метил}-5-{2- ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6- ил}-2,6-диметилпиридин-3- карбоксамид		549.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.97 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.19 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 6.98 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.49 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 3.87 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.75 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 4H), 1.34 (br dd, J=12.2, 6.4 Гц, 2H).

Таблица 3

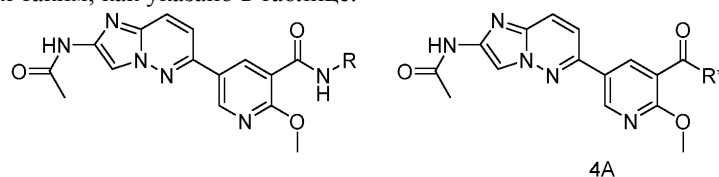
Соединения, представленные в табл. 3, получали с помощью способов, описанных в примере 38.



Пр	Название	R	Набл. MS ионы	ЯМР
91	N-({3,5-дифтор-2-[(3S)-оксолан-3-илокси]фенил}метил)-5-[2-(2-гидроксиацетидамино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид, TFA		553.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.86 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.60 - 4.40 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 2H).
92	N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]-5-[2-(2-гидроксиацетидамино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		531.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.11 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 5.38 (quin, J=7.2 Гц, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.20 - 2.96 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.50 - 2.47 (m, 3H), 1.48 (d, J=7.0 Гц, 3H).
93	N-{{2-фтор-5-(трифторметил)фенил}(дейтеро)метил}-5-[2-(2-гидроксиацетидамино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		519.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.34 - 9.83 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (br d, J=6.5 Гц, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 4.12 (br d, J=5.0 Гц, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 6H).
94	N-{{2-фтор-5-(трифторметил)фенил}метил}-5-[2-(2-гидроксиацетидамино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		517.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.07 - 8.81 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.54 - 7.33 (m, 2H), 4.57 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.72 (m, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 6H).
95	N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-5-[2-(2-гидроксиацетидамино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид		547.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.36 (br s, 1H), 9.07 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.12 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 5.34 (quin, J=7.0 Гц, 1H), 4.12 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.50 (br s, 3H), 1.45 (d, J=7.0 Гц, 3H).

Таблица 4

Соединения, представленные в табл. 4, получали с помощью способов, описанных в примерах 22, 23 и 25. Для примеров, содержащих третичные амиды, соединения представляют собой соединения формулы (4А) и R* является таким, как указано в таблице.



Пр	Название	R	Набл. ионы MS	ЯМР
96	N-({3,5-дифтор-2-[(2-метилоксан-4-ил)окси]фенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		567.2	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.91 (s, 1H), 9.01 - 8.91 (m, 2H), 8.70 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.20 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 7.01 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.59 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.54 (br s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.97 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.92 (br d, J=13.7 Гц, 1H), 1.79 (br s, 2H), 1.52 (br t, J=11.4 Гц, 1H), 1.12 (d, J=6.1 Гц, 3H).
97	N-([2-(циклобутилметокси)-3,5-дифторфенил]метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		536.9	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.93 (br s, 1H), 9.03 - 8.89 (m, 2H), 8.71 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.83 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.32 - 7.10 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.55 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (d, J=6.6 Гц, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (d, J=6.2 Гц, 2H), 1.97 - 1.80 (m, 4H).
98	N-({3,5-дифтор-2-[(3S)-оксолан-3-илокси]фенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		539.0	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.91 (s, 1H), 9.01 - 8.90 (m, 2H), 8.72 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.83 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.23 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 7.01 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.74 (dd, J=10.4, 4.0 Гц, 1H), 3.56 (br s, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H).
99	N-([3,5-дифтор-2-(оксан-3-илокси)фенил]метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		552.9	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.76 (br s, 1H), 8.95 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.88 - 8.76 (m, 1H), 8.71 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.79 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.16 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 7.02 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 4.62 (br t, J=6.2 Гц, 2H), 4.17 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.61 - 1.42 (m, 1H).
100	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-N-([2-фтор-5-метоксифенил]метил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		465.0	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.78 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.81 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.19 - 7.02 (m, 2H), 7.00 (br s, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 4.57 (br d, J=5.7 Гц, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.13 (s, 3H).
101	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		516.2	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.92 (s, 1H), 9.35 - 9.24 (m, 1H), 9.03 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.92 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.86 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.64 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=8.2, 4.9 Гц, 1H), 4.95 (q, J=8.5 Гц, 2H), 4.69 (br d, J=4.9 Гц, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
102	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-N-([2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксифенил)метил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		533.1	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.92 (br s, 1H), 9.07 - 8.90 (m, 1H), 8.82 - 8.69 (m, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.08 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.92 - 7.73 (m, 1H), 7.44 - 7.23 (m, 1H), 7.05 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 6.96 (br t, J=8.9 Гц, 1H), 4.97 - 4.82 (m, 2H), 4.56 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
103	N-({2-[(2,6-диметилоксан-4-ил)окси]-3,5-дифторфенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		581.2	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.92 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.97 - 8.88 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.23 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 7.03 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.98 (br dd, J=11.3, 6.1 Гц, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.43 (br t, J=12.1 Гц, 1H), 1.29 (q, J=11.3 Гц, 1H), 1.18 - 1.09 (m, 6H).
104	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, N-([1R]-1-[2-(трифторметил)фенил]этил)пиридин-3-карбоксамид		499.2	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.91 (s, 1H), 8.99 - 8.88 (m, 2H), 8.55 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.49 (t, J=7.5 Гц, 1H), 5.45 (br t, J=6.9 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.7 Гц, 3H).

105	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{{[5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)метил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		533.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.00 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.86 (br t, J=6.0 Гц, 1H), 8.75 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 4.84 (q, J=8.9 Гц, 2H), 4.53 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
106	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил](2,2,2-дейтеро)этил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		520.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.77 (br s, 1H), 8.96 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.86 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.56 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.95 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 7.81 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.46 (t, J=9.3 Гц, 1H), 5.44 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
107	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил](2,2,2-дейтеро)этил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		520.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.77 (br s, 1H), 8.96 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.86 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.56 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.94 (br d, J=6.6 Гц, 1H), 7.81 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.46 (t, J=9.4 Гц, 1H), 5.44 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
108	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{{[2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)метил]-пиридин-3-карбоксамид		515.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.00 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.83 - 8.71 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.86 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.07 (t, J=7.5 Гц, 1H), 4.85 (q, J=8.9 Гц, 2H), 4.56 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
109	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](2,2,2-дейтеро)этил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		536.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.93 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.55 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 2H), 5.36 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
110	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{{[3-(трифторметил)фенил](дейтеро)-метил]пиридин-3-карбоксамид		487.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.00 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.72 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.86 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
111	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил](дейтеро)-метил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		505.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.83 (br d, J=9.2 Гц, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.47 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
112	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-[(1R)-1-[3-(трифторметокси)фенил](2,2,2-дейтеро)этил]пиридин-3-карбоксамид		518.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.02 - 8.91 (m, 1H), 8.82 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 8.63 - 8.48 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 3H), 7.26 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 5.20 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
113	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-({2-[(морфолин-4-ил)метил]фенил}метил)пиридин-3-карбоксамид, 2 TFA		516.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.70 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.58 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.29 - 7.03 (m, 1H), 4.67 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 4.57 (br s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 7H), 2.11 (s, 3H).
114	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-({2-[(пропан-2-илокси)метил]фенил}метил)-пиридин-3-карбоксамид, TFA		489.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.78 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.72 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.38 (t, J=6.9 Гц, 2H), 7.31 (t, J=7.3 Гц, 1H), 7.26 (d, J=7.7 Гц, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 3.71 (dt, J=12.2, 6.1 Гц, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.18 (d, J=6.1 Гц, 6H).

115	N-[[3,5-дифтор-2-(оксетан-3-илокси)фенил]метил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		525.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.02 - 8.88 (m, 2H), 8.71 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.24 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 7.03 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 5.17 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 4.84 (t, J=6.7 Гц, 2H), 4.74 (br t, J=6.1 Гц, 2H), 4.56 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
116	N-[[3,5-дифтор-2-(2-метилпропокси)фенил]метил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		525.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.93 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.86 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 7.01 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 4.59 (br d, J=5.7 Гц, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.83 (br d, J=6.2 Гц, 2H), 2.14 - 2.10 (m, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.04 (br d, J=6.6 Гц, 6H).
117	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-[[2-(2-метилпропокси)фенил]метил]-пиридин-3-карбоксамид		489.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.76 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.70 (br t, J=5.9 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.93 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.54 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.83 (d, J=6.3 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.6 Гц, 6H).
118	N-[(2-циклопропокси-3,5-дифторфенил)метил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		509.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.98 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.92 (br t, J=6.0 Гц, 1H), 8.72 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.25 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 7.00 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.48 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 4.23 (br d, J=2.7 Гц, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.85 (br s, 2H), 0.73 - 0.57 (m, 2H).
119	N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		495.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Shift 10.92 (s, 1H), 8.99 - 8.91 (m, 1H), 8.71 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.56 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 4H), 5.57 (br s, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.49 (br s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.99 - 1.81 (m, 2H).
120	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[[4-фтор-2-(трифторметокси)фенил]метил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		519.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.03 - 8.91 (m, 2H), 8.81 - 8.66 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.84 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.57 (br t, J=7.5 Гц, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 4.58 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
121	N-[(2-[[циклопропил(дейтеро)метокси]-3,5-дифторфенил]метил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		525.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.01 - 8.87 (m, 2H), 8.70 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.82 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.18 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 6.98 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.60 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.21 (br s, 1H), 0.56 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 0.29 (br d, J=4.6 Гц, 2H).
122	N-[[1-[2-(циклопропилметокси)-6-фторфенил]этил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		519	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.90 - 8.79 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.83 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 1H), 6.90 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 6.82 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 5.84 - 5.74 (m, 1H), 4.11 (s, 4H), 3.90 (dd, J=10.2, 7.5 Гц, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.54 (br d, J=7.0 Гц, 3H), 1.32 (br s, 1H), 0.67 - 0.55 (m, 2H), 0.39 (br d, J=4.6 Гц, 2H).
123	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-[[3-(трифторметокси)фенил]этил]-пиридин-3-карбоксамид		515.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.83 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.83 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 7.25 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 5.21 (br t, J=7.3 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.49 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
124	N-[[1-[2-(циклопропилметокси)-6-фторфенил]этил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		519.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.90 - 8.79 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.83 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 1H), 6.90 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 6.82 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 5.84 - 5.74 (m, 1H), 4.11 (s, 4H), 3.90 (dd, J=10.2, 7.5 Гц, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.54 (br d, J=7.0 Гц, 3H), 1.32 (br s, 1H), 0.67 - 0.55 (m, 2H), 0.39 (br d, J=4.6 Гц, 2H).

125	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]этил}- пиридин-3-карбоксамид		515.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.83 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.83 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 7.25 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 5.21 (br t, J=7.3 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.49 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
126	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{[3-(трифторметокси)фенил]метил}- пиридин-3-карбоксамид		501.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.08 - 8.93 (m, 2H), 8.71 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.26 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 4.59 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
127	N-{[2-(циклопропилметокси)-3,6- дифторфенил]метил}-5-{2- ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6- ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		522.9	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.79 - 8.62 (m, 1H), 8.51 - 8.36 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 1H), 7.08 - 6.89 (m, 1H), 6.76 (dt, J=9.1, 3.5 Гц, 1H), 4.40 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.06 (br s, 1H), 0.33 (br d, J=6.4 Гц, 2H), 0.10 (br d, J=4.0 Гц, 2H).
128	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-6-(оксан-4-илокси)фенил]метил}-2- метоксипиридин-3-карбоксамид, TFA		535.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.96 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.60 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.00 (br d, J=12.5 Гц, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.23 (s, 2H).
129	N-{[3,5-дифтор-2-(оксан-4- илокси)фенил]метил}-5-{2- ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6- ил}-2-метоксипиридин-3- карбоксамид, TFA		553.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.04 - 8.87 (m, 2H), 8.76 - 8.65 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 7.09 - 6.92 (m, 1H), 4.58 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.37 - 4.21 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (br d, J=11.6 Гц, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.39 (br t, J=10.1 Гц, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.96 (br d, J=11.6 Гц, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 2H).
130	N-{1-[2-(циклопропилметокси)-3,5- дифторфенил]этил}-5-{2- ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6- ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		537	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.81 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.57 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 5.51 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.44 (br d, J=7.0 Гц, 3H), 1.31 (br s, 1H), 0.60 (br d, J=7.6 Гц, 2H), 0.35 (br d, J=15.6 Гц, 2H).
131	N-{[2-(1-циклопропилэтокс)-3,4- дифторфенил]метил}-5-{2- ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6- ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		537.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.83 (br t, J=6.0 Гц, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.80 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 4.56 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.40 (d, J=6.1 Гц, 3H), 1.12 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 0.46 (q, J=7.0 Гц, 2H), 0.31 - 0.16 (m, 1H), 0.16 - 0.09 (m, 1H).
132	N-{[2-(1-циклопропилэтокс)-3,4- дифторфенил]метил}-5-{2- ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6- ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		537.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.83 (br t, J=6.0 Гц, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.80 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 4.56 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.40 (d, J=6.1 Гц, 3H), 1.12 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 0.46 (q, J=7.0 Гц, 2H), 0.31 - 0.16 (m, 1H), 0.16 - 0.09 (m, 1H).
133	N-{1-[2-(циклопропилметокси)-3,5- дифторфенил]этил}-5-{2- ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6- ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		537.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.81 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.57 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 5.51 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.44 (br d, J=7.0 Гц, 3H), 1.31 (br s, 1H), 0.60 (br d, J=7.6 Гц, 2H), 0.35 (br d, J=15.6 Гц, 2H).

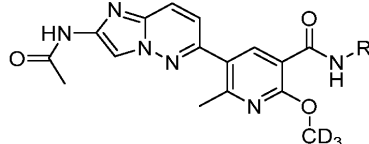
Π U, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.84 (d, 70 (br t, J=6.0 Гц, 1H), 8.60 (d, J=2.4 Гц, 7.93 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=9.5 Гц, m, 3H), 4.50 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 3.94 (s, (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.25 (d, J=6.1 Гц, =7.0 Гц, 1H), 0.41 - 0.24 (m, 2H), 0.07 (br 1H), -0.01 (br d, J=8.9 Гц, 1H).
 Π U, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.84 (d, 70 (br t, J=6.0 Гц, 1H), 8.60 (d, J=2.4 Гц, 7.93 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J=9.5 Гц, m, 3H), 4.50 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 3.94 (s, (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.25 (d, J=6.1 Гц, =7.0 Гц, 1H), 0.41 - 0.24 (m, 2H), 0.07 (br 1H), -0.01 (br d, J=8.9 Гц, 1H).
 Π U, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.42 - 9.25 =2.4 Гц, 1H), 8.92 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.32 -4.6 Гц, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.85 (q, 7.48 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.31 (dd, J=8.1, 4) (br d, J=4.6 Гц, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.15 - 2 (s, 3H), 1.35 (d, J=5.8 Гц, 3H), 1.00 (d, 2 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 0.43 - 0.25 (m, 2H).
 Π U, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.95 (d, 8.81 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.58 (d, J=2.4 Гц, 8.06 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, (m, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 5.42 (quin, 06 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Гц, 3H).
 Π U, DMSO-d₆) δ 10.93 (br s, 1H), 9.11 (br 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (br d, 8.1 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 4.57 (br d, J=5.9 06 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
 Π U, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.95 (d, 8.81 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.58 (d, J=2.4 Гц, 8.06 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, (m, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 5.42 (quin, 06 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Гц, 3H).
 Π U, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.05 - 8.84 =2.1 Гц, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5 =9.5 Гц, 1H), 6.88 - 6.72 (m, 2H), 6.68 (br d), 4.50 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.2H), 2.12 (s, 3H), 1.21 (br s, 1H), 0.65 - 1H), 0.31 (br d, J=4.9 Гц, 2H).
 Π U, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.96 (d, 69 (br d, J=2.4 Гц, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.06 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.29 (td, J=10.1, 0) (td, J=9.2, 3.7 Гц, 1H), 4.59 (br d, J=5.5 05 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
 Π U, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.96 (d, 90 (br t, J=6.0 Гц, 1H), 8.69 (d, J=2.1 Гц, 8.06 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.83 (d, J=9.5 Гц, (m, 2H), 6.93 (br s, 1H), 4.48 (br d, J=5.8 3H), 3.89 (d, J=6.7 Гц, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.57 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 0.33 (br d, J=5.2 Гц, 2H).

152	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[4-фтор-2-(оксан-4-илокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		535.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (br s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.83 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.29 (br t, J=7.7 Гц, 1H), 7.02 (br d, J=11.2 Гц, 1H), 6.74 (t, J=8.3 Гц, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.47 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.91 - 3.70 (m, 3H), 3.17 (br d, J=5.0 Гц, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (br d, J=11.1 Гц, 2H), 1.83 - 1.62 (m, 2H)
153	5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-((3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)метил-d ₂)-2-метоксиникотинамид		555.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.00 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.32 - 7.13 (m, 1H), 7.03 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.98 (br d, J=11.6 Гц, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 2H) 2 protons short (water suppression)
154	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		519.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.03 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.97 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 4.59 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)
155	N-{[2-(циклобутилметокси)фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		501.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.98 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.76 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.68 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.47 - 8.42 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.01 (d, J=7.9 Гц, 1H), 6.93 (t, J=7.5 Гц, 1H), 4.53 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 2.78 (br s, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 4H)
156	N-{[2-(циклопентилокси)-6-фторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		519.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.84 (br d, J=9.6 Гц, 1H), 7.30 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 6.88 (br d, J=8.4 Гц, 1H), 6.79 (br s, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.53 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (br s, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 4H), 1.59 (br s, 2H)
157	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}-пиридин-3-карбоксамид		501	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.00 - 8.93 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.83 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.51 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 4.61 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)
158	N-{[2-(циклопропансульфонил)фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		521.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.14 (br t, J=6.1 Гц, 1H), 9.00 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.81 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.85 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.74 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.68 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.56 (t, J=7.4 Гц, 1H), 5.00 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 4H)
159	N-{[2-(циклопентилокси)фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		501.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.65 (t, J=5.9 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.83 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 6.99 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.89 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.93 - 4.86 (m, 1H), 4.46 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.60 (br. s., 2H)
160	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{[2-(1H-пиррол-1-ил)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид		482.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.79 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.51 (br d, J=6.8 Гц, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.28 (br s, 2H), 4.42 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)

161	5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		475.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.70 - 8.57 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.78 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.09 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (br d, J=3.5 Гц, 1H), 1.32 (br s, 1H), 0.97 (br d, J=4.8 Гц, 1H), 0.89 (br d, J=8.0 Гц, 1H)
162	5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{2-(морфолин-4-ил)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид		502.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.83 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.83 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.34 (br d, J=7.4 Гц, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 7.10 (br t, J=7.3 Гц, 1H), 4.63 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.76 (br s, 4H), 2.87 (br s, 4H), 2.10 (s, 3H)
163	N-{[3-(циклопентилокси)пиридин-2-ил]метил}-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		502.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.00 - 10.88 (m, 1H), 9.26 (br s, 1H), 9.00 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.90 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 8.08 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.45 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.32 (br dd, J=7.9, 4.9 Гц, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.60 (br d, J=4.6 Гц, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (br s, 2H), 1.78 (br d, J=14.3 Гц, 4H), 1.67 - 1.59 (m, 2H)
164	N-{[2-(циклопентилметокси)фенил]метил}-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		515.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.00 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 6.92 (t, J=7.3 Гц, 1H), 4.52 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.93 (br d, J=6.6 Гц, 2H), 2.37 (dt, J=14.6, 7.4 Гц, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.82 (br d, J=6.8 Гц, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 4H), 1.44 - 1.37 (m, 2H)
165	5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{[2-(пропан-2-илокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид		475.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.69 (t, J=5.7 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.90 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.67 (dt, J=12.1, 6.0 Гц, 1H), 4.48 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (d, J=6.0 Гц, 6H)
166	N-{[2-(циклопентилокси)-5-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		519.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.81 - 8.66 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.13 - 6.94 (m, 3H), 4.87 (br s, 1H), 4.44 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 3H), 1.90 (br s, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 4H), 1.60 (br s, 2H)

Таблица 5

Соединения, представленные в табл. 5, получали с помощью способов, описанных в примере 13.

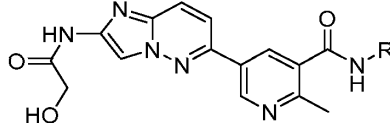


Пр	Название	R	Набл. MS ионов	ЯМР
167	N-{[2-[(2,6-диметил-4-илокси)-3,5-дифторфенил]метил]-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		597.9	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (br s, 1H), 8.86 (t, J=6.9 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.44 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.22 (br t, J=8.8 Гц, 1H), 6.97 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 3H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.88 (br d, J=13.5 Гц, 2H), 1.41 (br t, J=11.7 Гц, 1H), 1.27 (q, J=11.6 Гц, 1H), 1.17 - 1.06 (m, 6H)
168	N-{[2-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-илокси)-3-фторфенил]метил]-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		580.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.87 - 8.67 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.45 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 4.66 - 4.54 (m, 3H), 3.98 (br dd, J=10.8, 6.0 Гц, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (br d, J=10.4 Гц, 1H), 1.91 (br d, J=14.0 Гц, 2H), 1.44 (br t, J=12.5 Гц, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 6H)
169	N-{[3,5-дифтор-2-[(3R)-оксолан-3-илокси]фенил]метил]-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		556.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (br s, 1H), 9.07 - 8.87 (m, 1H), 8.84 - 8.67 (m, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.08 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.93 - 7.78 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 7.04 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 6.96 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 4.96 - 4.75 (m, 2H), 4.61 (br d, J=4.9 Гц, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 3H)
170	N-{[3,5-дифтор-2-(оксан-3-илокси)фенил]метил]-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		570.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.83 (br t, J=6.0 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.43 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 1H), 6.98 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 2H), 4.16 (br s, 1H), 3.76 (br d, J=13.4 Гц, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.56 - 2.55 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.51 (br dd, J=10.4, 4.9 Гц, 1H)

171	N-({3,5-дифтор-2-[(3S)-оксолан-3-илокси]фенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		556.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.77 (br s, 1H), 8.72 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.40 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.18 (br t, J=8.6 Гц, 1H), 6.98 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 2H), 4.06 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.64 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 3H), 2.14 - 2.10 (m, 5H).
172	N-({3,5-дифтор-2-[(2-метилоксан-4-ил)окси]фенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		584.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.87 (br t, J=6.0 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.42 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.19 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 6.96 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.57 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.53 (br s, 1H), 4.02 - 3.64 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (br d, J=14.3 Гц, 1H), 1.78 (br s, 2H), 1.51 (br t, J=11.6 Гц, 1H), 1.10 (d, J=6.1 Гц, 3H).
173	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-({2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)фенил}метил)-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		550.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.55 - 8.34 (m, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.05 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.04 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.95 (br t, J=8.9 Гц, 1H), 4.93 - 4.74 (m, 2H), 4.60 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
174	N-({2-[(циклопропил(дейтеро)метокси)-3,5-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		542.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (br s, 1H), 8.83 (br t, J=6.0 Гц, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.42 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.17 (br t, J=8.4 Гц, 1H), 6.94 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 4.59 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.22 (br s, 1H), 0.55 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 0.28 (br d, J=4.9 Гц, 2H).
175	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-({2-фтор-5-(трифторметокси)фенил}(дейтеро)-метил)-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		538.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
176	N-({2-(циклопропилметокси)-3,4-дифторфенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		540.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.78 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.41 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.11 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 4.55 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.27 (br s, 1H), 0.64 - 0.49 (m, 2H), 0.31 (br d, J=5.2 Гц, 2H).
177	N-({2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		540.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.84 (t, J=6.0 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.43 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.27 - 7.10 (m, 1H), 6.96 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 4.60 (d, J=5.8 Гц, 2H), 3.88 (d, J=7.3 Гц, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.33 - 1.17 (m, 1H), 0.62 - 0.51 (m, 2H), 0.36 - 0.25 (m, 2H).
178	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метил-N-({2-(трифторметокси)фенил}метил)-пиридин-3-карбоксамид		518.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.85 (t, J=6.0 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 5H), 4.60 (d, J=6.1 Гц, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
179	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-({2-фтор-5-(трифторметокси)фенил}метил)-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		536.1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.91 (t, J=6.1 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 4H), 4.59 (d, J=6.1 Гц, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.1s (s, 3H).
180	N-({5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		522.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.81 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.43 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.09 (t, J=9.3 Гц, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.65 (m, 1H), 4.52 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 3.75 (d, J=7.0 Гц, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.17 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 0.61 - 0.44 (m, 2H), 0.27 (br d, J=4.9 Гц, 2H).

Таблица 6

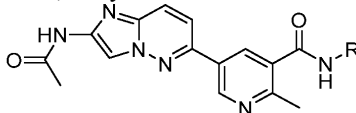
Соединения, представленные в табл. 6, получали с помощью способов, описанных в примере 39.



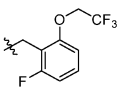
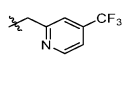
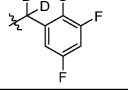
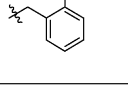
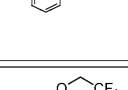
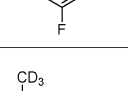
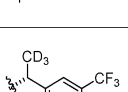
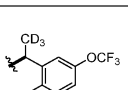
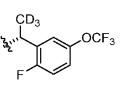
Пр	Название	R	Набл. MS ионы	ЯМР
181	N-[(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-5-[2-(2-гидроксиацетидамино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		533.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.20 (d, J=6.3 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.93 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.51 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 5.39 (quin, J=7.0 Гц, 1H), 4.12 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.50 (d, J=7.0 Гц, 3H), 1.24 (s, 1H).
182	N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]-5-[2-(2-гидроксиацетидамино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид, TFA		517.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.27 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 9.23 - 9.15 (m, 1H), 8.46 - 8.32 (m, 2H), 8.15 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.99 - 7.83 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.49 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 5.43 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 4.12 (br d, J=4.9 Гц, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (d, J=7.0 Гц, 3H).
183	N-[[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил]-5-[2-(2-гидроксиацетидамино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		503.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.38 (br s, 1H), 9.27 - 9.23 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.15 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.91 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.85 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.50 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 5.62 (br t, J=6.3 Гц, 1H), 4.63 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 4.12 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.59 (s, 3H).
184	N-[[3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил](дейтеро)метил]-5-[2-(2-гидроксиацетидамино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		555	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.48 - 10.33 (m, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.16 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.93 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.27 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 7.09 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.30 (dt, J=9.2, 4.9 Гц, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.57 - 2.56 (m, 3H), 1.98 (br d, J=11.6 Гц, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H).
185	N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-5-[2-(2-гидроксиацетидамино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		533.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.22 (br d, J=2.1 Гц, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.18 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.95 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 3H), 5.47 - 5.31 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.57 - 2.54 (m, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 3H).

Таблица 7

Соединения, представленные в табл. 7, получали с помощью способов, описанных в примерах 9 и 20.



Пр	Название	R	Набл. MS ионы	ЯМР
186	N-[[3,5-дифтор-2-(оксан-3-илокси)фенил]метил]-5-[2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		537.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.81 (br s, 1H), 9.22 - 9.14 (m, 1H), 8.95 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.86 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.21 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 7.07 (br d, J=8.8 Гц, 1H), 4.71 - 4.55 (m, 2H), 4.17 (br s, 1H), 3.81 (br d, J=11.5 Гц, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (br dd, J=11.3, 7.1 Гц, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.32 - 1.11 (m, 1H).
187	N-[[3,5-дифтор-2-[(3S)-оксолан-3-илокси]фенил]метил]-5-[2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		523.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.80 (br s, 1H), 9.16 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.96 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.40 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 1H), 7.06 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.60 - 4.44 (m, 2H), 4.03 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.64 (m, 2H), 3.51 (br s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
188	N-[[3,5-дифтор-2-[(2-метилоксан-4-ил)окси]фенил]метил]-5-[2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		551.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.11 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.50 - 8.39 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.91 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 1H), 7.27 (br t, J=8.7 Гц, 1H), 7.09 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 1H), 4.01 - 3.83 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.94 (br d, J=14.0 Гц, 1H), 1.52 (br t, J=11.4 Гц, 1H), 1.37 - 1.20 (m, 2H), 1.12 (d, J=6.4 Гц, 3H).
189	N-[[2-[(2,6-диметилоксан-4-ил)окси]-3,5-дифторфенил]метил]-5-[2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		565.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.96 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.15 - 8.95 (m, 1H), 8.49 - 8.39 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.91 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 3H), 4.00 (br dd, J=11.0, 6.1 Гц, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.92 (br d, J=13.1 Гц, 2H), 1.43 (br t, J=11.9 Гц, 1H), 1.30 (q, J=11.5 Гц, 1H), 1.19 - 1.08 (m, 6H).

190	5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтоксифенил)метил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		517.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.01 - 10.89 (m, 1H), 9.19 - 9.11 (m, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 1H), 8.27 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.18 - 8.04 (m, 1H), 7.97 - 7.77 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.97 (t, J=8.9 Гц, 1H), 4.92 - 4.78 (m, 2H), 4.61 - 4.47 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
191	5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}пиридин-3-карбоксамид		470.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.31 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.91 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 4.73 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
192	N-{[3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил](дейтеро)метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		538.9	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.91 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.27 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 7.10 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.30 (dt, J=9.2, 4.7 Гц, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.57 - 2.55 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.98 (br d, J=12.5 Гц, 2H), 1.73 (q, J=9.5 Гц, 2H).
193	5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-{[2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)метил]-пиридин-3-карбоксамид		499.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.18 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.98 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.41 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.39 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.32 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.09 (t, J=7.5 Гц, 1H), 4.83 (q, J=8.9 Гц, 2H), 4.52 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
194	5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-{[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)метил]-пиридин-3-карбоксамид		499.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.25 - 9.07 (m, 2H), 8.39 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.36 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.99 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 4.76 (q, J=8.9 Гц, 2H), 4.51 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
195	5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)метил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		517.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.81 (br s, 1H), 9.17 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.91 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.41 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.86 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 3H), 4.80 (q, J=8.8 Гц, 2H), 4.53 (d, J=5.6 Гц, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
196	5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил](2,2,2-дейтеро)этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		504.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.30 - 9.16 (m, 2H), 8.43 - 8.32 (m, 2H), 8.13 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.90 (br d, J=9.2 Гц, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.49 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 5.42 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
197	5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил](2,2,2-дейтеро)этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		504.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.34 - 9.14 (m, 2H), 8.44 - 8.33 (m, 2H), 8.14 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.91 (br d, J=9.2 Гц, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.50 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 5.42 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
198	5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](2,2,2-дейтеро)этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		520.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.23 - 9.08 (m, 2H), 8.42 - 8.32 (m, 2H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 7.91 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.50 (br d, J=4.0 Гц, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 5.37 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 2.53 (br s, 3H), 2.13 (s, 3H).
199	5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](2,2,2-дейтеро)этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид		520.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.97 - 10.93 (m, 1H), 9.23 - 9.16 (m, 2H), 8.36 (br d, J=7.3 Гц, 2H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 5.37 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 3.18 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

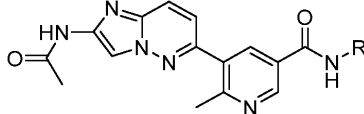
200	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил](дейтеро)-метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		489.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.49 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
201	N-{[3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил]метил}-5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		537.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (br s, 1H), 9.21 - 9.06 (m, 2H), 8.44 - 8.35 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.86 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.05 (br d, J=8.4 Гц, 1H), 4.54 (br d, J=5.3 Гц, 2H), 4.27 (br s, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.37 (br t, J=10.9 Гц, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (br d, J=11.6 Гц, 2H), 1.69 (br d, J=9.3 Гц, 2H).
202	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-{1-[2-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		499.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.26 - 9.04 (m, 2H), 8.33 (br d, J=9.5 Гц, 2H), 8.12 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.88 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.64 (br d, J=6.1 Гц, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 5.54 - 5.34 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 3H), 1.47 (br d, J=7.0 Гц, 3H), 1.23 (s, 3H).
203	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-{1-[2-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		499.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.21 - 9.09 (m, 2H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.12 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.88 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 5.44 (quin, J=6.9 Гц, 1H), 2.54 (d, J=10.1 Гц, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.47 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
204	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		501.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.27 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.34 (br d, J=2.7 Гц, 2H), 8.09 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.86 (br d, J=9.5 Гц, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.47 (br t, J=8.9 Гц, 1H), 5.52 - 5.31 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.50 (br d, J=7.0 Гц, 3H), 1.21 (s, 3H).
205	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		501.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.27 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.34 (br d, J=2.7 Гц, 2H), 8.09 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.86 (br d, J=9.5 Гц, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.47 (br t, J=8.9 Гц, 1H), 5.52 - 5.31 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.50 (br d, J=7.0 Гц, 3H), 1.21 (s, 3H).
206	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид, TFA		487.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.49 (br t, J=9.0 Гц, 1H), 4.62 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.12 (s, 3H).
207	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[3-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид, TFA		503.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.28 - 9.15 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.90 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 3H), 4.57 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
208	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](дейтеро)-метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		505.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.23 - 9.14 (m, 2H), 8.38 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.88 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.46 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
209	N-{[2-(циклопропилметокси)-3,4-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		507.5	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.97 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.88 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 2H), 4.54 (br d, J=5.3 Гц, 2H), 3.98 (br d, J=7.2 Гц, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (br s, 1H), 0.57 (br d, J=6.9 Гц, 2H), 0.32 (br d, J=4.5 Гц, 2H).
210	N-{[2-(циклобутилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид, TFA		521.5	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.14 (d, J=1.8 Гц, 1H), 9.04 (t, J=5.5 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 2H), 4.51 (d, J=5.5 Гц, 2H), 3.98 (d, J=6.7 Гц, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 4H).
211	N-{(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил}-5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		479.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (br. s., 1H), 9.13 (s, 1H), 8.57 (br. s., 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.38 (s, 4H), 4.73 - 4.62 (m, 1H), 3.60 (br. s., 3H), 2.58 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.86 (q, J=7.0 Гц, 2H).
212	N-{[2-(циклопропилметокси)-3-фторфенил]метил}-5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		489.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.97 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 3H), 4.59 (d, J=5.6 Гц, 2H), 3.91 (d, J=7.2 Гц, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 3H), 1.26 (br. s., 1H), 0.59 - 0.53 (m, 2H), 0.31 (d, J=4.6 Гц, 2H).
213	5-{2-ацетиамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		503.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.96 (br. s., 1H), 9.24 (br. s., 1H), 9.16 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.86 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.44 (d, J=4.5 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7.2 Гц, 2H), 4.55 (d, J=5.6 Гц, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

214	N-{{2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		507.0	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.97 (br. s., 1H), 9.18 (s, 1H), 9.12 (br. s., 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.90 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.25 (t, J=8.9 Гц, 1H), 7.06 (d, J=9.0 Гц, 1H), 4.59 (d, J=5.6 Гц, 2H), 3.88 (d, J=7.2 Гц, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 3H), 1.26 (br. s., 1H), 0.62 - 0.53 (m, 2H), 0.31 (d, J=4.9 Гц, 2H).
215	N-{{5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		489.3	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.97 (br. s., 1H), 9.20 - 9.12 (m, 2H), 8.34 (d, J=16.2 Гц, 2H), 8.11 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.88 (d, J=9.6 Гц, 1H), 7.12 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6.98 (br. s., 1H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 4.50 (d, J=5.6 Гц, 2H), 3.78 (d, J=6.9 Гц, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.20 (br. s., 1H), 0.54 (d, J=7.0 Гц, 2H), 0.28 (d, J=4.5 Гц, 2H).
216	N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		479.0	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (br. s., 1H), 9.12 (br. s., 1H), 8.60 (br. s., 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.08 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.38 (s, 4H), 4.66 (d, J=4.7 Гц, 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.33 (d, J=7.1 Гц, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 2H).
217	N-{{2-(циклопентилметокси)пиридин-3-ил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		500.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.96 (t, J=5.9 Гц, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 8.06 (br d, J=4.0 Гц, 1H), 7.88 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.67 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 6.99 (t, J=6.4 Гц, 1H), 4.44 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 4.21 (d, J=6.7 Гц, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.35 (dt, J=15.0, 7.5 Гц, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.48 (m, 4H), 1.37 (br dd, J=12.2, 6.7 Гц, 2H).
218	N-{{2-(циклопентилметокси)-5-фторфенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		517.0	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 8.96 (br. s., 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.16 - 6.96 (m, 3H), 4.48 (d, J=5.2 Гц, 2H), 3.90 (d, J=6.4 Гц, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.80 (d, J=6.4 Гц, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 4H), 1.39 (dd, J=12.5, 6.1 Гц, 2H).
219	N-{{2-(циклобутилметокси)-6-фторфенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		503.2	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.68 (br. s., 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.86 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.32 (q, J=7.8 Гц, 1H), 6.90 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.82 (t, J=8.8 Гц, 1H), 4.52 (d, J=3.9 Гц, 2H), 4.02 (d, J=6.2 Гц, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (br. s., 2H), 1.96 - 1.82 (m, 4H).
220	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-{{2-(трифторметокси)фенил}метил}-пиридин-3-карбоксамид		485.2	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.20 - 9.11 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.87 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.57 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 4.58 (d, J=5.8 Гц, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
221	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-{{3-(трифторметокси)фенил}метил}-пиридин-3-карбоксамид, TFA		485.1	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (br. s., 1H), 9.23 (t, J=5.8 Гц, 1H), 9.18 (br. s., 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.43 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.28 (d, J=7.6 Гц, 1H), 4.56 (d, J=5.8 Гц, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
222	N-{{2-(циклопентилокси)-5-фторфенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		503.1	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.93 (t, J=5.5 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.16 - 6.97 (m, 3H), 4.86 (br. s., 1H), 4.43 (d, J=5.2 Гц, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.91 (br. s., 2H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.60 (br. s., 2H).

223	N-{{2-(циклопентилокси)-6-фторфенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		503.2	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.29 (q, J=7.4 Гц, 1H), 6.87 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.78 (t, J=8.9 Гц, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.47 (d, J=4.0 Гц, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.66 (m, 4H), 1.56 (br. s., 2H).
224	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-{{2-(оксолан-3-илокси)фенил}метил}пиридин-3-карбоксамид		487.0	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.89 (t, J=5.3 Гц, 1H), 8.34 (d, J=12.8 Гц, 2H), 8.10 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.87 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.33 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.27 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 5.09 (br. s., 1H), 4.46 (d, J=5.5 Гц, 2H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H).
225	N-{{2-(циклопентилокси)фенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		485.2	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.86 (br. s., 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.87 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.30 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.25 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.92 (t, J=7.5 Гц, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.44 (d, J=5.5 Гц, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.92 (br. s., 2H), 1.84 - 1.69 (m, 4H), 1.59 (br. s., 2H).
226	N-{{2-(циклопропилметокси)-6-фторфенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		489.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.09 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.85 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.30 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 6.97 - 6.76 (m, 2H), 4.53 (br s, 2H), 3.92 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 2.58 (br s, 3H), 2.12 (br s, 2H), 1.25 (br d, J=18.6 Гц, 2H), 0.56 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 0.36 (br s, 2H).
227	N-{{2-(циклопропилметокси)фенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		471.3	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.94 (t, J=5.5 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.88 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.30 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.24 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 4.50 (d, J=5.3 Гц, 2H), 3.89 (d, J=6.6 Гц, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.27 (br. s., 1H), 0.57 (d, J=7.7 Гц, 2H), 0.36 (d, J=4.6 Гц, 2H).

Таблица 8

Соединения, представленные в табл. 8, получали с помощью способов, описанных в примере 16.

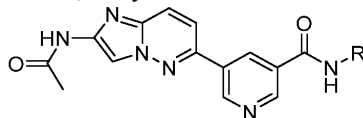


Пр	Название	R	Набл. MS ионы	ЯМР
228	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид		517.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.16 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.34 (br d, J=4.3 Гц, 2H), 8.13 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.51 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 5.40 (br t, J=7.0 Гц, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.51 (d, J=7.0 Гц, 3H).
229	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](2,2-дейтеро)этил]-6-метилпиридин-3-карбоксамид		520.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.15 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 9.08 - 8.98 (m, 1H), 8.40 - 8.29 (m, 2H), 8.13 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 5.39 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

230	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](дейтеро)-метил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид		505.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.5 Гц, 2H), 8.12 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.51 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
231	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-6-метил-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		442.9	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.46 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 4H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.82 (q, J=7.3 Гц, 2H), 1.21 (d, J=7.0 Гц, 3H).
232	N-{[2-(циклопропилметокси)-3-фторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид		489.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.98 - 10.89 (m, 1H), 9.26 - 9.15 (m, 1H), 9.06 - 8.97 (m, 1H), 8.38 - 8.24 (m, 2H), 8.14 - 8.03 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 3H), 4.59 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 0.59 - 0.50 (m, 2H), 0.31 - 0.22 (m, 2H).
233	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-6-метил-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}-пиридин-3-карбоксамид		485.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.24 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.27 (br d, J=8.5 Гц, 2H), 8.04 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 5H), 4.53 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).
234	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид		503.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.01 - 10.88 (m, 1H), 9.43 - 9.27 (m, 1H), 9.05 - 8.95 (m, 1H), 8.40 - 8.24 (m, 2H), 8.13 - 7.98 (m, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 3H), 4.62 - 4.50 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 3H).

Таблица 9

Соединения, представленные в табл. 9, получали с помощью способов, описанных в примере 21.

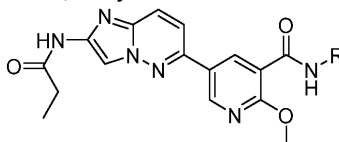


Пр	Название	R	Набл. MS ионы	ЯМР
235	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-пиридин-3-карбоксамид		503.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.30 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.93 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 5.44 (br t, J=7.0 Гц, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
236	N-{[5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид		475.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.44 - 9.29 (m, 2H), 9.14 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.91 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.11 (t, J=9.3 Гц, 1H), 6.95 (dd, J=6.1, 3.1 Гц, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 4.54 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 3.76 (d, J=7.0 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.17 (br s, 1H), 0.61 - 0.45 (m, 2H), 0.36 - 0.20 (m, 2H).
237	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-пиридин-3-карбоксамид		489.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.46 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 9.37 (d, J=1.8 Гц, 1H), 9.20 - 9.05 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 4.60 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H).
238	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид		429.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.87 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 3.31 - 3.09 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.85 (q, J=7.2 Гц, 2H), 1.23 (d, J=6.9 Гц, 3H).

239	N-{{2-(циклопропилметокси)фенил}метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид		457.1	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.27 - 9.19 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.86 (br. s., 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.92 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.91 (t, J=7.4 Гц, 1H), 4.55 (d, J=5.4 Гц, 2H), 3.90 (d, J=6.7 Гц, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 1.26 (br. s., 1H), 0.56 (d, J=7.4 Гц, 2H), 0.35 (d, J=4.5 Гц, 2H).
240	N-{{2-(циклопентилокси)-6-фторфенил}метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид		489.1	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.85 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.87 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.29 (q, J=7.9 Гц, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.78 (t, J=8.8 Гц, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.51 (d, J=4.1 Гц, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.74 (br. s., 2H), 1.63 (d, J=4.6 Гц, 2H), 1.50 (br. s., 2H).
241	N-{{3-(циклопентилокси)пиридин-2-ил}метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид		472.1	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.19 - 9.06 (m, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, J=9.4 Гц, 1H), 8.07 (d, J=4.5 Гц, 1H), 7.92 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.28 (dd, J=8.1, 4.7 Гц, 1H), 4.93 (br. s., 1H), 4.63 (d, J=5.4 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (d, J=6.6 Гц, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 4H), 1.58 (br. s., 2H).
242	N-{{2-(циклопентилокси)-5-фторфенил}метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид		489	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.99 (br s, 1H), 9.41 (br s, 1H), 9.31 - 9.10 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.16 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.92 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.12 - 6.96 (m, 3H), 4.86 (br s, 1H), 4.47 (br d, J=5.4 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 1.75 (br d, J=13.9 Гц, 4H), 1.58 (br s, 2H).

Таблица 10

Соединения, представленные в табл. 10, получали с помощью способов, описанных в примерах 4 и 10.

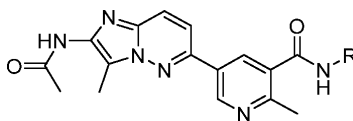


Пр	Название	R	Набл. MS ионы	ЯМР
243	N-{{2-(циклопропил(дейтеро)метоксид)-3,5-дифторфенил}метил}-2-метокси-5-{2-пропанамидамидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид		539.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.85 (br s, 1H), 9.00 - 8.91 (m, 2H), 8.72 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.83 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 1H), 7.00 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.62 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 1H), 1.11 (br t, J=7.5 Гц, 3H), 0.62 - 0.52 (m, 2H), 0.31 (q, J=4.8 Гц, 2H).
244	N-{{2-(трифторметокси)фенил(дейтеро)-метил}-2-метокси-5-{2-пропанамидамидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид		535.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.86 (br s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 8.70 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.86 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 2.49 - 2.31 (m, 2H), 1.12 (br t, J=7.2 Гц, 3H).
245	N-[[1(R)-1-{2-фтор-5-(трифторметокси)фенил}этил]-2-метокси-5-{2-пропанамидамидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид		547.0	NA

246	N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метокси-5-{2-пропанамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид		509.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.96 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.83 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.40 (s, 4H), 4.71 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.41 (br s, 1H), 2.49 - 2.28 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.26 - 1.21 (m, 1H), 1.11 (t, J=7.5 Гц, 3H), 1.00 (d, J=6.1 Гц, 1H).
247	N-{{3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил}метил}-2-метокси-5-{2-пропанамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид		567.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.88 (s, 1H), 9.05 - 8.90 (m, 2H), 8.72 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 1H), 7.02 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 4.59 (br d, J=5.9 Гц, 2H), 4.30 (td, J=9.4, 5.1 Гц, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.67 - 3.43 (m, 2H), 2.48 - 2.28 (m, 2H), 1.97 (br d, J=11.2 Гц, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.5 Гц, 3H).
248	2-метокси-5-{2-пропанамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}-пиридин-3-карбоксамид, TFA		515.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.88 (s, 1H), 9.04 - 8.91 (m, 2H), 8.74 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.51 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 4.62 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.49 - 2.28 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.6 Гц, 3H).
249	N-{{2-(циклопропилметокси)-3,4-дифторфенил}метил}-2-метокси-5-{2-пропанамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид		537.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.89 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.08 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.85 (br d, J=8.7 Гц, 1H), 7.16 (br d, J=5.3 Гц, 2H), 4.57 (br s, 2H), 4.08 (br s, 3H), 3.94 (m, 2H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 1.24 (br s, 3H), 0.86 (br s, 1H), 0.59 (br s, 2H), 0.34 (br s, 2H).
250	N-{{5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил}метил}-2-метокси-5-{2-пропанамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид		519.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.02 - 8.85 (m, 2H), 8.69 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.10 (t, J=9.3 Гц, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 4.53 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.76 (d, J=7.0 Гц, 2H), 2.41 (q, J=7.4 Гц, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 1.10 (t, J=7.5 Гц, 3H), 0.53 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 0.28 (br d, J=4.6 Гц, 2H).

Таблица 11

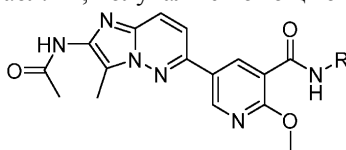
Соединения, представленные в табл. 11, получали с помощью способов, описанных в примерах 6, 9 и 20.



Пр	Название	R	Набл. MS ионы	ЯМР
251	5-{2-ацетиамидо-3-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-{[3-(трифторметокси)фенил]метил}-пиридин-3-карбоксамид		499.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.21 (br s, 1H), 9.26 - 9.19 (m, 2H), 8.42 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.13 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.43 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 4.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).
252	5-{2-ацетиамидо-3-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		501.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.22 (br s, 1H), 9.50 - 9.06 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (br d, J=9.6 Гц, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 4.62 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).
253	5-{2-ацетиамидо-3-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		517.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.21 (br s, 1H), 9.31 - 9.07 (m, 3H), 8.40 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.12 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.37 (br d, J=7.2 Гц, 2H), 4.56 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

Таблица 12

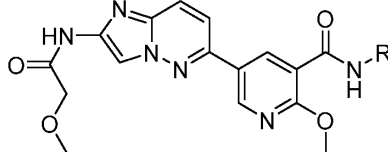
Соединения, представленные в табл. 12, получали с помощью способов, описанных в примере 6.



Пр	Название	R	Набл. MS ионов	ЯМР
254	5-{2-ацетидамо-3-метилимидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5- (трифторметил)фенил]метил}-2- метоксипиридин-3-карбоксамид		517.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.18 (br s, 1H), 9.10 - 9.04 (m, 1H), 9.03 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.71 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.09 (br d, J=9.6 Гц, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.74 (br d, J=4.4 Гц, 1H), 7.47 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 4.77 - 4.49 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).
255	5-{2-ацетидамо-3-метилимидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил}-N-{[4-фтор-3- (трифторметокси)фенил]метил}-2- метоксипиридин-3-карбоксамид		533.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.18 (dd, J=4.5, 3.2 Гц, 1H), 9.03 (br d, J=2.8 Гц, 2H), 8.74 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.10 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.81 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.61 - 7.39 (m, 3H), 4.56 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).
256	5-{2-ацетидамо-3-метилимидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-(3- фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид, TFA		473.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.44 - 9.84 (m, 1H), 8.98 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.32 (br t, J=5.2 Гц, 1H), 8.08 (br d, J=8.8 Гц, 1H), 7.79 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.21 (br d, J=6.3 Гц, 2H), 2.81 (br d, J=6.6 Гц, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.09 (br s, 3H), 1.83 (q, J=7.2 Гц, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 3H).
257	5-{2-ацетидамо-3-метилимидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{[3- (трифторметокси)фенил]метил}- пиридин-3-карбоксамид, TFA		515.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.20 (br s, 1H), 9.06 (br t, J=6.1 Гц, 1H), 9.01 (br d, J=2.4 Гц, 1H), 8.73 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.08 (br d, J=8.6 Гц, 1H), 7.80 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.58 (br d, J=6.2 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).
258	5-{2-ацетидамо-3-метилимидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{[2- (трифторметокси)фенил]метил}- пиридин-3-карбоксамид, TFA		515.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.19 (br s, 1H), 9.00 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.98 - 8.91 (m, 1H), 8.76 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.06 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.78 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 4.60 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).
259	N-({2- [циклопропил(дейтеро)метокси]-3,5- дифторфенил}метил)-5-{2-ацетидамо- 3-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6- ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид		539.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.36 - 9.95 (m, 1H), 9.02 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.08 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.80 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 1H), 7.01 (br d, J=8.8 Гц, 1H), 4.61 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 4.26 - 3.94 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.24 (br s, 1H), 0.63 - 0.51 (m, 2H), 0.30 (br d, J=4.7 Гц, 2H).

Таблица 13

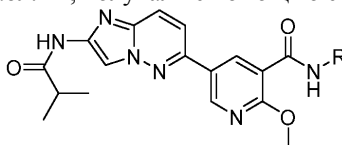
Соединения, представленные в табл. 13, получали с помощью способов, описанных в примере 3.



Пр	Название	R	Набл. MS ионов	ЯМР
260	N-{{5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил}метил}-2-метокси-5-[2-(2-метоксиацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]пиридин-3-карбоксамид		535.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.92 (br t, J=5.9 Гц, 1H), 8.71 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.87 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.11 (t, J=9.3 Гц, 1H), 6.96 (dd, J=5.9, 2.9 Гц, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 4.54 (br d, J=5.9 Гц, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.77 (d, J=6.9 Гц, 2H), 1.30 - 1.14 (m, 3H), 0.61 - 0.47 (m, 2H), 0.29 (q, J=4.7 Гц, 2H).
261	N-{{2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил}метил}-2-метокси-5-[2-(2-метоксиацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]пиридин-3-карбоксамид, TFA		553.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 8.99 - 8.88 (m, 2H), 8.67 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.78 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 6.95 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.59 (br d, J=5.9 Гц, 2H), 4.08 (m, 2H) 4.05 (s, 3H), 1.27 - 1.11 (m, 3H), 0.62 - 0.48 (m, 2H), 0.33 - 0.22 (m, 2H).
262	N-{{2-фтор-5-(трифторметокси)фенил}метил}-2-метокси-5-[2-(2-метоксиацетамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]пиридин-3-карбоксамид		548.9	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.68 - 10.64 (m, 1H), 9.09 - 9.03 (m, 1H), 8.96 (d, J=2.3 Гц, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 4.61 - 4.57 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.39 - 3.37 (m, 1H)

Таблица 14

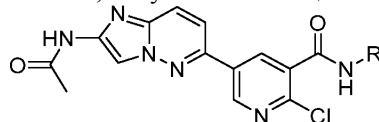
Соединения, представленные в табл. 14, получали с помощью способов, описанных в примерах 5 и 11.



Пр	Название	R	Набл. MS ионов	ЯМР
263	2-метокси-5-[2-(2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-N-{{2-(трифторметокси)фенил}метил}-пиридин-3-карбоксамид		529.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.02 - 8.90 (m, 2H), 8.74 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.83 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.51 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 4.62 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.84 - 2.66 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.7 Гц, 6H).
264	N-{{2-(циклопропилметокси)-3,4-дифторфенил}метил}-2-метокси-5-[2-(2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]пиридин-3-карбоксамид, TFA		551.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.02 - 10.70 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.87 (br t, J=5.9 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.06 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.83 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 4.56 (br d, J=5.9 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (d, J=7.2 Гц, 2H), 3.55 (m, 1H), 2.74 (dt, J=13.5, 6.7 Гц, 1H), 1.27 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 1.11 (d, J=6.8 Гц, 6H), 0.64 - 0.50 (m, 2H), 0.33 (br d, J=4.8 Гц, 2H).
265	N-{{3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил}метил}-2-метокси-5-[2-(2-метилпропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]пиридин-3-карбоксамид		581.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.99 - 8.90 (m, 2H), 8.69 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.79 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.18 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 6.98 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.57 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 4.28 (br d, J=4.0 Гц, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.39 (br t, J=9.9 Гц, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 1.95 (br d, J=11.6 Гц, 2H), 1.69 (br d, J=9.5 Гц, 2H), 1.11 (d, J=6.7 Гц, 6H).

Таблица 15

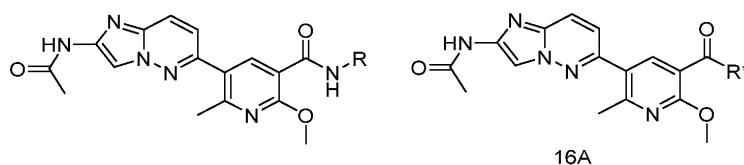
Соединения, представленные в табл. 15, получали с помощью способов, описанных в примере 12.



Пр	Название	R	Набл. MS ионов	ЯМР
266	2-хлор-N-({2-[циклопропил(дейтеро)метокси]-3,5-дифторфенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид, TFA		529.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.23 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 9.15 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (br d, J=9.6 Гц, 1H), 7.92 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.59 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.27 - 1.23 (m, 1H), 0.56 (br d, J=6.9 Гц, 2H), 0.30 (br d, J=3.9 Гц, 2H).
267	2-хлор-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид		499	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.11 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.72 (br t, J=5.5 Гц, 1H), 8.46 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.44 (br d, J=4.1 Гц, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 1H), 3.36 - 3.24 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.93 - 1.74 (m, 2H).
268	2-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{1-[2-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		519	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.31 (br d, J=7.2 Гц, 1H), 9.10 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.45 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.87 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 5.57 - 5.27 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.44 (br d, J=7.2 Гц, 3H).
269	2-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		521.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.42 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 9.14 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.51 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.90 (br d, J=9.2 Гц, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.47 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 5.38 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.49 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
270	2-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		521.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.42 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 9.14 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.51 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.90 (br d, J=9.2 Гц, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.47 (br t, J=9.3 Гц, 1H), 5.38 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.49 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
271	2-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{1-[2-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		519.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.31 (br d, J=7.2 Гц, 1H), 9.10 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.45 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.87 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 5.57 - 5.27 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.44 (br d, J=7.2 Гц, 3H).
272	2-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[3-(трифторметокси)фенил]метил}-пиридин-3-карбоксамид, TFA		505.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.35 (t, J=5.9 Гц, 1H), 9.15 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.56 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.92 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.45 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.28 (br d, J=7.4 Гц, 1H), 4.57 (d, J=6.1 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H).
273	2-хлор-N-{[2-(1-циклобутилэтокси)-3,5-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид, TFA		555	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.21 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 9.15 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.91 (d, J=9.6 Гц, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.08 (br d, J=9.6 Гц, 1H), 4.54 (br t, J=6.5 Гц, 2H), 4.24 (br d, J=6.6 Гц, 1H), 2.56 (br s, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.01 - 1.71 (m, 6H), 1.11 (d, J=6.3 Гц, 3H).
274	2-хлор-N-{[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид, TFA		523.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.16 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.58 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.74 (q, J=8.2 Гц, 2H), 4.65 (d, J=5.5 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H).
275	2-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-пиридин-3-карбоксамид		507.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.39 (t, J=5.8 Гц, 1H), 9.13 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.52 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.6 Гц, 1H), 7.88 (br d, J=9.4 Гц, 2H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.60 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.11 (s, 3H).

Таблица 16

Соединения, представленные в табл. 16, получали с помощью способов, описанных в примерах 17 и 19. В примерах, в которых получали третичный амид, соединения представляют собой соединения формулы (16А) и R* является таким, как указано в таблице.

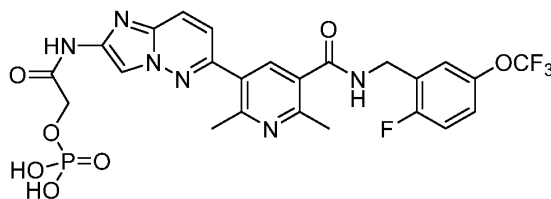


Пр	Название	R	Набл. MS ионов	ЯМР
276	5-{2-ацетидаимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-N-[1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		531.5	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.84 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 2H), 7.93 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 5.41 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.50 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
277	5-{2-ацетидаимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-N-[1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		531.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.84 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 2H), 7.93 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 5.41 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.50 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
278	5-{2-ацетидаимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-N-[1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид, TFA		547.5	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.77 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.53 (br d, J=4.0 Гц, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 3H), 5.36 (quin, J=7.2 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.56 (ms, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.0 Гц, 3H).
279	5-{2-ацетидаимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-N-[1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид, TFA		547.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.77 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.53 (br d, J=4.0 Гц, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 3H), 5.36 (quin, J=7.2 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.56 (ms, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.0 Гц, 3H).
280	5-{2-ацетидаимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-N-[3-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил]-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		533.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.42 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 3H), 4.56 (br d, J=6.0 Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
281	5-{2-ацетидаимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N,6-диметил-N-[3-(трифторметокси)фенил]метил]-пиридин-3-карбоксамид		529.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 - 10.85 (m, 1H), 8.32 - 8.19 (m, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 4.51 - 4.31 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.11 (s, 3H).
282	5-{2-ацетидаимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-N-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-дейтеро)метил]-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		535.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.41 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
283	5-{2-ацетидаимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N,6-диметил-N-[2-(трифторметокси)фенил]метил]-пиридин-3-карбоксамид		529.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 - 7.93 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 4H), 7.24 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
284	N-[2-(циклопропилметокси)-4,5-дифторфенил]метил]-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		537.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.71 (br t, J=6.0 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.42 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.23 (br t, J=10.2 Гц, 1H), 7.11 (dd, J=12.7, 6.9 Гц, 1H), 4.45 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.89 (d, J=6.7 Гц, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.25 (br s, 1H), 0.64 - 0.51 (m, 2H), 0.35 (br d, J=4.9 Гц, 2H).
285	N-[(3,6-дифтор-2-метокси)фенил]метил]-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		497.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.60 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.41 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 1H), 6.99 (td, J=9.0, 3.7 Гц, 1H), 4.58 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 3H), 2.11 (s, 3H).
286	N-[2-(циклопропилметокси)-3,4-дифторфенил]метил]-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		537.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.42 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 4.55 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (d, J=7.2 Гц, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.26 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 0.64 - 0.51 (m, 2H), 0.31 (br d, J=5.0 Гц, 2H).

287	N-[[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил](дейтеро)метил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		538.9	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.39 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.91 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.24 - 1.17 (m, 1H), 0.56 - 0.50 (m, 2H), 0.28 - 0.23 (m, 2H).
288	N-[[2-(циклобутилметокси)-3-фторфенил]метил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		533.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 2H), 8.06 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.44 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.23 - 7.04 (m, 3H), 4.56 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 5H), 3.47 (br s, 2H), 2.74 (br d, J=6.6 Гц, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.18 - 2.02 (m, 5H), 1.97 - 1.83 (m, 4H).
289	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		528.8	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.69 (d, J=7.9 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 4H), 7.21 (d, J=7.9 Гц, 1H), 5.19 - 5.11 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Гц, 3H).
290	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-N-{1-[2-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		529.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.67 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.63 (dd, J=5.8, 3.7 Гц, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.35 (br s, 1H), 5.40 (quin, J=7.1 Гц, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Гц, 3H).
291	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-N-{1-[2-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		529.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.66 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 4H), 5.39 (br t, J=7.0 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.45 (br d, J=6.7 Гц, 3H).
292	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамид		529.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.69 (d, J=7.9 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 4H), 7.21 (d, J=7.9 Гц, 1H), 5.19 - 5.11 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Гц, 3H).
293	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		517.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.89 (br. s., 1H), 9.02 (br. s., 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (dd, J=17.1, 9.2 Гц, 2H), 7.40 (d, J=9.2 Гц, 1H), 4.59 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
294	N-[[2-(циклобутилметокси)-3,5-дифторфенил]метил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		551.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (br. s., 1H), 8.84 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.41 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.17 (t, J=8.7 Гц, 1H), 6.93 (d, J=8.9 Гц, 1H), 4.54 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (d, J=6.7 Гц, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 4H).
295	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-N-{[2-(трифторметокси)фенил](дейтеро)-метил]пиридин-3-карбоксамид		517.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 5H), 4.06 (s, 3H), 2.58 - 2.54 (m, 3H), 2.10 (s, 3H).
296	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид		517.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.97 (t, J=5.8 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.76 (d, J=6.3 Гц, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 4.60 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

297	N-{{5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил}метил}-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамида		519.1	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (br. s., 1H), 8.86 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.42 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.08 (t, J=9.3 Гц, 1H), 6.88 (br. s., 1H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 4.50 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.16 (br. s., 2H), 2.55 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.15 (br. s., 1H), 0.52 (d, J=6.5 Гц, 2H), 0.26 (d, J=4.3 Гц, 2H).
298	N-{{2-(циклопропилметокси)-4,6-дифторфенил}метил}-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамида		537.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.97 - 10.90 (m, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 2H), 8.32 - 8.17 (m, 2H), 8.09 - 7.98 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 6.91 - 6.73 (m, 2H), 4.60 - 4.41 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.35 - 1.18 (m, 1H), 0.65 - 0.51 (m, 2H), 0.43 - 0.27 (m, 2H)
299	N-{{2-(циклопропилметокси)-3-фторфенил}метил}-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамида		519.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.43 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.22 - 7.04 (m, 3H), 4.60 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.91 (br d, J=7.2 Гц, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.26 (br s, 1H), 0.56 (br d, J=7.8 Гц, 2H), 0.30 (br d, J=4.2 Гц, 2H)
300	N-{{2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил}метил}-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамида		537.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.84 (t, J=6.5 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.42 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.18 (br t, J=8.5 Гц, 1H), 6.95 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 4.59 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.24 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 0.56 (br d, J=7.6 Гц, 2H), 0.29 (br d, J=4.6 Гц, 2H)
301	N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамида		508.9	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 6H), 4.69 (br s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 2H)
302	N-{{2-(1-циклопентилэтоксифенил)метил}-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамида		543.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.59 - 8.50 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.41 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.99 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 6.86 (br t, J=7.0 Гц, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 3H), 1.78 (br s, 1H), 1.69 (br s, 1H), 1.57 (br s, 2H), 1.50 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 1.40 (br s, 1H), 1.31 (br s, 1H), 1.23 (br d, J=5.8 Гц, 4H)
303	N-{{2-(1-циклопентилэтоксифенил)метил}-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамида		543.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.54 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.27 (d, J=8.9 Гц, 2H), 8.03 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.42 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.00 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 6.87 (t, J=7.3 Гц, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.37 (br t, J=6.1 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (br s, 1H), 1.70 (br s, 1H), 1.58 (br s, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.42 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 1.31 (br d, J=12.2 Гц, 1H), 1.24 (br d, J=5.8 Гц, 4H)
304	5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-N-{{2-[3-(трифторметокси)фенил]этил}-пиридин-3-карбоксамида		529.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.44 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.39 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.31 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.19 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 2.91 (br t, J=6.7 Гц, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)
305	5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-N-{{3-(трифторметил)фенил}метил}-пиридин-3-карбоксамида			¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.96 (t, J=6.1 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 3H), 7.44 (d, J=9.3 Гц, 1H), 4.61 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.14 - 2.10 (m, 3H).
306	5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-N-{{2-(оксолан-3-илокси)фенил}метил}-пиридин-3-карбоксамида		517.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.58 (t, J=6.2 Гц, 1H), 8.27 (d, J=13.1 Гц, 2H), 8.05 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.43 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.99 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 6.93 (br t, J=7.5 Гц, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.48 (br s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.95 (dd, J=9.9, 4.4 Гц, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.06 - 2.00 (m, 1H)
307	5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-N-{{2-(оксолан-3-илокси)фенил}метил}-пиридин-3-карбоксамида		517.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.59 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.28 (d, J=13.1 Гц, 2H), 8.05 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.43 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.99 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 6.93 (t, J=7.3 Гц, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.48 (br s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.95 (dd, J=9.9, 4.4 Гц, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.25 (br dd, J=13.4, 6.1 Гц, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 1H)
308	N-{{2-(циклопентилметокси)-4,6-дифторфенил}метил}-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамида		565.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 3H), 8.04 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 6.85 - 6.70 (m, 2H), 4.50 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.78 (br d, J=6.4 Гц, 2H), 1.63 - 1.47 (m, 4H), 1.35 (dt, J=12.7, 6.6 Гц, 2H)

Пример 320. 2-((6-(5-((2-Фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-2,6-диметилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)амино)-2-оксоэтил дигидрофосфат, динатриевая соль, 0,5 диэтиловый эфир.



320A: дибензил (2-((6-(5-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-2,6-диметилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)фосфат: к раствору N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-5-(2-(2-гидроксиацетида)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2,6-диметилникотинамида (75 мг, 0,141 ммоль) и дибензил диизопропилфосфорида (0,097 мл, 0,296 ммоль) в DMF (1,5 мл) и охлажденному до 0°C, добавляли 1Н-тетразол (20,72 мг, 0,296 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1,5 ч при 0°C. Добавляли пероксид водорода, 30%-ный водный раствор (0,144 мл, 1,409 ммоль), и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (85 мл) и 5%-ным раствором бифосфата натрия (30 мл). Органические вещества последовательно промывали 10%-ным раствором хлорида лития (2 раза), 1N HCl, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали. Получали дибензил (2-((6-(5-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-2,6-диметилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)фосфат (78 мг, 0,096 ммоль, выход 68,5%).

MS ESI (m/z) 793.6 (M+H).

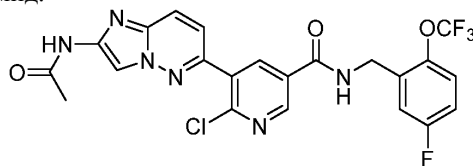
320: смесь дибензил (2-((6-(5-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-2,6-диметилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)фосфата (79 мг, 0,100 ммоль) и катализатора Перлмана (20,99 мг, 0,030 ммоль) в этаноле (2 мл) дегазировали в вакууме и затем заполняли атмосферой водорода. Смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением баллона H₂. Через 3 ч смесь повторно дегазировали и перемешивали в течение ночи под давлением баллона H₂. Смесь фильтровали через целит, промывая водой. Неочищенный продукт выделяли, и растирание с органическими растворителями не улучшило чистоту. К неочищенному продукту добавляли воду и тщательно фильтровали через 0,45 мкм фильтр. Полученный прозрачный раствор лиофилизировали с получением 2-((6-(5-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-2,6-диметилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)амино)-2-оксоэтила дигидрофосфата, динатриевой соли, 0,5-диэтиловый эфир (67 мг, 0,091 ммоль, выход 91%).

MS ESI (m/z) 613.3 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8.34 - 8.24 (m, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.73 (m, 1H), 7.35 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.40 (d, J=6.8 Гц, 2H), 3.94 - 3.76 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 6H), 1.16 - 0.93 (m, 2H) (протоны при 3.85 ppm и 1.04 ppm взяты из сольвата диэтилового эфира, протоны фосфата -ОН и амида -NH удалены).

Соединение по примеру 320 представляет собой пролекарство из примера 38. Полезность пролекарства обусловлена активностью его метаболита, пример 38.

Пример 321. 6-Хлор-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-N-{[5-фтор-2-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид.

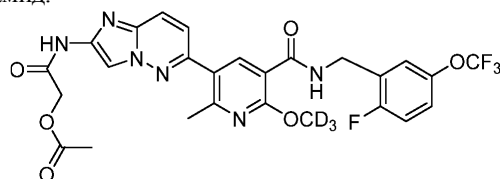


Соединение 321 получали так же, как в примере 14.

MS ESI m/z 523.2 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.51 - 9.38 (m, 1H), 9.02 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.55 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.57 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 1H), 4.59 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.14 (s, 3H).

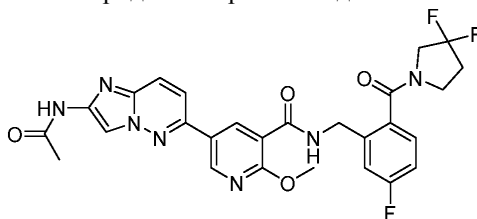
Пример 322. 6-Хлор-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-N-{[5-фтор-2-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид.



Соединение 322 получали так же, как в примере 15. MS ESI m/z 594.3 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.93 (br t, $J=6.0$ Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (br d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.46 (br d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 4.75 (s, 2H), 4.58 (br d, $J=5.7$ Гц, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 3H), 2.14 (s, 3H).

Пример 323. N-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид.



323A: смесь 2-бром-5-фторбензонитрила (750 мг, 3,75 ммоль), 3,3-дифторпирролидина, HCl (673 мг, 4,69 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (21,05 мг, 0,094 ммоль), бис(2-дифенилфосфинофенил)эфира, [DPEPhos] (202 мг, 0,375 ммоль) и моногидрата гидроксида цезия (7241 мг, 43,1 ммоль) в толуоле (10 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 мин. Затем добавляли хлороформ (0,907 мл, 11,25 ммоль) и сосуд плотно закрывали и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через целит. Концентрированный фильтрат очищали на 40 г колонке ISCO, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах с получением 2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-фторбензонитрила (422 мг, 1,664 ммоль, выход 43,8%) в виде желтого масла, которое превращалось в кристаллическое твердое вещество при осаждении.

MS ESI m/z 255.0 (M+H).

323B: смесь 2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-фторбензонитрила (322 мг, 1,267 ммоль) и никеля Ренея (54,3 мг, 0,633 ммоль) в EtOH (2 мл) дегазировали в вакууме и затем перемешивали под давлением баллона водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали в колбу, содержащую 2,5 мл [10 mM] 4N HCl в диоксане, затем перемешивали в течение 10 мин. Смесь концентрировали с получением (2-(аминометил)-4-фторфенил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанона, HCl (300 мг, 1,046 ммоль, выход 83%), который использовали как есть на следующей стадии.

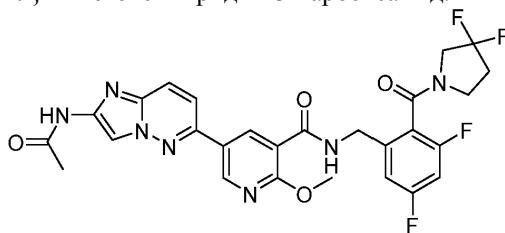
MS ESI m/z 259.0 (M+H).

323: (2-(аминометил)-4-фторфенил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанон связывали, как описано в примере 14, с получением N-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (14,9 мг, 0,263 ммоль, выход 57%).

MS ESI m/z 568.1 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.77 (br s, 1H), 8.95 (br d, $J=2.3$ Гц, 1H), 8.89 (br s, 1H), 8.73 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (br d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.79 (br d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.30 (br d, $J=9.8$ Гц, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 1H), 4.53 (br d, $J=5.1$ Гц, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.03 - 3.57 (m, 3H), 2.50 - 2.32 (m, 3H), 2.12 (s, 3H).

Пример 324. N-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-3,5-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид.

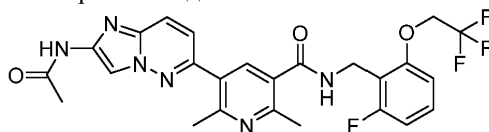


Соединение 324 получали так же, как в примере 323.

MS ESI m/z 586.3 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.76 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.91 (dt, $J=11.1, 5.8$ Гц, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (br d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.79 (br d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 4.70 - 4.33 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.06 - 3.38 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

Пример 325. 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид.

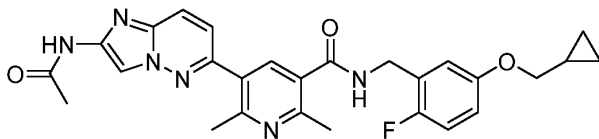


Соединение 325 получали так же, как в примере 14.

MS ESI m/z 531.2 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.66 (br t, $J=4.5$ Гц, 1H), 8.36 - 8.19 (m, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 2H), 6.99 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.92 (t, $J=8.4$ Гц, 1H), 4.78 (q, $J=8.6$ Гц, 2H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 6H), 2.11 (s, 3H).

Пример 326. N-{[5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид.

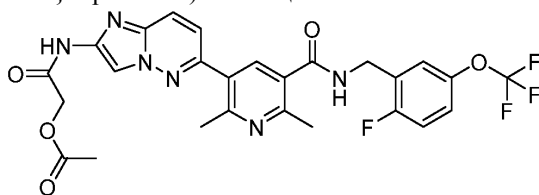


Соединение 326 получали так же, как в примере 14.

MS ESI m/z 503.0 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.79 (br s, 1H), 8.90 (br t, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 1H), 4.48 (br d, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.77 (d, $J=6.8$ Гц, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.22-1.12 (m, 1H), 0.59 - 0.45 (m, 2H), 0.31 - 0.22 (m, 2H).

Пример 327. ({6-[5-({2-Фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}карбамоил)-2,6-диметилпиридин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил}карбамоил)метилацетат.

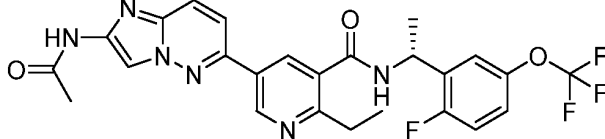


Соединение 327 получали так же, как в примере 15.

MS ESI m/z 575.2 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.00 (br t, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 4.53 (d, $J=5.7$ Гц, 2H), 2.59 - 2.55 (m, 6H), 2.13 (s, 3H).

Пример 328. 5-{2-Ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-этил-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]пиридин-3-карбоксамид.

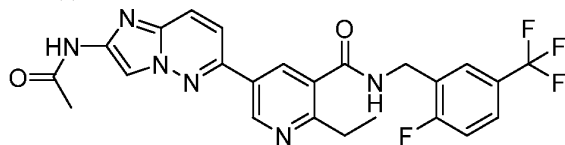


Соединение 328 получали так же, как в примере 14.

MS ESI m/z 531.2 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.81 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.11 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.33 (br d, $J=13.5$ Гц, 2H), 8.10 (br d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.86 (br d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.36 (br d, $J=9.1$ Гц, 2H), 5.53 - 5.33 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 3H), 1.60 - 1.42 (m, 3H), 1.24-1.14 (m, 3H).

Пример 329. 5-{2-Ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-этил-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид.

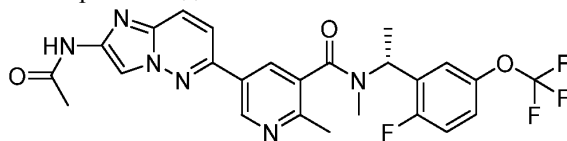


Соединение 329 получали так же, как в примере 14.

MS ESI m/z 501.2 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.35 - 9.25 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.44 - 8.25 (m, 2H), 8.11 (br d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.49 (br t, $J=9.1$ Гц, 1H), 4.61 (br d, $J=5.6$ Гц, 2H), 2.89 (q, $J=7.6$ Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.26-1.14 (m, 3H).

Пример 330. 5-{2-Ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-N,2-диметилпиридин-3-карбоксамид.



Соединение 330 получали так же, как в примере 14.

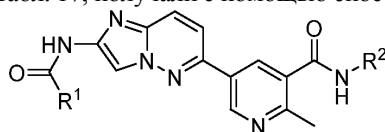
MS ESI m/z 531.1 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.79 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.29 - 8.16 (m, 1H),

8.06 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 2H), 6.19 - 5.84 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.63 (br d, J=6.0 Hz, 3H).

Таблица 17

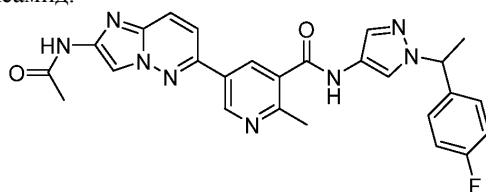
Соединения, представленные в табл. 17, получали с помощью способов, описанных в примерах 14 и 15.



Пр	Название	R ¹	R ²	Набл. MS ионы	ЯМР
331	N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]-2-метил-5-(2-{2-[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]ацетамидо}имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-карбоксамид			552.2	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.57 (br s, 1H), 9.23 (br d, J=7.4 Гц, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.37 (br d, J=7.2 Гц, 2H), 8.14 (d, J=9.6 Гц, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.74 (br d, J=3.3 Гц, 1H), 7.48 (br t, J=9.4 Гц, 1H), 5.42 (br t, J=7.3 Гц, 1H), 3.26 (br s, 2H), 2.97 (br d, J=10.7 Гц, 2H), 2.51 (br s, 3H), 2.35 - 2.14 (m, 3H), 1.79 (br d, J=11.6 Гц, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.51 (br d, J=6.9 Гц, 3H).
332	N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]-2-метил-5-{2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамидо]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид			599.2	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.18 (d, J=2.3 Гц, 1H), 9.13 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.12 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.47 (t, J=9.3 Гц, 1H), 5.45 (t, J=7.3 Гц, 1H), 3.43 (br s, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 7H), 1.53 (d, J=7.1 Гц, 3H).
333	N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]-2-метил-5-{2-[2-(пирролидин-1-ил)ацетамидо]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид			570.1	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.23 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 9.19 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 2H), 8.14 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.74 (br d, J=3.3 Гц, 1H), 7.48 (t, J=9.1 Гц, 1H), 5.42 (br d, J=7.2 Гц, 1H), 3.39 (br s, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.75 (br s, 4H), 1.51 (d, J=7.2 Гц, 3H).
334	5-{2-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)ацетамидо]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид			636.1	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.19 (br s, 2H), 8.37 (br d, J=13.2 Гц, 2H), 8.26 - 8.03 (m, 1H), 7.98 - 7.77 (m, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 5.38 (br t, J=7.3 Гц, 1H), 2.69 (br s, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.13 - 1.91 (m, 4H), 1.49 (br d, J=6.9 Гц, 3H).
335	5-{2-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)ацетамидо]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид			608.4	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.14 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.90 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 5.38 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 3.79 (br t, J=12.4 Гц, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.52 (br s, 3H), 1.48 (br d, J=7.2 Гц, 3H).
336	N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метил-5-{2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамидо]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид			615.4	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.59 - 10.27 (m, 1H), 9.20 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 9.17 (br s, 1H), 8.35 (br d, J=11.3 Гц, 2H), 8.12 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 7.90 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 5.51 - 5.22 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.54 (br s, 4H), 2.43 - 2.28 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.48 (br d, J=7.2 Гц, 3H).

337	N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метил-5-{2-[2-(морфолин-4-ил)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид			602.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.35 - 9.01 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.13 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.90 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.48 (br d, J=3.3 Гц, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (br s, 4H), 1.48 (d, J=7.2 Гц, 3H).
338	5-{2-[2-(диметиламино)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид			560.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.24 - 9.15 (m, 2H), 8.39 - 8.33 (m, 2H), 8.13 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.91 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 5.38 (quin, J=7.0 Гц, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.49 (br d, J=7.0 Гц, 4H).
339	N-((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-5-(2-((S)-2-гидроксипропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридин-6-ил)-2-метилникотинамид			547.5	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.23 - 9.18 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.93 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.50 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 5.68 (br d, J=5.2 Гц, 1H), 5.38 (quin, J=7.1 Гц, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.49 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.33 (d, J=6.7 Гц, 3H).
340	N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метил-5-{2-[2-(метиламино)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид			546.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.24 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 9.20 - 9.14 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 - 8.31 (m, 1H), 8.12 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.89 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 5.36 (br t, J=7.0 Гц, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.48 (br d, J=6.7 Гц, 3H), 1 exchangeable proton not observed.
341	5-[2-(2-аминоацетидами]имидазо[1,2-b]пиридин-6-ил]-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид			532.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.17 (s, 1H), 9.14 - 9.01 (m, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.90 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 5.40 (quin, J=7.1 Гц, 1H), 3.76 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.54 (br s, 2H), 1.51 (d, J=7.1 Гц, 3H).
342	{[6-(5-{[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-карбамоил}-6-метилпиридин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридин-2-ил]карбамоил} метилацетат			575.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.18 (s, 1H), 9.29 - 9.11 (m, 2H), 8.35 (br d, J=3.1 Гц, 2H), 8.16 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.92 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 5.38 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.50 (d, J=7.0 Гц, 3H).
343	N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид			598.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.64 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.63 - 8.52 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.87 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.38 (s, 4H), 5.47 (d, J=4.7 Гц, 1H), 4.67 (br d, J=5.0 Гц, 1H), 3.33 (s, 4H), 2.68 (br s, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.01 (ddd, J=18.8, 13.6, 5.2 Гц, 4H), 1.91 - 1.80 (m, 2H).
344	N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид			570.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.56 (br t, J=5.2 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.88 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.43 (d, J=4.1 Гц, 1H), 4.88 - 4.50 (m, 1H), 3.78 (br t, J=12.5 Гц, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.87 (q, J=6.9 Гц, 2H).
345	N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метил-5-{2-[2-(морфолин-4-ил)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид			564.0	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.74 - 10.16 (m, 1H), 9.12 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.45 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 5.35 (br s, 1H), 4.68 (br t, J=6.3 Гц, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.55 (br d, J=4.7 Гц, 4H), 1.95 - 1.81 (m, 4H).
346	N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метил-5-{2-[2-(морфолин-4-ил)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид			564.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.74 - 10.16 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.45 (br t, J=5.4 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.85 (d, J=10.0 Гц, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 4H), 5.34 (br s, 1H), 4.69 (br t, J=6.1 Гц, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.56 (br d, J=4.4 Гц, 4H), 1.95 - 1.83 (m, 3H).
347	N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-[2-(диметиламино)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид			522.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.16 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.58 (br t, J=5.2 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J=1.8 Гц, 1H), 8.13 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.40 (s, 5H), 4.69 (br t, J=6.4 Гц, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.20 - 3.17 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.93 - 1.85 (m, 3H).

Пример 348. 5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридин-6-ил}-N-{1-[1-(4-фторфенил)-этил]-1H-пиразол-4-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид.



348A: к раствору 4-нитро-1H-пиразола (500 мг, 4,42 ммоль) в DMF (10 мл) по каплям добавляли 1,0M NaHMDS/THF (4,86 мл, 4,86 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин очень медленно добавляли 1-(1-бромэтил)-4-фторбензол (1077 мг,

5,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли EtOAc и органические слои промывали водой. Органические вещества собирали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (24 г, гексаны-50% EtOAc) с получением 1-(1-(4-фторфенил)этил)-4-нитро-1H-пиразола (980 мг, 4,17 ммоль, выход 94%).

^1H ЯМР (499 МГц, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 5.53 (q, $J=7.1$ Гц, 1H), 1.95 (d, $J=7.0$ Гц, 3H).

348В: к 10% Pd-C (250 мг, 0,235 ммоль) добавляли раствор 1-(1-(4-фторфенил)-этил)-4-нитро-1H-пиразола (980 мг, 4,17 ммоль) в MeOH (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали под давлением баллона водорода при комнатной температуре в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением 1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-пиразол-4-амин (800 мг, 3,90 ммоль, выход 94%).

MS ESI m/z 206.1 (M+H).

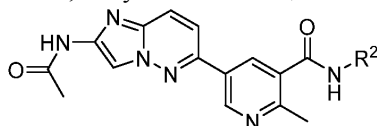
348: 1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-пиразол-4-амин (24,5 мг, 0,119 ммоль) связывали с 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновой кислотой (31,0 мг, 0,100 ммоль), как описано в примере 14, с получением 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(1-(1-(4-фторфенил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метилникотинамида (35,2 мг, 0,070 ммоль, выход 70%).

MS ESI m/z 499.1 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.89 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.18 (br t, $J=8.7$ Гц, 2H), 5.65 (q, $J=6.7$ Гц, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.80 (br d, $J=7.0$ Гц, 3H).

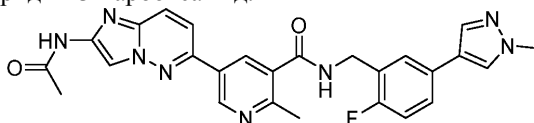
Таблица 18

Соединения, представленные в табл. 18, получали с помощью способов, описанных в примерах 348.



Пр	Название	R ²	Набл. MS ионы	ЯМР
349	N-{1-[(4-хлорфенил)метил]-1H-имидазол-4-ил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		501.1	^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.21 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.17 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.46 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=8.4, 5.6$ Гц, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
350	5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{1-[(4-фторфенил)метил]-1H-имидазол-4-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		485.0	^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.21 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.17 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.46 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=8.4, 5.6$ Гц, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
351	N-(1-бензил-1H-имидазол-4-ил)-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид		467.2	^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.16 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (br d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.90 (br d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Пример 352: 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил] метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид.



352А: к смеси (2-бром-5-фторфенил)метанамина (1,00 г, 4,90 ммоль) в THF (17 мл) добавляли N-(бензилоксикарбонил)оксисукцинимид (1,832 г, 7,35 ммоль) и TEA (1,708 мл, 12,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между 90 мл EtOAc и 20 мл воды. Слой EtOAc промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на 24 г колонке ISCO, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах с получением бензил (2-бром-5-фторбензил)карбамата (1,33 г, 3,74 ммоль, выход 76%) в виде бесцветного масла, которое превращалось в кристаллическое белое твердое вещество при откачивании. Материал использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

352В: смесь 5-бром-2-фторбензонитрила (370 мг, 1,850 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (577 мг, 2,77 ммоль) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (76 мг, 0,092 ммоль) в 1,4-диоксане (7,5 мл) дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли 2М водный трикалия фосфат (2,77 мл, 5,55 ммоль). Сосуд герметично закрывали и раствор перемешивали при 100°C в течение 20 мин. Неочищенную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с использованием 12 г колонки ISCO, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах с получением 2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрила (342 мг, 1,615 ммоль, выход 87%).

MS ESI m/z 202.0 (M+H).

352C: смесь 2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрила (342 мг, 1,700 ммоль) и никеля Ренея (72,8 мг, 0,850 ммоль) в EtOH (5 мл) дегазировали в вакууме и затем перемешивали под давлением баллона водорода в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через целит в колбу, содержащую 2,5 мл [10 mM] 4N HCl в диоксане. Этот раствор перемешивали в течение 10 мин, затем концентрировали с получением (2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)метанамина, HCl (425 мг, 1,583 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества. Продукт использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

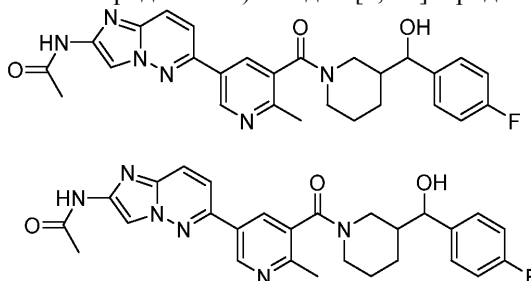
MS ESI m/z 206.1 (M+H).

352: 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновую кислоту (15 мг, 0,048 ммоль) связывали с (2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)метанамином (9,89 мг, 0,048 ммоль), как описано в примере 14, с получением 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил)-2-метилникотинамида (12,6 мг, 0,024 ммоль, выход 50%).

MS ESI m/z 499.2 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.92 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.10 (br t, $J=5.3$ Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (br d, $J=5.8$ Гц, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.21 (br t, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.56 (br d, $J=5.2$ Гц, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.55 - 2.52 (m, 3H), 2.11 (s, 3H).

Примеры 354 и 355. N-[6-(5-{3-[(4-фторфенил)(гидрокси)метил]пиперидин-1-карбонил}-6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамид и N-[6-(5-{3-[(4-фторфенил)(гидрокси)метил]пиперидин-1-карбонил}-6-метилпиридин-3-ил)-имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамид.



354A и 355A: в круглодонную колбу на 50 мл, высушенную в печи, вносили трет-бутил 3-формилпиперидин-1-карбоксилат (457 мг, 2,143 ммоль) в THF (4 мл) с получением бесцветного раствора. (4-Фторфенил)магния бромид (2,250 мл, 2,250 ммоль) добавляли по каплям при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Анализ LCMS показал два пика вероятных диастереомерных продуктов ($M + Na = 332,2$). Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Органический слой сушили и концентрировали до получения неочищенного продукта трет-бутил 3-((4-фторфенил)-(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (766 мг, чистота 86%) в виде бесцветного густого масла.

MS ESI m/z 332.2 (M+Na).

354B и 355B: в круглодонную колбу объемом 50 мл вносили трет-бутил 3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (254 мг, 0,706 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль). Полученный раствор желто-коричневого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Анализ LCMS показал, возможно, два диастереомера с желаемыми продуктами ($M + H = 210,0$). Летучие вещества отгоняли с получением 2,2,2-трифторацетата (4-фторфенил)(пиперидин-3-ил)метанола в виде рыжевато-коричневого масла, которое использовали на следующих стадиях связывания.

MS ESI m/z 210.0 (M+H).

354 и 355: смесь 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновой кислоты (31,1 мг, 0,1 ммоль) и ВОР (66,3 мг, 0,150 ммоль), 2,2,2-трифторацетата (4-фторфенил)(пиперидин-3-ил)метанола (35,6 мг, 0,110 ммоль) и основания Хунига (0,087 мл, 0,500 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Анализ LC-MS показал два пика желаемого продукта ($M + H = 503,5$). Смесь разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 11% В, 11-51% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сочетанием УФ и MS сигнала. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Диастереомеры были предварительно заданы.

Получали два диастереомера: N-(6-(5-(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)-пиперидин-1-карбонил)-6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамид (10,5 мг, 0,020 ммоль, выход 20%) и N-(6-(5-(3-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)-пиперидин-1-карбонил)-6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамид (22,7 мг, 0,045 ммоль, выход 45%).

Диастереоизомер 1.

MS ESI m/z 503.1 (M+H).

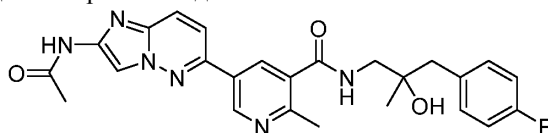
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11.03 - 10.87 (m, 1H), 9.24 - 8.97 (m, 1H), 8.45 - 8.31 (m, 1H), 8.29 - 8.00 (m, 2H), 7.93 - 7.72 (m, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 1H), 6.88 - 6.59 (m, 1H), 4.70 - 3.99 (m, 2H), 3.47 - 3.19 (m, 1H), 3.03 - 2.58 (m, 3H), 2.45 - 2.27 (m, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 3H), 1.86 - 1.16 (m, 4H).

Диастереомер 2.

MS ESI m/z 503.1 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.93 (br s, 1H), 9.13 (br d, $J=18.3$ Гц, 1H), 8.43 - 8.28 (m, 1H), 8.25 - 8.01 (m, 2H), 7.86 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.38 (br d, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.28 - 6.72 (m, 3H), 4.94 - 4.11 (m, 2H), 3.48 - 2.58 (m, 4H), 2.44 (m, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 3H), 1.85 - 1.09 (m, 4H).

Примеры 356. 5-{2-Ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-*N*-[3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид.



356А: в круглодонную колбу объемом 50 мл вносили трет-бутил (2-оксопропил)карбамат (0,173 г, 1 ммоль) в THF (1,5 мл) с получением бесцветного раствора. По каплям добавляли (4-фторбензил)хлорид магния (4,00 мл, 1000 ммоль). Полученную прозрачную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 120 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl и смесь разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии снятия защиты.

356В: в круглодонную колбу объемом 50 мл вносили трет-бутил (3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)карбамат (0,283 г, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) с получением бесцветной суспензии. Добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль). Полученный раствор желто-коричневого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Летучие вещества отгоняли с получением желаемого продукта в виде рыжеватого-коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

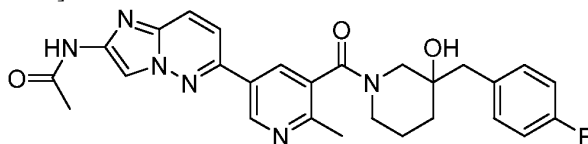
MS ESI m/z 166.0 (M+H).

356. смесь 5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновой кислоты (31,1 мг, 0,1 ммоль) и ВОР (66,3 мг, 0,150 ммоль), 2,2,2-трифторацетата 1-амино-3-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола (32,7 мг, 0,110 ммоль) и основания Хунига (0,087 мл, 0,500 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч (10:00 утра). Смесь разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм $\times$ 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 11% В, 11-51% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сочетанием УФ и МС сигнала. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Получали 5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-*N*-[3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид (9,4 мг, 0,020 ммоль, выход 20%).

MS ESI m/z 477.2 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 2H), 8.11 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.30 (d, $J=7.9$ Гц, 2H), 7.09 (t, $J=8.8$ Гц, 2H), 2.73 (t, $J=11.4$ Гц, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).

Примеры 357. *M*-[6-(5-{3-[(4-фторфенил)метил]-3-гидрокси-2-метилпропил-1-карбонил}-6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил]ацетамид.



357А. в круглодонную колбу объемом 50 мл, высушенную в печи, добавляли трет-бутил 3-оксопиперидин-1-карбоксилат (227 мг, 1,139 ммоль) в THF (2 мл) с получением бесцветного раствора. (4-Фторбензил)магния хлорид (4,78 мл, 1,196 ммоль) добавляли по каплям при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Органический слой сушили и концентрировали с получением трет-бутил 3-(4-фторбензил)-3-гидрокси-2-метилпропил-1-карбоксилата (317 мг, выход 90% неочищенный продукт) в виде бесцветного густого масла.

357В: в круглодонную колбу объемом 50 мл вносили трет-бутил 3-(4-фторбензил)-3-гидрокси-2-метилпропил-1-карбоксилат (317 мг, 1,025 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль). Полученный раствор желто-коричневого цвета перемешивали

при комнатной температуре в течение 60 мин. Летучие вещества отгоняли с получением желаемого продукта (неочищенный продукт, 375 мг) в виде темного масла, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

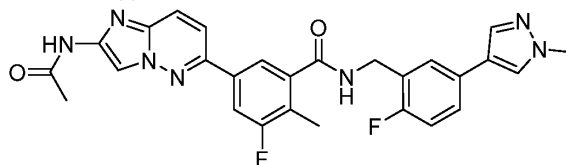
MS ESI m/z 210.0 (M+H).

357: смесь 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиновой кислоты (31,1 мг, 0,1 ммоль) и ВОР (66,3 мг, 0,150 ммоль), 2,2,2-трифторацетата 3-(4-фторбензил)-пиперидин-3-ола (35,6 мг, 0,110 ммоль) и основания Хунига (0,087 мл, 0,500 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч (10:00 утра). Анализ LC-MS показал два пика желаемого продукта (M+H=503,1). Смесь разбавляли MeOH и фильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 40% В, 40-80% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали УФ-сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Получали N-(6-(5-(3-(4-фторбензил)-3-гидроксипиперидин-1-карбонил)-6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)ацетамид (14,0 мг, 0,026 ммоль, выход 26%).

MS ESI m/z 503.1 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11.05- 10.82 (m, 1H), 9.28 - 8.93 (m, 1H), 8.41 -8.28 (m, 1H), 8.27 - 8.03 (m, 2H), 7.93 - 7.63 (m, 1H), 7.33 (br t, $J=6.4$ Гц, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 2H), 7.00 - 6.61 (m, 1H), 4.87 - 4.32 (m, 1H), 3.24 - 2.40 (m, 6H), 2.12 (br s, 3H), 1.75 -1.32 (m, 4H), 2.15 (s, 3H).

Примеры 358. 5-(2-Ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-3-фтор-N-(2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)-2-метилбензамид.



358А: к раствору 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-амин (2,5 г, 14,83 ммоль) в DCM (50 мл) последовательно добавляли триэтиламин (2,274 мл, 16,31 ммоль), DMAP (0,181 г, 1,483 ммоль) и уксусный ангидрид (1,539 мл, 16,31 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли гексаны (15 мл) и суспензию фильтровали. В результате сушки осадка на фильтре получали N-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)ацетамид (2,95 г, 13,31 ммоль, выход 90%) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS ESI m/z 211.1 (M+H).

358В: смесь N-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)ацетамида (225 мг, 1,068 ммоль), 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (407 мг, 1,602 ммоль), аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (87 мг, 0,107 ммоль) и ацетата калия (315 мг, 3,20 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Получали (2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)бороновую кислоту (240 мг, 0,982 ммоль, выход 92%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 221.1 (M+H).

358С: к (2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)бороновой кислоте (240 мг, 0,982 ммоль) добавляли метил 5-бром-3-фтор-2-метилбензоат (240 мг, 0,971 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (31,7 мг, 0,049 ммоль), и затем дегазировали путем барботирования азота в течение 5 мин. Добавляли 2М K_3PO_4 (1,467 мл, 2,91 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин при 100°C. После охлаждения в течение 15 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах и затем 0-10% MeOH в DCM с получением метил 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-3-фтор-2-метилбензоата (313 мг, 0,869 ммоль, выход 89%).

MS ESI m/z 343.1 (M+H).

358D: к смеси метил 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-3-фтор-2-метилбензоата (313 мг, 0,914 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (46,0 мг, 1,097 ммоль) в 1,5 мл воды, и полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до получения твердого вещества с получением 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-3-фтор-2-метилбензойной кислоты, литиевой соли (310 мг, 0,832 ммоль, выход 91%) в виде твердого вещества бежевого цвета. Продукт использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 329.2 (M+H).

358Е: смесь 2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрила (342 мг, 1,700 ммоль) и никеля Ренея (72,8 мг, 0,850 ммоль) в EtOH (5 мл) дегазировали в вакууме и затем перемешивали под давлением баллона водорода в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через целит в колбу, со-

державшую 2,5 мл [10 mM] 4N HCl в 1,4-диоксане. После перемешивания в течение 10 мин смесь концентрировали с получением (2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)метанамина, HCl (425 мг, 1,583 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 206.1 (M+H).

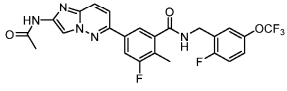
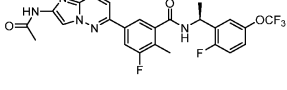
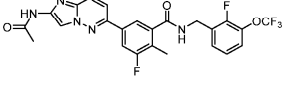
358: смесь 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-3-фтор-2-метилбензойной кислоты (15 мг, 0,046 ммоль) и BOP (30,3 мг, 0,069 ммоль), (2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)метанамина (9,38 мг, 0,046 ммоль) и основания Хунига (0,040 мл, 0,228 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли до 2 мл метанолом, затем фильтровали. Сырой продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 17% В, 17-57% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-3-фтор-N-(2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)-2-метилбензамида (10,8 мг, 0,021 ммоль, выход 46%).

MS ESI m/z 516.4 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.80 (br s, 1H), 8.95 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.2 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.83 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.20 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.57 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.57 - 2.55 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Таблица 19

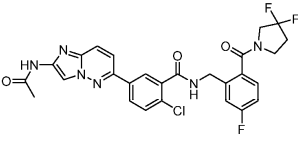
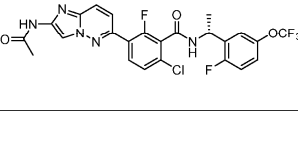
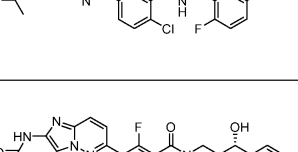
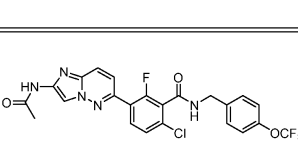
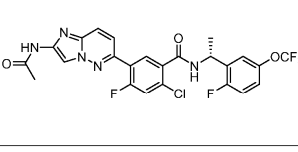
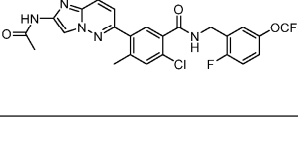
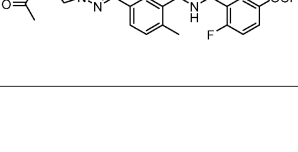
Соединения, представленные в табл. 19, получали с помощью способов, описанных в примерах 14, 15, 323 и 358.

Пр	Название	Структура	Набл . MS ионы	ЯМР
359	5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-3-фтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]метил}-2-метилбензамид		520.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 4.55 (br s, 2H), 2.26 (br s, 3H), 2.12 (br s, 3H).
360	5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-3-фтор-N-[(1S)-1-{2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил}этил]-2-метилбензамид		534.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.19 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.92 (br d, J=10.7 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 5.38 - 5.32 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.46 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
361	5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-3-фтор-N-{[2-фтор-3-(трифторметокси)-фенил]метил}-2-метилбензамид		520.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.82 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.49 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 7.33 (br t, J=8.1 Гц, 1H), 4.58 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 3H), 2.12 (s, 3H).

362	N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-[2-(диметиламино)-ацетидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-3-фтор-2-метилбензамид		539.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.42 - 8.33 (m, 2H), 8.07 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.90 (br d, J=10.9 Гц, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 5.45 - 5.11 (m, 1H), 4.70 (br d, J=4.5 Гц, 1H), 3.47 - 3.28 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 6H), 2.33 - 2.29 (m, 3H), 1.90 (q, J=6.9 Гц, 2H).
363	N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-3-фтор-2-метил-5-{2-[2-(метиламино)-ацетидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]бензамид		525.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.45 - 8.27 (m, 2H), 8.04 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.87 (br d, J=10.6 Гц, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 4H), 4.68 (br t, J=6.4 Гц, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.51 - 3.29 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 4H).
364	5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-3-фтор-2-метил-N-[(2-феноксифенил)метил]бензамид		510.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.98 - 10.68 (m, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.96 - 7.82 (m, 2H), 7.78 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.50 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.38 (br t, J=7.7 Гц, 2H), 7.31 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 7.20 (br t, J=7.5 Гц, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 7.01 (br d, J=8.0 Гц, 2H), 6.97 - 6.81 (m, 1H), 4.53 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
365	N-[[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-6-фторфенил]метил]-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-3-фтор-2-метилбензамид		569.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.80 (br s, 1H), 8.88 - 8.73 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.89 (br d, J=11.0 Гц, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 4.53 (br s, 2H), 3.95 (br t, J=13.3 Гц, 1H), 3.79 (br t, J=7.4 Гц, 1H), 3.73 (br t, J=12.8 Гц, 1H), 3.51 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 3H), 2.13 (s, 3H).
366	5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2,3-дифтор-N-[[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]метил]бензамид		524.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.03 - 10.67 (m, 1H), 9.40 - 9.20 (m, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.08 (br d, J=9.5 Гц, 2H), 7.93 - 7.74 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 4.57 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H).
367	5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2,3-дифтор-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]этил]бензамид		538.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.32 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.07 (d, J=9.5 Гц, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 5.35 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.47 (br d, J=6.7 Гц, 3H).
368	3-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2,4,5-трифтор-N-[[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]метил]бензамид		542.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.47 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 4.53 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.27 - 1.19 (m, 1H).
369	3-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2,4,5-трифтор-N-[[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил]бензамид		562.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.94 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 7.79 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 4.58 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H).

370	N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-3-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-5-фторбензамид		482.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.71 (br t, J=5.2 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.2 Гц, 1H), 8.02 (br d, J=9.8 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.71 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 4H), 4.68 - 4.64 (m, 1H), 3.36 (q, J=6.7 Гц, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (br d, J=7.0 Гц, 2H).
371	5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-3-фтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]метил}-2-метоксибензамид		536.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.05 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 3H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.44 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 7.38 (d, J=6.7 Гц, 2H), 4.57 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
372	3-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-5-фтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-4-метилбензамид		504.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.26 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 3H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 4.58 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
373	N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-3-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-5-фтор-4-метилбензамид		496.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.59 (br t, J=5.2 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (br d, J=10.4 Гц, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 6H), 4.62 (t, J=6.4 Гц, 1H), 3.32 (q, J=6.5 Гц, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.88 - 1.83 (m, 2H).
374	N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-3-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метоксибензамид		512.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.40 (br t, J=5.4 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.84 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.46 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.11 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.68 (br t, J=6.4 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.33 (br s, 1H), 2.67 (d, J=9.8 Гц, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.83 (q, J=6.8 Гц, 2H), 1.67 (s, 1H).
375	3-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-[(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]этил]-6-метоксибензамид		550.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.20 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.88 (t, J=8.9 Гц, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.9 Гц, 1H), 5.32 - 5.26 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.41 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
376	N-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-фторфенил]метил}-3-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метоксибензамид		585.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.78 (br s, 1H), 9.02 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.87 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.47 (br d, J=9.0 Гц, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.36 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.26 - 7.08 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 4H), 3.84 - 3.43 (m, 2H), 2.50 - 2.35 (m, 3H), 2.13 (s, 3H).
377	N-{[2-(циклопропилметокси)фенил]метил}-3-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метоксибензамид		504.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.52 (br s, 1H), 8.47 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.60 (t, J=8.9 Гц, 1H), 7.23 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.12 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 6.97 (br t, J=7.8 Гц, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.79 - 6.62 (m, 2H), 4.23 (br d, J=6.0 Гц, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 3H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 3H), 1.01 (br d, J=8.0 Гц, 1H), 0.38 - 0.27 (m, 2H), 0.12 (q, J=4.8 Гц, 2H).

378	3-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил](2,2,2-д ₃)этил]-6-метоксибензамид		553.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.20 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.87 (br t, J=8.9 Гц, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.14 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 5.26 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
379	3-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-дифтор-N-[(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]бензамид		538.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.49 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.49 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 4H), 5.33 (br t, J=7.0 Гц, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (br d, J=6.7 Гц, 3H).
380	3-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-дифтор-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил](2,2,2-д ₃)этил]бензамид		541.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.48 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.49 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 4H), 5.31 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 2.11 (s, 3H).
381	N-{[2-(4-дифторпиперидин-1-карбонил)-5-фторфенил]метил}-3-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-дифторбензамид		587.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.44 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.51 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 2.16 - 2.12 (m, 3H), 2.11 - 1.87 (m, 6H).
382	N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,4-диметилбензамид		492.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.04 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 4.65 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 1H), 3.35 - 3.14 (m, 2H), 2.37 (br d, J=11.0 Гц, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.92 - 1.77 (m, 2H).
383	N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,4-диметилбензамид		492.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.76 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (br t, J=5.1 Гц, 1H), 8.01 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 3.37 - 3.24 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.85 (q, J=6.8 Гц, 2H).
384	N-{[3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,4-диметилбензамид		534.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.76 (br s, 1H), 8.87 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.95 (br d, J=5.7 Гц, 1H), 7.75 (br d, J=4.5 Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.58 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 2.37 (d, J=6.7 Гц, 6H), 2.12 (s, 3H).
385	5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-(трифторметил)-бензамид		540.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.33 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.98 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.80 (br d, J=5.5 Гц, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.47 (t, J=9.0 Гц, 1H), 4.60 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H).
386	2-хлор-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетидаминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}бензамид		498.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.59 (br t, J=5.3 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 4H), 7.81 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.39 (s, 4H), 4.69 (br s, 1H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.86 (q, J=6.8 Гц, 2H).

387	2-хлор-N-([2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-фторфенил]метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}бензамид		571.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.79 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 8.07 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.81 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.36 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.20 (br t, J=8.3 Гц, 1H), 4.49 (br d, J=5.0 Гц, 2H), 3.95 (br t, J=13.2 Гц, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.69 (br s, 1H), 3.49 (br s, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).
388	6-хлор-3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]этил]бензамид		554	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.85 (br s, 1H), 9.37 (br d, J=7.5 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.92 (br t, J=8.3 Гц, 1H), 7.57 (br d, J=8.4 Гц, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 5.47 - 5.29 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.47 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
389	6-хлор-3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-([2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]метил)-бензамид		536	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.83 (br s, 1H), 9.25 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.3 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (t, J=8.3 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (br d, J=6.9 Гц, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 3H), 7.19 (t, J=9.2 Гц, 1H), 4.57 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 3H), 2.13 (s, 3H).
390	6-хлор-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фторбензамид		516	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.89 (br t, J=8.4 Гц, 1H), 7.62 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 5.66 - 5.33 (m, 1H), 4.67 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 3.47 - 3.27 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.82 (q, J=7.0 Гц, 2H).
391	6-хлор-3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-([4-(трифторметокси)-фенил]метил)бензамид		522	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.44 (br t, J=5.8 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.90 (t, J=8.3 Гц, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 4H), 7.36 (br d, J=8.0 Гц, 2H), 4.54 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H).
392	2-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-4-фтор-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]этил]бензамид		554.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.97 (br s, 1H), 9.25 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.12 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.92 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.79 (br d, J=10.7 Гц, 1H), 7.58 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 5.34 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.46 (br d, J=7.0 Гц, 3H).
393	2-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-([2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]метил)-4-метилбензамид		1071	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.77 (br s, 1H), 9.01 (br t, J=5.7 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 4.52 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
394	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-([2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]метил)-2-метилбензамид		502.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.07 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 3H), 7.79 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 4.54 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

395	(S)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)-бензил)-5-(2-(2-гидроксипропанамидо)-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилбензамид		532.1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.26 (br s, 1H), 9.07 (br t, J=5.7 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 3H), 7.84 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 4H), 5.67 (br s, 1H), 4.55 (br d, J=5.7 Гц, 2H), 4.28 (br s, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 3H), 1.33 (d, J=6.7 Гц, 3H)
396	(R)-5-(2-ацетидамонимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил)этил)-2-метилбензамид		516.1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.05 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 3H), 7.82 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 4H), 5.38 (quin, J=7.2 Гц, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Гц, 3H)
397	N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетидамонимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид		478.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.40 (br t, J=5.2 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.5 Гц, 1H), 8.00 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 6H), 4.70 - 4.66 (m, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (q, J=6.9 Гц, 2H).
398	N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетидамонимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид		478.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.75 (br s, 1H), 8.34 - 8.21 (m, 3H), 8.04 - 7.91 (m, 3H), 7.75 (dd, J=9.5, 1.6 Гц, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 5H), 4.69 (br t, J=6.0 Гц, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (q, J=6.8 Гц, 2H).
399	N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-{2-ацетидамонимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид		466.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.72 (br s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.37 - 8.17 (m, 1H), 8.11 - 7.95 (m, 4H), 7.85 - 7.67 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 5H), 5.29 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
400	5-{2-ацетидамонимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-2-метилбензамид		460.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.47 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.5 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.79 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.42 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.30 (br t, J=7.8 Гц, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 3H), 5.27 (d, J=5.2 Гц, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 2H), 3.96 - 3.92 (m, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
401	5-{2-ацетидамонимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)-циклопропил]метил}-2-метилбензамид		458.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.63 - 8.59 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.78 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.41 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 4H), 3.25 (dt, J=13.6, 6.6 Гц, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.33 (br s, 1H), 1.00 - 0.91 (m, 2H).
402	5-{2-ацетидамонимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]метил}-2-метилбензамид		498.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.76 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.4 Гц, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 6.99 (m, 1H), 4.59 (br d, J=3.8 Гц, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 3H), 2.48 - 2.32 (m, 3H), 2.13 (s, 3H).
403	5-{2-ацетидамонимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[5-фтор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]метил}-2-метилбензамид		498.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.77 (br s, 1H), 8.85 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 2H), 7.28 (dd, J=10.3, 2.4 Гц, 1H), 7.13 (t, J=8.4 Гц, 1H), 4.58 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 3H), 2.13 (s, 3H).

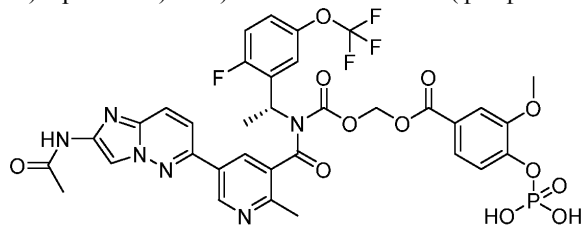
404	N-{{5-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-фторфенил}метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид		537.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.04 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 3H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.45 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.32 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 4.75 (br s, 2H), 4.56 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 4.54 - 4.35 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
405	N-{{2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-4-фторфенил}метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид		551.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.97 - 8.91 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 3H), 7.82 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.43 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 3.94 (br t, J=13.4 Гц, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.50 (br t, J=7.0 Гц, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 3H), 2.40 - 2.35 (m, 3H), 2.11 (s, 3H).
406	N-{{5-(3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)-2-фторфенил}метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид		543.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.89 (br s, 1H), 9.05 - 9.00 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 3H), 7.79 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.59 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.43 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.26 (br t, J=9.0 Гц, 1H), 4.54 (br d, J=4.6 Гц, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.27 - 3.06 (m, 2H), 2.38 (br s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.72 - 1.47 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).
407	N-{{3,5-дифтор-2-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил]фенил}метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид		549.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 3H), 7.82 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.44 (br t, J=6.6 Гц, 1H), 7.27 (br t, J=8.9 Гц, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.91 - 1.75 (m, 2H).
408	5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{{5-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)фенил}метил}-2-метилбензамид		529.5	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 3H), 7.83 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.44 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.17 (br t, J=7.3 Гц, 1H), 4.44 (br s, 2H), 3.80 - 3.48 (m, 1H), 3.18 (br s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.57 (br s, 5H), 1.45 (br s, 3H).
409	N-{{5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил}метил}-3-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метилбензамид		542.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.63 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 7.49 (br d, J=8.5 Гц, 2H), 7.27 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.18 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 4.53 (br d, J=4.9 Гц, 2H), 3.70 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.01 (br s, 2H), 0.92 (br d, J=5.2 Гц, 2H).
410	N-{{2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторфенил}метил}-3-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метилбензамид		542.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.1 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (br t, J=7.8 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.39 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.12 (br t, J=7.8 Гц, 1H), 4.55 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 3.76 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.09 (br s, 2H), 0.98 (br d, J=5.8 Гц, 2H).
411	N-{{2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-3,4-дифторфенил}метил}-3-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метилбензамид		587.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (br s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.46 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.26 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.33 (br s, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 3H), 2.31 - 2.27 (m, 3H), 2.09 (s, 3H).

412	3-{2-ацетиламидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](2,2,2-д ₃)этил]-6-метилбензамид		537.4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.26 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.76 (br t, J=7.9 Гц, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 5.34 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
413	3-{2-ацетиламидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-(2,2,2-д ₃)этил]-6-метилбензамид		521.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.33 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.86 (br d, J=5.8 Гц, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.29 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 5.39 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
414	N-[(3,5-дифтор-2-метоксифенил)метил]-3-{2-ацетиламидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метилбензамид		484.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.21 (t, J=5.9 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.77 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=9.4, 1.9 Гц, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.01 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 4.53 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
415	N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетиламидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-4-фтор-2-метилбензамид		496.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.73 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.54 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.32 (br d, J=11.8 Гц, 1H), 4.66 (br s, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.31 (br s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.85 (q, J=6.7 Гц, 2H).
416	N-[[5-(2,2-диметилпирролидин-1-карбонил)-2-фторфенил]метил]-5-{2-ацетиламидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-4-фтор-2-метилбензамид		561.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.82 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.54 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.45 (br d, J=5.8 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.22 (br t, J=9.0 Гц, 1H), 4.51 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.68 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 1.44 (br s, 6H).
417	5-{2-ацетиламидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил]-2-(д ₃)метокси-4-метилбензамид		535.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.83 (br t, J=6.0 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.34 (br d, J=8.9 Гц, 4H), 7.19 (s, 1H), 4.56 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
418	5-{2-ацетиламидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил]-2-метоксибензамид		518	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.72 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 7.99 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.72 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.33 (br d, J=8.9 Гц, 3H), 4.59 (br d, J=5.9 Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
419	N-[[2-(2,2-диметилпирролидин-1-карбонил)-5-фторфенил]метил]-5-{2-ацетиламидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-4-фтор-2-метоксибензамид		577.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 2H), 8.01 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.49 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 6.91 (m, 3H), 4.43 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.16 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.78 (br d, J=6.4 Гц, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.49 (s, 6H).

420	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-4-фтор-N-[(2-фтор-6-метоксифенил)метил]-2-метоксибензамид		482.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.77 (br s, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.02 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.50 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 2H), 4.59 (d, J=5.5 Гц, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
421	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]метил}-2-метокси-4-метилбензамид		532.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 4.55 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
422	N-(2-фтор-5-(трифторметокси)-бензил)-5-(2-(2-гидроксиацетидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метокси-4-метилбензамид		548.1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.82 (t, J=6.0 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 5.55 (t, J=6.1 Гц, 1H), 4.56 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).
423	3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,4-дифтор-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-этил]бензамид		522.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.16 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 5.40 (br t, J=7.0 Гц, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.1 Гц, 3H).
424	3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]метил}бензамид		506.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.92 (br t, J=7.2 Гц, 1H), 7.74 (br t, J=6.6 Гц, 1H), 7.54 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 4H), 4.55 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H).
425	3-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(5-(2,2-диметилазетидин-1-карбонил)-2-фторбензил)-2-фторбензамид		503	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.08 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 3H), 7.89 (br d, J=5.5 Гц, 1H), 7.81 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 5.40 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 3H), 2.11 (s, 3H).
426	5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил](d ₂)метил}-2-метилбензамид		504	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 - 7.97 (m, 3H), 7.80 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 2.11 (s, 3H).
427	3-{2-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)ацетидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-фтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]метил}бензамид		625	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.45 - 10.91 (m, 1H), 9.14 (br t, J=5.4 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (br d, J=9.4 Гц, 1H), 7.91 (br t, J=6.7 Гц, 1H), 7.74 (br t, J=6.6 Гц, 1H), 7.56 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 7.46 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 4.54 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 3.77 (br s, 2H), 3.04 (br s, 4H), 2.17 (br s, 4H).

428	N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-3-(2-{2-[4-(трифторметил)-пиперидин-1-ил]ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)бензамид		633.3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.73 - 10.47 (m, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (br d, J=9.6 Гц, 1H), 7.88 (br t, J=7.4 Гц, 1H), 7.70 (br t, J=6.6 Гц, 1H), 7.55 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 7.43 (br t, J=7.6 Гц, 1H), 7.38 (s, 4H), 5.42 (br d, J=3.6 Гц, 1H), 4.66 (br d, J=3.6 Гц, 1H), 3.26 (br s, 3H), 2.97 (br d, J=10.7 Гц, 2H), 2.34 - 2.15 (m, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 4H), 1.63 - 1.48 (m, 2H).
429	3-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-[(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил](2,2,2-d ₃)этил]-4-метилбензамид		537.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.94 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.60 (br t, J=7.3 Гц, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 5.32 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
430	3-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-[[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил](d ₂)метил]-бензамид		508.1	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.93 (br t, J=7.6 Гц, 1H), 7.76 (br t, J=6.4 Гц, 1H), 7.55 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 4H), 2.13 (s, 3H).
431	4-хлор-3-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]метил}бензамид		522.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.80 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (br dd, J=18.8, 8.9 Гц, 2H), 7.76 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 4.55 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H).
432	3-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-4-фтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]метил}бензамид		506.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.80 (br s, 1H), 9.22 - 9.09 (m, 1H), 8.39 - 8.29 (m, 2H), 8.06 (br d, J=9.2 Гц, 2H), 7.56 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.51 (t, J=8.9 Гц, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 4.56 (br d, J=5.6 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H).
433	3-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)-фенил]метил}-4-метилбензамид		502.2	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.17 (br t, J=5.6 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 7.49 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.39 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 4.52 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Пример 434. (R)-(((5-(2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиноил)(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)окси)метил 3-метокси-4-(фосфонокси)бензоат.



434A: к смеси метилванилата (250 мг, 1,372 ммоль) в DCM (2745 мкл) добавляли дибензил N,N-диизопропилфосфорамидит (677 мкл, 2,058 ммоль), а затем тетразол (0,45M в ацетонитриле) (4574 мкл, 2,058 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ TLC показал расходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли пероксид водорода (35% в воде) (1180 мкл, 13,72 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Анализ TLC показал полное расходование продукта стадии 1. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка флэш-хроматографией (диоксид кремния, 24 г, 0-75% EtOAc/гексаны) обеспечила получение метил 4-((бис(бензилокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензоата (594 мг, 1,334 ммоль, выход 98%).

MS ESI m/z 443.1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 10H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 5.22 - 5.20 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 - 3.85 (m, 3H).

434B: к смеси метил 4-((бис(бензилокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензоата (594 мг, 1,334 ммоль) в THF (8951 мкл) и воде (4476 мкл) при 0°C добавляли LiOH (64,3 мг, 2,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли EtOAc и подкисляли путем добавления водной 1N HCl. Слои разделяли и органический слой промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, 0-100% EtOAc/гексаны) обеспечила получение 4-((бис(бензилокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензойной кислоты (287,1 мг, 0,670 ммоль, выход 50%).

MS ESI m/z 429.1 (M+H).

434C: к смеси (R)-5-бром-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метилникотинамида (370 мг, 0,878 ммоль) в THF (5856 мкл) порциями добавляли NaNH (176 мг, 4,39 ммоль) в течение 1 мин. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 мин, и в это время больше не наблюдалось выделения газа. К реакционной смеси добавляли хлорметил хлорформат (235 мкл, 2,64 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, 0-50% EtOAc/гексаны) обеспечила получение хлорметил (R)-5-бром-2-метилникотиноил(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамата (250,4 мг, 0,487 ммоль, выход 56%).

MS ESI m/z 514.0 (M+H).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.66 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.93 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.41 (br d, $J=9.7$ Гц, 2H), 6.12 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 5.73 - 5.67 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.81 (d, $J=7.0$ Гц, 3H). MS ESI 512.9 (M+H).

434D: смесь бис(пинаколато)диборона (135 мг, 0,530 ммоль), N-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)ацетамида (93 мг, 0,442 ммоль), ацетата калия (130 мг, 1,326 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлоропалладия(II) (16,17 мг, 0,022 ммоль) в 1,4-диоксане (1768 мкл) продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Анализ LCMS показал расхождение исходного материала. Смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры и добавляли хлорметил (R)-5-бром-2-метилникотиноил(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамат (227 мг, 0,442 ммоль), карбонат калия (122 мг, 0,884 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия(II) дихлорида с дихлорметаном (18,04 мг, 0,022 ммоль). Полученную смесь продували азотом в течение 5 мин. Температуру смеси снова доводили до 100°C и перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, MeOH/DCM) обеспечила получение хлорметил (R)-5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]-пиридазин-6-ил)-2-метилникотиноил(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамата (200 мг, 0,213 ммоль, выход 48,3%). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 609.1 (M+H).

434E: к смеси 4-(бис(бензилокси)фосфорил)окси-3-метоксибензойной кислоты (1,23 г, 2,87 ммоль), хлорметил (R)-5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиноил(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамата (1,11 г, 1,823 ммоль) и йодида натрия (0,410 г, 2,73 ммоль) в DMF (18,23 мл) добавляли основание Хунига (3,18 мл, 18,23 ммоль). Температуру полученной смеси доводили до 50°C и перемешивали. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром с получением желтовато-коричневого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в DCM и пропускали через прокладку 12 г силикагеля, элюируя DCM. Значительное количество желаемого продукта было обнаружено при промывке DCM, которое подвергали концентрированию с получением (((5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиноил)((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)окси)-метил 4-(((бензилокси)(гидрокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензоата (163 мг, 0,179 ммоль, выход 10%) в виде коричневого твердого вещества. Продукт использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 910,2 (M + H).

434: к смеси (((5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиноил)((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)окси)-метил 4-(((бензилокси)(гидрокси)фосфорил)окси)-3-метоксибензоата (163 мг, 0,179 ммоль) и анизола (486 мкл, 4,47 ммоль) в DCE (3580 мкл) добавляли TFA (689 мкл, 8,95 ммоль). Температуру полученной смеси доводили до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали и очищали препаративной HPLC (C18, ацетонитрил/вода/TFA) с получением (R)-(((5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиноил(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-карбамоил)окси)метил 3-метокси-4-(фосфоноокси)бензоата, TFA (89,4 мг, 0,096 ммоль, выход 53,4%).

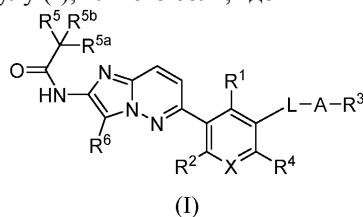
MS ESI m/z 821.0 (M+H).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9.12 - 8.85 (m, 2H), 8.21 (br s, 2H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.15 (m, 5H), 6.22 - 6.08 (m, 1H), 5.85 - 5.59 (m, 2H), 3.69 (br s, 3H), 2.48 (br s, 3H), 2.34 - 2.02 (m, 3H), 1.92 - 1.75 (m, 3H).

Соединение по примеру 434 представляет собой пролекарство соединения по примеру 9-2. Полезность пролекарства обусловлена активностью его метаболита, пример 9-2.

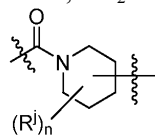
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу (I), или его соль, где



R^1 представляет собой H, галоген, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил, C_{1-3} -дейтероалкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси или C_{1-3} -дейтероалкокси;

R^2 представляет собой H, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкил, C_{1-3} -галогеналкокси, C_{1-3} -дейтероалкил, C_{1-3} -дейтероалкокси, галоген, NH_2 или CN ;



L представляет собой $C(O)NR^a$ или -

R^a независимо представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -дейтероалкил;

альтернативно R^a представляет собой ((фосфонокси) C_{1-6} -алкилкарбонилокси) C_{1-6} -алкил,

((амино) C_{1-6} -алкилкарбонилокси) C_{1-6} -алкил,

((амино) C_{3-6} -циклоалкилкарбонилокси) C_{1-6} -алкил,

((((фосфонокси) C_{1-6} -алкил)карбонилокси) C_{1-6} -алкил)оксикарбонил,

((((фосфонокси) C_{3-6} -циклоалкил)карбонилокси) C_{1-6} -алкил)оксикарбонил,

((((амино) C_{1-6} -алкил)карбонилокси) C_{1-6} -алкил)оксикарбонил,

((((амино) C_{3-6} -циклоалкил)карбонилокси) C_{1-6} -алкил)оксикарбонил или

((фосфонокси)(C_{1-6} -алкокси)бензоил) C_{1-6} -алкил)оксикарбонил;

A представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-4} -алкокси, замещенный 0-1 OH, C_{1-4} -дейтероалкил, замещенный 0-1 OH, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкил- C_{3-6} -циклоалкил-, гетероцикл- C_{0-3} -алкил, где алкил замещен 0-1 OH, и гетероцикл представляет собой 3-6-членное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из O, N или S, и замещен 0-2 OH, галоген или C_{1-3} -алкилом;

R^3 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, при этом любая из фенильных или гетероцикл групп замещена 0-3 R^{3a} ;

R^{3a} представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -дейтероалкил, C_{1-6} -дейтероалкокси, C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -галогеналкокси, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -галогенциклоалкил, C_{3-6} -циклоалкокси, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкокси-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -дейтероалкокси-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -галогеналкокси-, C_{1-6} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{3-6} -циклоалкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{1-4} -алкил- SO_2 -, C_{3-6} -циклоалкил- SO_2 -, арил, C_{6-10} -арил-O-, C_{6-10} -арил-S-, NR^dR^eCO -, $(OH)_2P(O)O$ -, гетероцикл-, гетероцикл-O-, гетероцикл- CH_2 -, гетероцикл- $C(O)$ -, при этом каждый гетероцикл независимо представляет собой 4-6-членное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, и при этом каждый алкил, циклоалкил, арил или гетероцикл замещен 0-2 R^b ;

альтернативно 2 R^{3a} на соседних атомах могут соединяться с образованием $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-(CH_2)_3-$ или $-O-(CH_2)_2-O-$;

R^b в каждом случае независимо представляет собой OH, C_{1-3} -алкил, гидрокси C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, галоген, $C=O$ или C_{1-3} -галогеналкил или C_{3-6} -циклоалкил;

R^c и R^d независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -дейтероалкила, C_{3-6} -циклоалкила или взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, и замещенное 0-4 заместителями, выбранными из дейтерия или галогено;

R^4 представляет собой H, Cl, F, Br, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкил, C_{1-4} -дейтероалкил, C_{1-4} -дейтероалкокси, циклопропил или NR^eR^f ;

R^e и R^f независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -дейтероалкила, C_{3-6} -циклоалкила или взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, замещенное 0-4 заместителями, выбранными из дейтерий или галогено;

R^5 представляет собой H, HO -, C_{1-3} -алкил- $C(O)O$ -, CN , C_{1-3} -алкокси, NR^gR^h -, $(OH)_2P(O)O$ - или NH_2CHR^8CO -, где R^8 представляет собой H, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил;

R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила,

или R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-2 заместителями, выбранными из F, C_{1-3} -алкила или C_{1-3} -галогеналкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S;

или R^5 отсутствует, и R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-1 заместителем, выбранным из F или C_{1-3} -алкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^g и R^h независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -дейтероалкила или C_{3-6} -циклоалкила;

альтернативно R^g и R^h вместе с азотом, к которому они присоединены, соединяются с образованием пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пирролидинила или азетидинила, любые из которых замещены 0-3 R^i ;

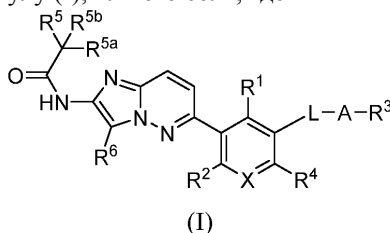
R^i представляет собой C_{1-3} -алкил, галоген или C_{1-3} -галогеналкил;

R^j представляет собой галоген или OH;

R^6 представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

X представляет собой N или $C-R^7$; где R^7 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкил или C_{1-3} -галогеналкокси; и
n равно 0, 1 или 2.

2. Соединение, имеющее формулу (I), или его соль, где



R^1 представляет собой H, галоген, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил, C_{1-3} -дейтероалкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси или C_{1-3} -дейтероалкокси;

R^2 представляет собой H, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкил, C_{1-3} -галогеналкокси, C_{1-3} -дейтероалкил, C_{1-3} -дейтероалкокси, галоген, NH_2 или CN;

L представляет собой $C(O)NR^a$;

R^a независимо представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -дейтероалкил;

A обозначает C_{1-4} -алкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-4} -дейтероалкил, замещенный 0-1 OH, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкил- C_{3-6} -циклоалкил-;

R^3 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N и O, при этом любые из фенильных или гетероциклических групп замещены 0-3 R^{3a} ;

R^{3a} представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, гидроксид- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -дейтероалкил, C_{1-6} -дейтероалкокси, C_{1-6} -галогеналкил, C_{1-6} -галогеналкокси, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -галогенциклоалкил, C_{3-6} -циклоалкокси, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкокси-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -дейтероалкокси-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -галогеналкокси-, C_{1-6} -алкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{3-6} -циклоалкокси- C_{1-3} -алкил-, C_{1-4} -алкил- SO_2 -, C_{3-6} -циклоалкил- SO_2 -, C_{6-10} -арил-S-, NR^dR^eCO -, гетероцикл-, гетероцикл-O-, гетероцикл- CH_2 -, при этом каждый гетероцикл независимо представляет собой 4-6-членное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, и при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл замещен 0-2 R^b ;

R^b в каждом случае независимо представляет собой C_{1-3} -алкил, галоген, C=O или C_{1-3} -галогеналкил;

R^c и R^d независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -дейтероалкила, C_{3-6} -циклоалкила или взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, и замещенное 0-4 заместителями, выбранными из дейтерия или галогено;

R^4 представляет собой H, Cl, F, Br, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкил, C_{1-4} -дейтероалкил, C_{1-4} -дейтероалкокси, циклопропил или NR^eR^f ;

R^e и R^f независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -дейтероалкила, C_{3-6} -циклоалкила или взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, замещенное 0-4 заместителями, выбранными из дейтерия или галогено;

R^5 представляет собой H, HO-, C_{1-3} -алкил- $C(O)O$ -, CN, C_{1-3} -алкокси, NR^gR^h -, $(OH)_2P(O)O$ - или NH_2CHR^8CO -, где R^8 представляет собой H, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси- C_{1-3} -алкил;

R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила,

или R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-1 заместителем, выбранным из F или C_{1-3} -алкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S;

или R^5 отсутствует, и R^{5a} и R^{5b} вместе образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено 0-1 заместителем, выбранным из F или C_{1-3} -алкила, при этом гетероциклическое кольцо имеет 0-2 гетероатома, выбранные из N, O и S;

R^g и R^h независимо выбраны из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -дейтероалкила или C_{3-6} -циклоалкила;

R^6 представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

X представляет собой N или $C-R^7$; где R^7 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкил или C_{1-3} -галогеналкокси.

3. Соединение по пп.1, 2 или его соль, где R^3 представляет собой пиридинил или пирролил, любые из которых замещены 0-3 R^{3a} .

4. Соединение по пп.1-3 или его соль, где А представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-4} -дейтероалкил, замещенный 0-1 OH.

5. Соединение по пп.1-4 или его соль, где R^3 представляет собой фенил, замещенный 0-3 R^{3a} .

6. Соединение по пп.1-5 или его соль, где R^{3a} представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси или NR^cR^dCO- .

7. Соединение по пп.1-5 или его соль, где

R^1 представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

R^2 представляет собой H, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси;

R^4 представляет собой H, Cl, F или C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси.

8. Соединение по пп.1-7 или его соль, отличающееся тем, что А представляет собой $-CH_2-$, CD_2- , $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CD_3)-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH(OH)-$ или $-CH_2$ -циклопропил-.

9. Соединение по пп.1-8 или его соль, отличающееся тем, что

L представляет собой $C(O)NH$;

R^6 представляет собой H;

X представляет собой N или CR^7 ; и

R^7 представляет собой H или галогено.

10. Соединение по пп.1-9 или его соль, отличающееся тем, что X представляет собой N.

11. Соединение по пп.1-9 или его соль, отличающееся тем, что X представляет собой CR^7 .

12. Соединение, выбранное из следующих:

N-[(5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-ил)метил]-2-фтор-5-(трифторметокси)бензамид;

N-{[3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил](D2)метил}-5-[2-(2-гидроксиацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид];

2-метокси-5-[2-(2-метоксиацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}]пиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-метокси-5-{2-пропанамидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-2-метокси-5-[2-(2-метилпропанамидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-карбоксамид];

5-{2-ацетидазо-3-метилидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-[2-(2-цианоацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-[2-(2-циано-2,2-диметилацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метокси-5-{2-пропанамидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метокси-5-[2-(2-метилпропанамидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-карбоксамид];

2-хлор-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D3)метокси-6-метил-N-{1-[2-(трифторметокси)фенил]этил}пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D3)метокси-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(циклопропилметокси)-3-фторфенил]метил}-5-[2-(2-гидрокси-2-метилпропанамидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид];

N-{[2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-[(1-гидроксипропан-2-ил)окси]фенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метил-N-{[2-(пропан-2-илокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(циклопентилокси)фенил]метил}-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}пиридин-3-

карбоксамид;

N-{[2-(циклопропилметокси)фенил]метил}-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;

N-[3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;

2-фтор-N-(6-{3-[(3-фенилбутил)карбамоил]фенил}имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)пиридин-4-карбоксамид;

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-(3-фенилбутил)пиридин-3-карбоксамид;

5-[2-(2-циано-2,2-диметилацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-{(2-{[2-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}фенил)метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид];

5-[2-(2-циано-2,2-диметилацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-{(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид];

5-[2-(2-циано-2,2-диметилацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид];

5-[2-(2-циано-2,2-диметилацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-{[5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид];

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(циклопропилметокси)-3,6-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид;

5-[2-(2-цианоацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метокси-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил} пиридин-3-карбоксамид];

5-[2-(2-цианоацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид];

N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-5-[2-(2-гидроксиацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид];

N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-5-[2-(2-гидроксиацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид];

N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-5-[2-(2-гидрокси-2-метилпропанамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид];

5-(2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-метоксибензил)-2,6-диметилникотинамид;

N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-5-(2-(2-гидроксиацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2,6-диметилникотинамид);

N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-5-[2-(2-гидроксиацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид];

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{(2-фтор-5-метоксифенил)метил}-2-(D3)метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил}-2-(D3)метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил}-2-(D3)метоксипиридин-3-карбоксамид;

N-{[3,5-дифтор-2-(оксан-3-илокси)фенил]метил}-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D3)метоксипиридин-3-карбоксамид;

N-{[3,5-дифтор-2-[(3R)-оксолан-3-илокси]фенил]метил}-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D3)метоксипиридин-3-карбоксамид;

N-{[3,5-дифтор-2-[(3S)-оксолан-3-илокси]фенил]метил}-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D3)метоксипиридин-3-карбоксамид;

N-{[3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил](дейтеро)метил}-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D3)метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил}-2-(D3)метоксипиридин-3-карбоксамид;

N-{[3,5-дифтор-2-(оксетан-3-илокси)фенил]метил}-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D3)метоксипиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(циклопропил(дейтеро)метокси)-3,5-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D3)метоксипиридин-3-карбоксамид;

N-{[3,5-дифтор-2-(оксан-4-илокси)фенил]метил}-5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(D3)метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил}-2-(D3)метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетидазоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил}-2-(D3)метоксипиридин-3-карбоксамид;

[illegible]

N-{{2-(циклопентилметокси)пиридин-3-ил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-
2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;
N-{{2-(циклопентилметоксифенил)метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-2,6-
диметилпиридин-3-карбоксамид;
N-{{2-(циклобутилметокси)пиридин-3-ил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-
2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;
N-{{2-(циклопропилметокси)-3,5-дифторфенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-
ил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-2,6-диметил-N-{{3-(трифторметокси)фенил}ме-
тил}пиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-2,6-диметил-N-{{2-(трифторметокси)фенил}ме-
тил}пиридин-3-карбоксамид;
N-{{2-(циклопентилметокси)-3,5-дифторфенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-
ил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;
N-((3,5-дифтор-2-[(3S)-оксолан-3-илокси]фенил)метил)-5-[2-(2-гидроксиацетидамидазо[1,2-
b]придазин-6-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;
N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]-5-[2-(2-гидроксиацетидамидазо[1,2-
b]придазин-6-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;
N-{{2-фтор-5-(трифторметил)фенил}(дейтеро)метил}-5-[2-(2-гидроксиацетидамидазо[1,2-
b]придазин-6-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;
N-{{2-фтор-5-(трифторметил)фенил}метил}-5-[2-(2-гидроксиацетидамидазо[1,2-b]придазин-6-
ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;
N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-5-[2-(2-гидроксиацетидамидазо[1,2-
b]придазин-6-ил]-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;
N-({3,5-дифтор-2-[[2-метилоксан-4-ил)окси]фенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-
b]придазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
N-{{2-(циклобутилметокси)-3,5-дифторфенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-
ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
N-((3,5-дифтор-2-[(3S)-оксолан-3-илокси]фенил)метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-
ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
N-{{3,5-дифтор-2-(оксан-3-илокси)фенил}метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-2-
метоксипиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-N-[(2-фтор-5-метоксифенил)метил]-2-
метоксипиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-2-метокси-N-{{3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-
ил}метил}пиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-N-{{2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)фенил}метил}-2-
метоксипиридин-3-карбоксамид;
N-({2-[(2,6-диметилоксан-4-ил)окси]-3,5-дифторфенил}метил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-
b]придазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-2-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)фе-
нил]этил]пиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-N-{{5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил}метил}-2-
метоксипиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-N-[(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил](2,2,2-
дейтеро)этил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил](2,2,2-
дейтеро)этил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-2-метокси-N-{{2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил}ме-
тил}пиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](2,2,2-
дейтеро)этил]-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-2-метокси-N-{{3-(трифторметил)фенил}(дейтеро)ме-
тил}пиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-N-{{2-фтор-5-(трифторметил)фенил}(дейтеро)ме-
тил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-2-метокси-N-[(1R)-1-[3-(трифторметокси)фенил](2,2,2-
дейтеро)этил]пиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-2-метокси-N-({2-[(морфолин-4-ил)метил]фенил} ме-
тил)пиридин-3-карбоксамид;
5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]придазин-6-ил}-2-метокси-N-({2-[(пропан-2-илокси)метил]фенил} ме-

[illegible]

5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-(1-циклопропилэтокси)-3,5-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 N-{[5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-(циклопропилметокси)-4,6-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-(циклопропилметокси)-3-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[4-фтор-2-(оксан-4-илокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 5-(2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-((3,5-дифтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)метил-d2)-2-метоксиникотинамид;
 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-(циклобутилметокси)фенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-(циклопентилокси)-6-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-(циклопропансульфонил)фенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-(циклопентилокси)фенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{[2-(1Н-пиррол-1-ил)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид;
 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]метил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{[2-(морфолин-4-ил)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид;
 N-{[3-(циклопентилокси)пиридин-2-ил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-(циклопентилметокси)фенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-N-{[2-(пропан-2-илокси)фенил]метил}пиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-(циклопентилокси)-5-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-[(2,6-диметилуксан-4-ил)окси]-3,5-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-[(2R,6S)-2,6-диметилуксан-4-ил]окси]-3-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-{[3,5-дифтор-2-[(3R)-оксолан-3-илокси] фенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-{[3,5-дифтор-2-(оксан-3-илокси)фенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-{[3,5-дифтор-2-[(3S)-оксолан-3-илокси]фенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-{[3,5-дифтор-2-[(2-метилуксан-4-ил)окси]фенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;
 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-[(циклопропил(дейтеро)метокси)-3,5-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;
 5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил](дейтеро)метил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-{[2-(циклопропилметокси)-3,4-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетидаимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-(дейтеро)метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-N-{[2-(оксолан-3-илокси)фенил]метил} пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-N-{[2-(оксолан-3-илокси)фенил]метил} пиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(циклопентилметокси)-4,6-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

N-{[3-(циклопропилметокси)фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-{4-(4,4-дифторциклогексил)метокси}фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

N-{[3-(циклопентилметокси)пиридин-2-ил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(циклопентилметокси)пиридин-3-ил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(циклобутилметокси)пиридин-3-ил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(циклопентилметокси)-5-фторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(циклопентилметокси)фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(циклопропилметокси)фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метокси-6-метил-N-{[3-(трифторметокси)фенил]метил} пиридин-3-карбоксамид;

2-((6-(5-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-2,6-диметилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)амино)-2-оксоэтилдигидрофосфат;

6-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[5-фтор-2-(трифторметокси)фенил]метил} пиридин-3-карбоксамид;

6-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[5-фтор-2-(трифторметокси)фенил]метил} пиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-фторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;

N-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-3,5-дифторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метоксипиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-6-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;

N-{[5-(циклопропилметокси)-2-фторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-диметилпиридин-3-карбоксамид;

({6-[5-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}карбамоил]-2,6-диметилпиридин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил}карбамоил)метилацетат;

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-этил-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-этил-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил} пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-N,2-диметилпиридин-3-карбоксамид;

N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]-2-метил-5-(2-{2-[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]ацетамидо}имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридин-3-карбоксамид;

N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]-2-метил-5-{2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамидо]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил} пиридин-3-карбоксамид;

N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]-2-метил-5-{2-[2-(пирролидин-1-ил)ацетамидо]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил} пиридин-3-карбоксамид;

5-{2-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)ацетамидо]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид;

5-{2-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)ацетамидо]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид;

N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метил-5-{2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамидо]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил} пиридин-3-карбоксамид;

N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метил-5-{2-[2-(морфолин-4-ил)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил} пиридин-3-карбоксамид;
 5-{2-[2-(диметиламино)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-((R)-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-5-(2-((S)-2-гидроксипропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотинамид;
 N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метил-5-{2-[2-(метиламино)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил} пиридин-3-карбоксамид;
 5-[2-(2-аминоацетидами)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид;
 {[6-(5-{[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]карбамоил}-6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]карбамоил} метилацетат;
 N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метил-5-{2-[2-(морфолин-4-ил)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил} пиридин-3-карбоксамид;
 N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-метил-5-{2-[2-(морфолин-4-ил)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил} пиридин-3-карбоксамид;
 N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-[2-(диметиламино)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид;
 5-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{1-[1-(4-фторфенил)этил]-1H-пиразол-4-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-{1-[(4-хлорфенил)метил]-1H-имидазол-4-ил}-5-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид;
 5-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{1-[(4-фторфенил)метил]-1H-имидазол-4-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-(1-бензил-1H-имидазол-4-ил)-5-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид;
 5-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]метил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-[6-(5-{3-[(4-фторфенил)(гидрокси)метил]пиперидин-1-карбонил}-6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]ацетамид;
 5-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-[3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил]-2-метилпиридин-3-карбоксамид;
 N-[6-(5-{3-[(4-фторфенил)метил]-3-гидроксипиперидин-1-карбонил}-6-метилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]ацетамид;
 5-(2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-3-фтор-N-(2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)-2-метилбензамид;
 5-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-3-фтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метилбензамид;
 5-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-3-фтор-N-[(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метилбензамид;
 5-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-3-фтор-N-{[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метилбензамид;
 N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-[2-(диметиламино)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-3-фтор-2-метилбензамид;
 N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-3-фтор-2-метил-5-{2-[2-(метиламино)ацетидами]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил} бензамид;
 5-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-3-фтор-2-метил-N-[(2-феноксифенил)метил]бензамид;
 N-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-6-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-3-фтор-2-метилбензамид;
 5-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,3-дифтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил} бензамид;
 5-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,3-дифтор-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]бензамид;
 3-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,4,5-трифтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил} бензамид;
 3-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,4,5-трифтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил} бензамид;
 N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-3-{2-ацетидамиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-5-

фторбензамид;

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-3-фтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метоксибензамид;

3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-5-фтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-4-метилбензамид;

N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-5-фтор-4-метилбензамид;

N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метоксибензамид;

3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-[(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]-6-метоксибензамид;

N-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-фторфенил]метил}-3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метоксибензамид;

N-{[2-(циклопропилметокси)фенил]метил}-3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метоксибензамид;

(R)-3-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-фтор-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d3)-6-метоксибензамид;

3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-дифтор-N-[(1S)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]бензамид;

(R)-3-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2,6-дифтор-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d3)бензамид;

N-{[2-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-5-фторфенил]метил}-3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,6-дифторбензамид;

N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,4-диметилбензамид;

N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,4-диметилбензамид;

N-{[3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,4-диметилбензамид;

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-2-(трифторметил)бензамид;

2-хлор-N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}бензамид;

2-хлор-N-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-фторфенил]метил}-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}бензамид;

6-хлор-3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]бензамид;

6-хлор-3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-{[2-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил))фенил]метил}бензамид;

6-хлор-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фторбензамид;

6-хлор-3-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-{[4-(трифторметокси)фенил]метил}бензамид;

2-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-4-фтор-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]этил]бензамид;

2-хлор-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-4-метилбензамид;

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метилбензамид;

(S)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-5-(2-(2-гидроксипропанамидо)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилбензамид;

(R)-5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2-метилбензамид;

N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид;

N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид;

N-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид;

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-2-метилбензамид;

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]метил}-2-метилбензамид;

5-{2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]метил}-

2-метилбензамид;

5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[5-фтор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]метил}-2-метилбензамид;

N-{[5-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-2-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид;

N-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-4-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид;

N-{[5-(3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)-2-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид;

N-{[3,5-дифтор-2-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил]фенил]метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-метилбензамид;

5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[5-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)фенил]метил}-2-метилбензамид;

N-{[5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил]метил}-3-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метилбензамид;

N-{[2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторфенил]метил}-3-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метилбензамид;

N-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-3,4-дифторфенил]метил}-3-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метилбензамид;

(R)-3-(2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-фтор-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d3)-6-метилбензамид;

(R)-3-(2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-фтор-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)этил-2,2,2-d3)-6-метилбензамид;

N-[(3,5-дифтор-2-метоксифенил)метил]-3-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-6-метилбензамид;

N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-4-фтор-2-метилбензамид;

N-{[5-(2,2-диметилпирролидин-1-карбонил)-2-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-4-фтор-2-метилбензамид;

5-(2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-(метокси-d3)-4-метилбензамид;

5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метоксибензамид;

N-{[2-(2,2-диметилпирролидин-1-карбонил)-5-фторфенил]метил}-5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-4-фтор-2-метоксибензамид;

5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-4-фтор-N-[(2-фтор-6-метоксифенил)метил]-2-метоксибензамид;

5-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-2-метокси-4-метилбензамид;

N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-5-(2-(2-гидроксиацетидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метокси-4-метилбензамид;

3-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2,4-дифтор-N-[(1R)-1-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]этил]бензамид;

3-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}бензамид;

3-(2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(5-(2,2-диметилазетидин-1-карбонил)-2-фторбензил)-2-фторбензамид;

3-(2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-фтор-N-((2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метил-d2)бензамид;

3-{2-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)ацетидазо]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}бензамид;

N-[(3R)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-3-(2-{2-[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]ацетидазо]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)бензамид;

(S)-3-(2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-фтор-N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил-2,2,2-d3)-4-метилбензамид;

3-(2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-фтор-N-((2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метил-d2)-4-метилбензамид;

4-хлор-3-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}бензамид;

3-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-4-фтор-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}бензамид;

3-{2-ацетидамидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-N-{[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]метил}-4-

метилбензамид; и

(R)-(((5-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-метилникотиноил)(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)карбамоил)окси)метил-3-метокси-4-(фосфоноокси)бензоат;

или его соль.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений по пп.1-12 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Способ ингибирования активности казеинкиназы RIPK1 у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений по пп.1-12.

15. Способ лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по пп.1-12, отличающийся тем, что заболевание выбрано из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита (РА) и сердечной недостаточности.

