

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043896**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.03

(21) Номер заявки
202191142

(22) Дата подачи заявки
2019.10.28

(51) Int. Cl. *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) **АМИДЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**

(31) **62/752,414**

(32) **2018.10.30**

(33) **US**

(43) **2021.07.20**

(86) **PCT/US2019/058268**

(87) **WO 2020/092196 2020.05.07**

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

(72) Изобретатель:
**Спергель Стивен Х., Питтс Уильям
Дж., Мертцман Майкл Е., Мослин
Райан М., Шервуд Тревор С., Гилмор
Джон Л., Дикман Аларик Дж. (US)**

(74) Представитель:
**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,
Джермакян Р.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2014074661
WO-A1-2014074660
WO-A1-2015069310**

(57) Соединения или их фармацевтически приемлемая соль, которые являются полезными в модуляции IL-12, IL-23 и/или IFN α посредством воздействия на Тук-2 для осуществления ингибирования трансдукции сигнала.

B1**043896****043896****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 62/752414, поданной 30 октября 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники

Данное изобретение относится к соединениям, полезным в модуляции IL-12, IL-23 и/или IFN α путем воздействия на Тук-2 для осуществления ингибирования трансдукции сигнала. В данном документе представлены амидзамещенные гетероциклические соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим, по меньшей мере, одно соединение по данному изобретению, которые являются полезными для лечения состояний, связанных с модуляцией IL-12, IL-23 и/или IFN α , у млекопитающего.

Уровень техники

Гетеродимерные цитокины интерлейкин IL-12 и IL-23, которые характеризуются наличием общей субъединицы p40, продуцируются активированными антигенпрезентирующими клетками и играют решающую роль в дифференцировке и пролиферации клеток Th1 и Th17, двух линий эффекторных Т-клеток, которые играют ключевые роли в аутоиммунитете. IL-23 состоит из субъединицы p40 вместе с уникальной субъединицей p19. IL-23, действуя через гетеродимерный рецептор, состоящий из IL-23R и IL-12R β 1, необходим для выживания и увеличения количества Th17-клеток, которые продуцируют провоспалительные цитокины, такие как IL-17A, IL-17F, IL-6 и TNF- α (McGeachy, M.J. et al., "The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies", *Semin. Immunol.*, 19:372-376 (2007)). Эти цитокины играют решающую роль в опосредовании патофизиологии ряда аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника и волчанку. IL-12 в дополнение к субъединице p40 наряду с IL-23 содержит субъединицу p35 и действует через гетеродимерный рецептор, состоящий из IL-12R β 1 и IL-12R β 2. IL-12 необходим для развития Th1-клеток и секреции IFN γ , цитокина, который играет критическую роль в иммунитете, стимулируя экспрессию главного комплекса гистосовместимости (МНС), переключение класса В-клеток на подклассы IgG и активацию макрофагов (Grade, J.A. et al., "Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass", *Eur. J. Immunol.*, 26:1217-1221 (1996); Schroder, K. et al., "Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions", *J. Leukoc. Biol.*, 75(2): 163-189 (2004)).

О важности содержащих p40 цитокинов для аутоиммунитета свидетельствует открытие того, что мыши с дефицитом либо p40, p19, либо IL-23R защищены от заболевания на моделях рассеянного склероза, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, волчанки и псориаза, среди прочих (Kytтарis, V.C. et al., "Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice", *J. Immunol.*, 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., "IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder", *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain", *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., "Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003)). При заболевании человека высокая экспрессия p40 и p19 была измерена в псориазных поражениях, а клетки Th17 были идентифицированы в активных поражениях головного мозга у пациентов с MS (рассеянным склерозом) и в слизистой оболочке кишечника пациентов с активной болезнью Крона (Lee, E. et al., "Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris", *J. Exp. Med.*, 199:125-130 (2004); Tzartos, J.S. et al., "Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis", *Am. J. Pathol.*, 172:146-155 (2008)). Также было показано, что уровни mRNA p19, p40 и p35 у пациентов с активной SLE (системной красной волчанкой) значительно выше по сравнению с таковыми у пациентов с неактивной SLE (Huang, X. et al., "Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients", *Mod. Rheumatol.*, 17:220-223 (2007)), и Т-клетки пациентов с волчанкой имеют преобладающий фенотип Th1 (Tucci, M. et al., "Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis", *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008)).

Более того, полногеномные поиски ассоциаций выявили ряд локусов, связанных с хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, которые кодируют факторы, функционирующие в путях IL-23 и IL-12. Эти гены включают IL23A, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, JAK2, TYK2, STAT3 и STAT4 (Lees, C.W. et al., "New IBD genetics: common pathways with other diseases", *Gut*, 60:1739-1753 (2011); Tao, J.H. et al., "Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases", *Mol. Biol. Rep.*, 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H. et al., "Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease", *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011)). Действительно, было показано, что воздействие анти-p40, которое ингибирует как IL-12, так и IL-23, а также специфические к IL-23 способы лечения с анти-P19, эффективны при лечении аутоиммунных поражений при заболеваниях, включая псориаз, болезнь Крона и псориазический артрит (Leonardi, C.L. et al.,

"PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", *Lancet*, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J. et al., "Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease", *Gastroenterology*, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A. et al., "Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial", *Lancet*, 373:633-640 (2009)). Следовательно, можно ожидать, что агенты, которые ингибируют действие IL-12 и IL-23, будут оказывать терапевтический эффект при аутоиммунных нарушениях у человека. Группа интерферонов типа I (IFN), которые включают в себя представителей IFN α , а также IFN β , IFN ϵ , IFN κ и IFN ω , действуют через гетеродимерный рецептор IFN α/β (IFNAR). IFN типа I оказывают множественные эффекты как на врожденные, так и адаптивные системы иммунитета, включая активацию как клеточных, так и гуморальных иммунных ответов, а также усиление экспрессии и высвобождение аутоантигенов (Hall, J.C. et al., "Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:40-49 (2010)).

У пациентов с системной красной волчанкой (SLE), потенциально смертельным аутоиммунным заболеванием, повышенные уровни сывороточного интерферона (IFN) α (интерферона типа I) или повышенная экспрессия генов, регулируемых IFN типа I (так называемый профиль экспрессии IFN α), в мононуклеарных клетках периферической крови и в пораженных органах были продемонстрированы у большинства пациентов (Bennett, L. et al., "Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood", *J. Exp. Med.*, 197:711-723 (2003); Peterson, K.S. et al., "Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli", *J. Clin. Invest.*, 113:1722-1733 (2004)), и в нескольких исследованиях было показано, что содержание сывороточного IFN α коррелирует как с активностью, так и с тяжестью заболевания (Bengtsson, A. A. et al., "Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies", *Lupus*, 9:664-671 (2000)). О непосредственной роли IFN α в патофизиологии волчанки свидетельствует наблюдение того, что введение IFN α пациентам со злокачественными или вирусными заболеваниями может вызывать волчаночноподобный синдром. Более того, делеция IFNAR у предрасположенных к волчанке мышей обеспечивает высокую защиту от аутоиммунных заболеваний, тяжести заболеваний и смертности (Santiago-Raber, M.L. et al., "Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice", *J. Exp. Med.*, 197:777-788 (2003)), и полногеномные поиски ассоциаций выявили локусы, связанные с волчанкой, которые кодируют факторы, функционирующие в пути интерферона типа I, включая IRF5, IKK ϵ , TYK2 и STAT4 (Deng, Y. et al., "Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:683-692 (2010); Sandling, J.K. et al., "A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKK ϵ and IL8 as risk loci for SLE", *Eur. J. Hum. Genet.*, 19:479-484 (2011)). В дополнение к волчанке существует доказательство того, что aberrантная активация опосредованных интерфероном типа I путей играет важную роль в патофизиологии других аутоиммунных заболеваний, таких как синдром Шегрена и склеродермия (Båve, U. et al., "Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism", *Arthritis Rheum.*, 52:1185-1195 (2005); Kim, D. et al., "Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis", *Arthritis Rheum.*, 58:2163-2173 (2008)). Следовательно, можно ожидать, что агенты, которые ингибируют действие реакций интерферона типа I будут оказывать терапевтический эффект при аутоиммунных нарушениях у человека.

Тирозинкиназа 2 (Tyk2) является членом семейства Janus-киназ (JAK) нерецепторных тирозинкиназ, и было показано, что она играет решающую роль в регуляции каскада сигнальной трансдукции последующих рецепторов для IL-12, IL-23 и интерферонов типа I, как у мышей (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Prchal-Murphy, M. et al., "TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses in vivo", *PLoS One*, 7:e39141 (2012)), так и у людей (Minegishi, Y. et al., "Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity", *Immunity*, 25:745-755 (2006)). Tyk2 опосредует индуцированное рецепторами фосфорилирование членов семейства транскрипционных факторов STAT, существенный сигнал, который приводит к димеризации белков STAT и транскрипции STAT-зависимых провоспалительных генов. Дефицитные по Tyk2 мыши являются устойчивыми к экспериментальным моделям колита, псориаза и рассеянного склероза, демонстрируя важность опосредованной Tyk2 передачи сигнала при аутоиммунных и связанных с ними расстройствах (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Oyamada, A. et al., "Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis", *J. Immunol.*, 183:7539-7546 (2009)).

Среди людей индивидуумы, экспрессирующие неактивный вариант Tyk2, защищены от рассеянного склероза и, возможно, других аутоиммунных заболеваний (Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant

influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", Brain, 134:693-703 (2011)). Полногеномные поиски ассоциаций показали другие варианты Tyk2, связанные с аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Крона, псориаз, системная красная волчанка и ревматоидный артрит, дополнительно демонстрируя важность Tyk2 в аутоиммунитете (Ellinghaus, D. et al., "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci", Am. J. Hum. Genet., 90:636-647 (2012); Graham, D. et al., "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families", Rheumatology (Oxford), 46:927-930 (2007); Eyre, S. et al., "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis", Nat. Genet., 44:1336-1340 (2012)). Принимая во внимание состояния, которые могут получить пользу от лечения, включающего модуляцию цитокинов и/или интерферонов, новые соединения, способные модулировать цитокины и/или интерфероны, такие как IL-12, IL-23 и/или IFN α , и способы применения этих соединений могут обеспечивать существенные терапевтические преимущества для широкого круга пациентов, нуждающихся в этом.

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединениям формулы I, приведенной ниже, которые являются полезными в качестве модуляторов IL-12, IL-23 и/или IFN α путем ингибирования передачи сигнала, опосредованного Tyk2.

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

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

Настоящее изобретение также относится к способу модуляции IL-12, IL-23 и/или IFN α путем ингибирования Tyk2-опосредованной передачи сигнала, включающему введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению.

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

Предпочтительный вариант осуществления представляет собой способ лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний или нарушений. Для целей данного изобретения воспалительное и аутоиммунное заболевание или нарушение включает любое заболевание, имеющее воспалительный или аутоиммунный компонент.

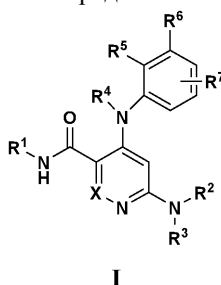
Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения онкологических заболеваний.

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

Эти и другие отличительные признаки изобретения будут изложены в развернутой форме в виде представленного ниже раскрытия.

Подробное описание вариантов осуществления изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I)



I

где X представляет собой N или CH;

R¹ представляет собой H, CD₃, C₁₋₃алкил или C₃₋₆циклоалкил;

R² представляет собой H, -C(O)R^{2a}, C₁₋₆алкил, -(CH₂)_r-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a}, или 5-12-членный гетероцикл, замещенный 0-4 R^{2a};

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

R³ представляет собой H, C₁₋₃алкил или C₃₋₆циклоалкил;

R⁴ представляет собой H, C₁₋₃алкил или C₃₋₆циклоалкил;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^{5a} , C_{1-4} алкокси, замещенный 0-1 R^{5a} , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^{5a} , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл;

R^{5a} в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^e$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^e$, C_{1-3} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил;

R^6 представляет собой $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^{6a} ;

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

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^d ;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^f ;

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

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

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

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

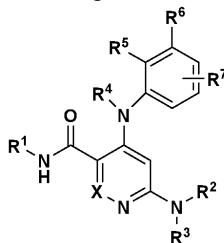
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , O(C_{1-6} алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл;

r имеет значения 0, 1 или 2;

г имеет значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

Во втором аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы



I

где X представляет собой N или CH;

R^1 представляет собой H, CD_3 , C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^2 представляет собой H, $-C(O)R^{2a}$, C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-12-членный гетероцикл, замещенный 0-4 R^{2a} ;

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

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

R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^{5a} , C_{1-4} алкокси, замещенный 0-1 R^{5a} , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^{5a} , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл;

R^{5a} в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^e$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^e$, C_{1-3} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил;

R^6 представляет собой $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^{6a} ;

R^{6a} в каждом случае независимо представляет собой H, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$,

$-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^a , C_{1-6} галоалкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^a , $-(CH_2)_r-3-14$ -членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a , или $-(CH_2)_r-5-7$ -членный гетероцикл, замещенный 0-2 R^a ;

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r-5-7$ -членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^d ;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, $-(CH_2)_r-3-14$ -членный карбоцикл или $-(CH_2)_r-5-7$ -членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^f ;

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

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

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

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

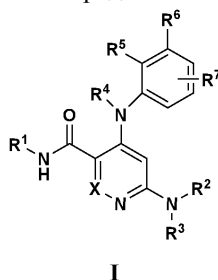
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , O(C_{1-6} алкил) или $-(CH_2)_r-5-7$ -членный гетероцикл;

r имеет значения 0, 1 или 2;

г имеет значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В третьем аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы



I

где X представляет собой N или CH;

R^1 представляет собой H, CD_3 , C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^2 представляет собой H, $-C(O)R^{2a}$, C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r-3-14$ -членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-12-членный гетероцикл, замещенный 0-4 R^{2a} ;

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

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

R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси;

R^{5a} в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^c$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^cR^c$, $-NR^cC(O)OR^c$, C_{1-3} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил;

R^6 представляет собой $-(CH_2)_r-5-7$ -членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^{6a} ;

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

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 ;

C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r-5-7$ -членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^d ;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 ,

$-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^f ;

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

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

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

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

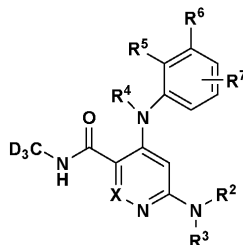
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , $O(C_{1-6}$ алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл;

r имеет значения 0, 1 или 2;

г имеет значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В четвертом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы



где X представляет собой N или CH;

R^2 представляет собой H, $-C(O)R^{2a}$, C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-12-членный гетероцикл, замещенный 0-4 R^{2a} ;

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

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

R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси;

R^{5a} в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^c$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^cR^c$, $-NR^cC(O)OR^c$, C_{1-3} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил;

R^6 представляет собой $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^{6a} ;

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

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^d ;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^f ;

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

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

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^c$,

$-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^c$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

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

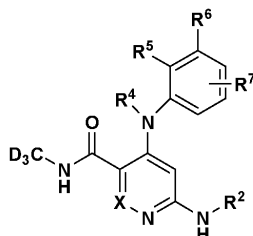
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , $O(C_{1-6}$ алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл;

r имеет значения 0, 1 или 2;

$г$ имеет значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В пятом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы



где X представляет собой N или CH;

R^2 представляет собой H, $-C(O)R^{2a}$, C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-12-членный гетероцикл, замещенный 0-4 R^{2a} ;

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

R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси;

R^{5a} в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^c$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-3} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил;

R^6 представляет собой $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^{6a} ;

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

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^d ;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^f ;

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

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

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

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

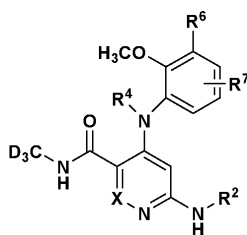
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , $O(C_{1-6}$ алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл;

r имеет значения 0, 1 или 2;

$г$ имеет значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В шестом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы



где X представляет собой N или CH;

R^2 представляет собой H, $-C(O)R^{2a}$, C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-12-членный гетероцикл, замещенный 0-4 R^{2a} ;

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

R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^6 представляет собой $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^{6a} ;

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

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_2$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^d ;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^f ;

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

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

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

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

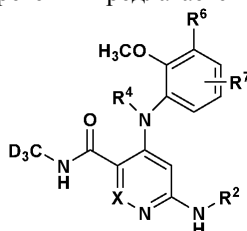
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , O(C_{1-6} алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл;

r имеет значения 0, 1 или 2;

г имеет значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В седьмом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы



где X представляет собой N или CH;

R^2 представляет собой H, $-C(O)R^{2a}$, C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-12-членный гетероцикл, замещенный 0-4 R^{2a} ;

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

или $-(CH_2)_r-5-7$ -членный гетероцикл, замещенный 0-2 R^a ;

R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^6 представляет собой триазол, оксадиазол, тиазол, оксазол или пиразол, замещенный 0-3 R^{6a} ;

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

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r-5-7$ -членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^d ;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN , NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, $-(CH_2)_r-3-14$ -членный карбоцикл или $-(CH_2)_r-5-7$ -членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^f ;

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

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

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

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

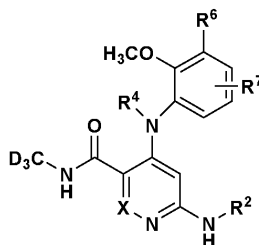
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN , NH_2 , OH , C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , $O(C_{1-6}$ алкил) или $-(CH_2)_r-5-7$ -членный гетероцикл;

r имеет значения 0, 1 или 2;

g имеет значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В восьмом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы



где X представляет собой N или CH;

R^2 представляет собой H, $-C(O)$ -циклопропил, $-C(O)-CH_2$ -циклопропил, пиридин, пиридазин, пиразол, триазол или пиперазин, все из которых, за исключением группы H, могут быть замещены 0-3 R^{2a} ;

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

R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^6 представляет собой триазол, оксадиазол, тиазол, оксазол или пиразол, замещенный 0-3 R^{6a} ;

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

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r-5-7$ -членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^d ;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN , NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$,

$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^f ;

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

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

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

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

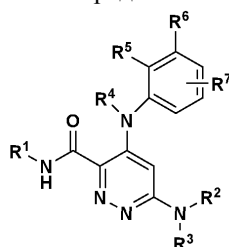
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , O(C_{1-6} алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл;

r имеет значения 0, 1 или 2;

г имеет значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В девятом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы



где R^1 представляет собой H, CD_3 , C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^2 представляет собой H, $-C(O)R^{2a}$, C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-12-членный гетероцикл, замещенный 0-4 R^{2a} ;

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

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

R^4 представляет собой H, C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^{5a} , C_{1-4} алкокси, замещенный 0-1 R^{5a} , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^{5a} , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл;

R^{5a} в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^c$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-3} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил;

R^6 представляет собой $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^{6a} ;

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

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^d ;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^f ;

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

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

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$,

$-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^c$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^f ;

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

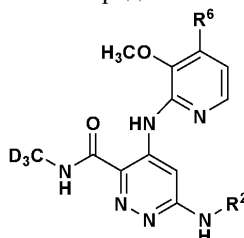
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , $O(C_{1-6}$ алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл;

r имеет значения 0, 1 или 2;

$г$ имеет значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В десятом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы



где R^2 представляет собой H, $-C(O)$ -циклопропил, $-C(O)-CH_2$ -циклопропил, пиридин, пиридазин, пиразол, триазол или пиперазин, все из которых, за исключением группы H, могут быть замещены 0-3 R^{2a} ;

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

R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^6 представляет собой триазол, оксадиазол, тиазол, оксазол или пиразол, замещенный 0-3 R^{6a} ;

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

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^d ;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^f ;

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

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

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

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

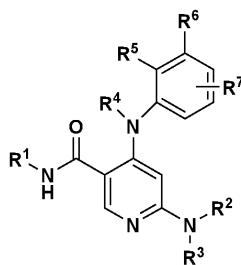
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , $O(C_{1-6}$ алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл;

r имеет значения 0, 1 или 2;

$г$ имеет значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В одиннадцатом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы



где R^1 представляет собой H, CD_3 , C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^2 представляет собой H, $-C(O)R^{2a}$, C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^{2a} , или 5-12-членный гетероцикл, замещенный 0-4 R^{2a} ;

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

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

R^4 представляет собой H, C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^{5a} , C_{1-4} алкокси, замещенный 0-1 R^{5a} , $(CH_2)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^{5a} или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл;

R^{5a} в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^c$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^cR^c$, $-NR^cC(O)OR^c$, C_{1-3} алкил или $(CH_2)_r$ -фенил;

R^6 представляет собой $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^{6a} ;

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

R^7 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^f , CF_3 , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-1 R^f , $(CH)_r$ -фенил, замещенный 0-3 R^d , или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^d ;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^f , C_{1-6} галоалкил, $-(CH_2)_r$ -3-14-членный карбоцикл или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^f ;

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

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

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

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

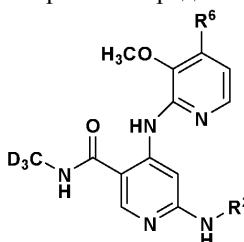
R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} циклоалкил, CF_3 , O(C_{1-6} алкил) или $-(CH_2)_r$ -5-7-членный гетероцикл;

r имеет значения 0, 1 или 2;

г имеет значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В двенадцатом аспекте настоящего изобретения предлагается соединение формулы



где R^2 представляет собой H, $-C(O)$ -циклопропил, $-C(O)CH_2$ -циклопропил, пиридин, пиридазин,

пиразол, триазол или пиперазин, все из которых, за исключением группы H, могут быть замещены 0-3 R^{2a},

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

R⁴ представляет собой H или C₁₋₃алкил;

R⁶ представляет собой триазол, оксадиазол, тиазол, оксазол или пиразол, замещенный 0-3 R^{6a};

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

R⁷ представляет собой H, галоген или C₁₋₃алкил;

R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой H, C₁₋₄алкил, замещенный 0-3 R^f, CF₃, C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный 0-1 R^f, (CH)_r-фенил, замещенный 0-3 R^d, или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^d;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, -S(O)₂R^c, C₁₋₆алкил, замещенный 0-3 R^f, C₁₋₆галоалкил, -(CH₂)_r-3-14-членный карбоцикл или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^f;

R^b представляет собой H, C₁₋₆алкил, замещенный 0-3 R^d, C₁₋₆галоалкил, C₃₋₆циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл, замещенный 0-3 R^f, или (CH₂)_r-фенил, замещенный 0-3 R^d;

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

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

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

R^f в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, CN, NH₂, OH, C₃₋₆циклоалкил, CF₃, O(C₁₋₆алкил) или -(CH₂)_r-5-7-членный гетероцикл;

r имеет значения 0, 1 или 2;

г имеет значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

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

В другом аспекте предлагается соединение, выбранное из любой подгруппы соединений в пределах объема любого из вышеприведенных аспектов.

В другом аспекте предлагается соединение (соглашение о наименованиях IUPAC), выбранное из:

6-циклопропанамидо-4-{[2-метокси-3-(5-{1-[(2-метоксиэтил)карбамоил]пропил}-1,2,4-

оксадиазол-3-ил)фенил]амино}-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамида,

6-циклопропанамидо-4-{[2-метокси-3-{5-[1-(морфолин-4-ил)-1-оксопентан-2-ил]-1,2,4-

оксадиазол-3-ил}фенил]амино}-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамида,

6-циклопропанамидо-4-{[2-метокси-3-(5-{1-[(2-метоксиэтил)карбамоил]бутил}-1,2,4-

оксадиазол-3-ил)фенил]амино}-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамида,

трет-бутил

N-[(1R,2R)-2-(трет-бутокс)-1-{5-[3-{(6-циклопропанамидо-3-

[(2H3)метилкарбамоил]пиридазин-4-ил}амино)-2-метоксифенил]-1,2,4-оксадиазол-3-

ил}пропил]карбамата,

6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1R,2R)-1-ацетамидо-2-гидроксипропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамида, метил N-[(1R,2R)-1-{5-[3-({6-циклопропанамидо-3-[(2H3)метилкарбамоил]пиридазин-4-ил}амино)-2-метоксифенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-гидроксипропил]карбамата, 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1R,2R)-2-гидрокси-1-пропанамидопропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамида, трет-бутил N-[(1R)-2-(трет-бутокс)-1-{5-[3-({6-циклопропанамидо-3-[(2H3)метилкарбамоил]пиридазин-4-ил}амино)-2-метоксифенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}этил]карбамата, 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1R)-2-гидрокси-1-пропанамидоэтил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамида, 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1R)-1-ацетамидо-2-гидроксиэтил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамида, (2R)-2-{5-[3-({6-циклопропанамидо-3-[(2H3)метилкарбамоил]пиридазин-4-ил}амино)-2-метоксифенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-ацетамидоэтилацетата, 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1R)-2-гидрокси-1-(2-метоксиацетамидо)этил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамида, 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1S,2S)-1-ацетамидо-2-гидроксипропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамида, 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1S,2S)-2-гидрокси-1-(2-метоксиацетамидо)пропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамида, трет-бутил N-[(1S,2S)-2-(трет-бутокс)-1-{5-[3-({6-циклопропанамидо-3-[(2H3)метилкарбамоил]пиридазин-4-ил}амино)-2-метоксифенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пропил]карбамата, 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1S,2S)-2-гидрокси-1-пропанамидопропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамида, трет-бутил N-[(1S)-2-(трет-бутокс)-1-{5-[3-({6-циклопропанамидо-3-[(2H3)метилкарбамоил]пиридазин-4-ил}амино)-2-метоксифенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}этил]карбамата, или 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1S)-1-ацетамидо-2-гидроксиэтил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамида,

или его фармацевтически приемлемая соль.

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

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, полезным при лечении заболеваний, связанных с модуляцией IL-12, IL-23 и/или IFN α , путем воздействия на Тук-2 для осуществления ингибирования передачи сигнала, содержащим соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые носители или разбавители.

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

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

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

Настоящее изобретение также относится к способу лечения воспалительного или аутоиммунного

заболевания (или применению соединений по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения этих заболеваний), включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

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

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

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

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

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

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

В другом варианте осуществления соединения формулы I выбраны из приведенных в качестве примера соединений или комбинаций приведенных в качестве примера соединений или других вариантов осуществления в данном документе. В другом варианте осуществления представлены соединения, имеющие IC₅₀ < 1000 нМ, по меньшей мере, в одном из анализов, описанных ниже.

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

Подробное описание изобретения

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

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

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

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

В случаях, когда присутствуют 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) с получением других соединений по данному изобретению. Таким образом, все показанные и заявленные атомы азота рассматриваются как охватывающие как показанный азот, так и производное его N-оксида ($N \rightarrow O$).

Согласно применяемому в данной области техники условному обозначению, символ $\begin{smallmatrix} \text{---} \\ \text{---} \end{smallmatrix}$ применяли в представленных структурных формулах для изображения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или структуре основной цепи.

Черту "-", которая находится не между двумя буквами или символами, применяли для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-\text{CONH}_2$ присоединен через атом углерода.

Термин "необязательно замещенный" по отношению к конкретному фрагменту соединения формулы 1 (например, необязательно замещенная гетероарильная группа) относится к фрагменту, содержащему 0, 1, 2 или более заместителей. Например, "необязательно замещенный алкил" охватывает и "алкил", и "замещенный алкил", как определено ниже.

Специалистам в данной области техники будет понятно, по отношению к любой группе, содержащей один или более заместителей, что не предусмотрено, что такие группы включают в себя любую замену или группы замены, которые являются пространственно невозможными, не осуществимы синтетическим способом и/или обладают собственной неустойчивостью.

В контексте данного документа термин "по меньшей мере одна химическая структурная единица" является взаимозаменяемым с термином "соединение".

В контексте данного документа термин "алкил" или "алкилен" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью с конкретным числом атомов углерода. Например, C_{1-10} алкил (или алкилен) предназначен для включения C_2 , C_3 , C_4 ,

C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкильных групп. Кроме того, например, "C₁-C₆-алкил" обозначает алкил с от 1 до 6 атомами углерода. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными таким образом, что один или более их атомов водорода заменены другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изо-пропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил), пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил) и тому подобное.

"Алкенил" или "алкенилен" предназначен для включения углеводородных цепей либо неразветвленной, либо разветвленной конфигурации и содержащих одну или более двойных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, "C₂₋₆алкенил" (или алкенилен) предназначен для включения C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкенильных групп. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, 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 тому подобное.

"Алкинил" или "алкинилен" предназначен для включения углеводородных цепей либо неразветвленной, либо разветвленной конфигурации и содержащих одну или более тройных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, "C₂₋₆алкинил" (или алкинилен) предназначен для включения C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильных групп, таких как этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и тому подобное. Специалисту в настоящей области техники будет понятно, что, если в настоящем описании применяют обозначение "CO₂", предусматривается, что это относится к группе $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$.

Когда термин "алкил" применяется вместе с другой группой, такой как "арилалкил", это объединение обозначает с большей конкретностью, по меньшей мере, один из заместителей, который содержит замещенный алкил. Например, "арилалкил" относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, где, по меньшей мере, один из заместителей представляет собой арил, такой как бензил. Таким образом, термин арил(C₀₋₄)алкил включает в себя замещенный низший алкил, содержащий, по меньшей мере, один арильный заместитель, и также включает в себя арил, непосредственно связанный с другой группой, то есть, арил(C₀)алкил. Термин "гетероарилалкил" относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, где, по меньшей мере, один из заместителей представляет собой гетероарил.

При ссылке на замещенную алкенильную, алкинильную, алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую группу, эти группы являются замещенными от одного до трех заместителями, как определено выше для замещенных алкильных групп. Термин "алкокси" относится к атому кислорода, замещенному алкилом или замещенным алкилом, как определено в настоящем описании. Например, термин "алкокси" включает в себя группу -O-C₁₋₆алкил, 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 тому подобное.

"Низший алкокси" относится к алкоксигруппам, содержащим от одного до четырех атомов углерода.

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

В контексте данного документа термин "замещенный" означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменен выбором из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышена. Когда заместитель представляет собой оксо или кето, (то есть, =O), тогда заменено 2 атома водорода на атоме. Кетозаместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Если не указано иное, заместители именуются на основании базовой структуры. Например, является понятным, что когда (циклоалкил)алкил указан как возможный заместитель, точкой присоединения этого заместителя к базовой структуре является алкильная часть. В контексте данного документа двойные связи в кольце являются двойными связями, которые образованы между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N). Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям или приемлемым промежуточным соединениям синтеза. Подразумевается, что стабильное соединение или стабильная структура означает соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения из реакционной смеси до приемлемой степени чистоты и последующего включения в состав эффективного терапевтического агента. Является предпочтительным, чтобы перечисленные в данном случае соединения не содержали N-галоген, группу S(O)₂H или S(O)H.

Термин "циклоалкил" относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би-или полициклические кольцевые системы. C₃₋₇циклоалкил предназначен для включения C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇ циклоалкильных групп. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил и тому подобное. В контексте данного документа термин "карбоцикл" или "карбоциклический остаток" предназначен для обозначения любого стабильного 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного моноциклического или бициклического или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членного бициклического или трициклического кольца, любое из которых может быть насыщенным,

карбоциклы содержат от 3 до 6 кольцевых атомов, еще более часто 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклические карбоциклы содержат от 7 до 12 кольцевых атомов, например, расположенных как бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] система, или 9 или 10 кольцевых атомов, расположенных как бицикло [5,6] или [6,6] система. Примеры моно- и бициклических карбоциклов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, фенил и нафтил. Карбоциклическое кольцо может быть замещено, в этом случае заместители выбраны из перечисленных выше для циклоалкильных и арильных групп. Термин "гетероатомы" включает кислород, серу и азот.

Если в контексте данного документа термин "ненасыщенный" относится к кольцу или группе, это кольцо или группа могут быть полностью ненасыщенными или частично ненасыщенными.

По всему описанию группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области техники с получением стабильных фрагментов и соединений, и соединений, применимых как фармацевтически приемлемые соединения, и/или промежуточных соединений, применимых при получении фармацевтически приемлемых соединений. Соединения формулы I могут существовать в свободной форме (без ионизации) или могут образовывать соли, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что ссылка на соединения по настоящему изобретению включает в себя ссылку на их свободную форму и соли. Термин "соль(и)" обозначает кислотные и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин "соль(и)" может включать цвиттерионы (внутренние соли), например, если соединение формулы I содержит и основной фрагмент, такой как амин или пиридиновое или имидазольное кольцо, и кислотный фрагмент, такой как карбоновая кислота. Фармацевтически приемлемые (то есть, не токсичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, такие как, например, приемлемые соли металлов и аминов, в которых катион не вносит значительный вклад в токсичность или биологическую активность такой соли. Тем не менее, могут применяться другие соли, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут быть использованы в процессе получения, и, таким образом, предусмотрены в пределах объема настоящего изобретения. Соли соединений формулы I могут быть образованы, например, путем осуществления взаимодействия соединения формулы I с количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, в которой соль осаждается, или в водной среде, с последующей лиофилизацией. Приводимые в качестве примера соли присоединения кислоты включают ацетаты (которые образованы с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, fumarаты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с хлористоводородной кислотой), гидробромиды (образованные с бромоводородом), гидроиодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (которые образованы с серной кислотой), сульфонаты (которые упомянуты в настоящем описании), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и тому подобные. Приводимые в качестве примера основные соли включают аммонийные соли, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли бария, цинка и алюминия, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такие как триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенэтиламин, 1-эфенамин, N,N'-дибензилэтилендиамин, дегидроабиэтиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или подобные фармацевтически приемлемые амины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и тому подобные. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы агентами, такими как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и иодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и иодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и другие.

Предпочтительные соли включают хлоргидратные, гидрогенсульфатные, метансульфонатные, фосфатные или нитратные соли.

Фраза "фармацевтически приемлемый" в контексте данного документа применяется для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или дозированных лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с разумным соотношением польза/риск. В контексте данного документа "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли основных групп неорганической или органической кислоты, такие как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фар-

мацевтически приемлемые соли включают типичные нетоксичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие типичные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфамовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изэтиновая и тому подобные.

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

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

Настоящее изобретение предусматривает включение всех изотопов атомов, входящих в состав соединений по настоящему изобретению. Изотопы включают те атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но различными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Меченые изотопами соединения по изобретению, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным здесь, с применением подходящего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, применяемого в других случаях.

Также предусмотрены пролекарства и сольваты соединений по настоящему изобретению. Термин "пролекарство" обозначает соединение, которое после введения субъекту подвергается химическому превращению путем метаболических или химических процессов с получением соединения формулы I, и/или его соли, и/или сольвата. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биоактивного агента (то есть, соединения формулы I), является пролекарством в пределах объема и сущности настоящего изобретения. Например, соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств путем гидролиза в организме с образованием соединения формулы I *per se*. Такие пролекарства предпочтительно вводили перорально, поскольку гидролиз во многих случаях проходит главным образом под воздействием пищеварительных ферментов.

Парентеральное введение может применяться, если сложный эфир *per se* является активным, или в тех случаях, когда гидролиз проходит 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 сложные эфиры, применяемые, например, в области пенициллинов и цефалоспоринов. Такие сложные эфиры могут быть получены традиционными способами, известными в области техники. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области. Для примеров производных таких пролекарств см.:

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

каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

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

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

Полезность

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

Соответственно, соединения формулы I являются полезными при лечении состояний, связанных с модуляцией функции IL-23 или IFN α , и в особенности селективном ингибировании функции IL-23, IL-12 и/или IFN α посредством воздействия на Tyk2 для опосредования передачи сигнала. Такие состояния включают связанные с IL-23, IL-12 или IFN α заболевания, при которых патогенные механизмы опосредованы этими цитокинами. В контексте данного документа термины "лечить" или "лечение" охватывают лечение патологического состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включают: (a) предотвращение или отсрочку возникновения патологического состояния у млекопитающего, в частности, когда указанное млекопитающее предрасположено к данному патологическому состоянию, но еще не установлено, что таковое у него имеется; (b) ингибирование патологического состояния, то есть, прекращение его развития; и/или (c) достижение полного или частичного уменьшения симптомов или патологического состояния и/или облегчение, улучшение интенсивности симптомов, уменьшение или излечение заболевания или расстройства и/или его симптомов.

С точки зрения их активности в качестве модуляторов стимулированных IL-23, IL-12 и IFN α клеточных реакций соединения формулы I применимы при лечении связанных с IL-23, IL-12 или IFN α заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, такие воспалительные заболевания, как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, бронхиальная астма, реакции трансплантат против хозяина, отторжение аллотрансплантата, хроническая обструктивная болезнь легких; такие аутоиммунные заболевания, как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, кожная волчанка, волчаночный нефрит, дискоидная красная волчанка, псориаз; аутовоспалительные заболевания, включая CAPS, TRAPS, FMF, развившуюся у взрослых болезнь Стилла, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, подагру, подагрический артрит; метаболические заболевания, включая сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, инфаркт миокарда; такие деструктивные заболевания костей, как болезнь резорбции костной ткани, остеоартрит, остеопороз, связанные с множественной миеломой нарушения костей; такие пролиферативные заболевания, как острый миелобластный лейкоз, хронический миелолейкоз; ангиогенные нарушения, такие как ангиогенные нарушения, включая солидные опухоли, окулярную неоваскуляризацию и инфантильные гемангиомы; такие инфекционные заболевания, как сепсис, септический шок и шигеллез; такие нейродегенеративные заболевания, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральные ишемии или нейродегенеративные заболевания, вызванные травматическим повреждением, такие онкологические и вирусные заболевания, как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома и HIV-инфекция и CMV ретинит, AIDS, соответственно.

Более конкретно, определенные состояния или заболевания, которые можно лечить соединениями по данному изобретению включают, но не ограничиваются ими, панкреатит (острый или хронический), бронхиальную астму, аллергии, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, кожную волчанку, волчаночный нефрит, дискоидную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, хронический активный гепатит, тяжелую миастению, множественный склероз, воспалительное заболевание кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакцию трансплантата против хозяина, индуцированную

эндотоксином воспалительную реакцию, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, обусловленный краснухой артрит, острый синовит, заболевания β -клеток поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритные состояния, церебральную малярию, хроническое легочное воспалительное заболевание, силикоз, легочный саркоидоз, заболевание резорбции костной ткани, отторжение аллотрансплантата, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, возникающие вследствие инфекции кахексии, келоидные образования, образование рубцовой ткани, неспецифический язвенный колит, жар, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральные ишемии или вызванные травматическим повреждением нейродегенеративные заболевания; ангиогенные нарушения, включая солидные опухоли, окулярную неоваскуляризацию и инфантильные гемангиомы; вирусные заболевания, включая инфекцию острого гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), HIV-инфекцию и CMV ретинит, AIDS, ARC или злокачественность и герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию при вызванной инсультом острой сердечной недостаточности, органную гипоксию, сосудистую гиперплазию, сердечную и почечную реперфузионную травму, тромбоз, гипертрофию сердца, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, связанные с простагландин-эндопероксид-синтазой 2 и вульгарную пузырчатку. Предпочтительные способы лечения представляют собой те, при которых состояние выбрано из болезни Крона, неспецифического язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и вульгарной пузырчатки. Альтернативно, предпочтительные способы лечения представляют собой те, при которых состояние выбрано из ишемически-реперфузионного повреждения, включая ишемически-реперфузионное повреждение головного мозга, возникающее из-за инсульта, и сердечное ишемически-реперфузионное повреждение, возникающей из-за инфаркта миокарда. Другой предпочтительный способ лечения представляет собой тот, при котором состояние представляет собой множественную миелому.

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

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

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

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

Приведенные выше другие терапевтические агенты при применении в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут применяться, например, в количествах, указанных в Physicians' Desk Reference (PDR) или иным образом определенных специалистом средней квалификации в данной области техники. В способах по настоящему изобретению такой другой терапевтический агент(ы) может быть введено до, одновременно или после введения соединений по изобретению. В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, способные лечить связанные с IL-23, IL-12 или IFN α состояния путем ингибирования опосредованной Tук2 передачи сигнала, включая опосредованные IL-23-, IL-12 и/или IFN α заболевания, как описано выше. Композиции по настоящему изобретению могут содержать другие описанные выше терапевтические агенты и могут быть составлены, например, с

применением традиционных твердых или жидких наполнителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок такого типа, который соответствует виду нужного введения (например, вспомогательные вещества, связующие вещества, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.д.) в соответствии с техниками, которые хорошо известны в области фармацевтических препаратов.

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

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к средам, обычно принятым в настоящей области техники для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, находящихся в пределах компетенции специалистов средней квалификации в данной области техники. К ним относятся, без ограничения, тип и природа составляющегося активного агента; субъект, которому вводится композиция, содержащая агент; предполагаемый путь введения композиции и целевое терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также множество твердых и полутвердых лекарственных форм. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, такие дополнительные ингредиенты, включаемые в композицию по множеству причин, например, для стабилизации активного агента, связующие вещества и так далее, хорошо известны специалистам средней квалификации в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей, а также факторов, участвующих в их отборе, можно найти в различных доступных источниках, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985), содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

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

Иллюстративные композиции для местного введения включают носитель для местного применения, такой как PLASTIBASE® (минеральное масло, загущенное полиэтиленом). Иллюстративные 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 загустителя и подсластителя или ароматизаторы, которые известны в данной области; и таблетки с немедленным высвобождением, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, дикальцийфосфат, крахмал, стеарат магния и/или лактозу, и/или другие вспомогательные вещества, связующие, наполнители, разрыхлители, разбавители и смазывающие вещества, такие как известные в данной области. Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены перорально путем сублингвального и/или трансбуккального введения, например, с формованными, спрессованными или сублимированными таблетками. Иллюстративные композиции могут включать быстрорастворимые разбавители, такие как маннит, лактоза, сахароза и/или циклодекстрины. Кроме того, в такие составы могут быть включены высокомолекулярные вспомогательные вещества, такие как целлюлозы (AVICEL®) или полиэтиленгликоли (PEG); вспомогательное вещество для придания адгезии со слизистой, такое как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (SCMC) и/или сополимер малеинового ангидрида (например, GANTREZ®); и такие агенты для контроля высвобождения, как полиакриловый сополимер (например, CARBOPOL 934®). Смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, ароматизаторы, красители и стабилизаторы также могут быть добавлены для простоты изготовления и применения.

Иллюстративные композиции для назального аэрозоля или ингаляционного введения включают растворы, которые могут содержать, например, бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, промоторы абсорбции для усиления абсорбции и/или биологической доступности и/или другие солюби-

лизирующие или диспергирующие агенты, известные в данной области техники.

Иллюстративные композиции для парентерального введения включают инъекционные растворы или суспензии, которые могут содержать, например, такие подходящие нетоксичные, парентерально приемлемые разбавители или растворители, как маннит, 1,3-бутандиол, воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия или другие подходящие диспергирующие или смачивающие и суспендирующие агенты, включая синтетические моно- или диглицериды и жирные кислоты, включая олеиновую кислоту. Иллюстративные композиции для ректального введения включают суппозитории, которые могут содержать, например, подходящие нераздражающие вспомогательные вещества, такие как масло какао, синтетические сложные эфиры глицерина или полиэтиленгликоли, которые представляют собой твердые при обычных температурах, но тают и/или растворяются в ректальной полости с высвобождением лекарственного средства. Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть определено специалистом средней квалификации в данной области техники и предусматривает иллюстративные дозировки для млекопитающего, составляющие от около 0,05 до 1000 мг/кг; от 1 до 1000 мг/кг; от 1 до 50 мг/кг; от 5 до 250 мг/кг; от 250 до 1000 мг/кг массы тела активного соединения в день, которые могут быть введены в виде однократной дозы или в виде отдельных разделенных доз, например, от 1 до 4 раз в день. Следует понимать, что конкретная доза и частота приема для любого конкретного субъекта может изменяться и будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, вид, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта, режим и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и серьезность конкретного состояния. Предпочтительные субъекты для лечения включают животных, наиболее предпочтительно, виды млекопитающих, такие как люди, а также домашние животные, такие как собаки, кошки, лошади и тому подобное. Таким образом, когда в настоящем документе применяется термин "пациент", этот термин предназначен для включения всех субъектов, наиболее предпочтительно, видов млекопитающих, которые зависят от модуляции опосредованных IL-23, IL-12 и/или IFN α функций.

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы многими способами, доступными специалистам в органической химии. Общие схемы синтеза для получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Эти схемы являются иллюстративными, и подразумевается, что они не ограничивают возможные методики, которые специалист в данной области техники может применять для получения раскрытых в настоящем описании соединений. Различные способы получения соединений по настоящему изобретению будут очевидны специалисту в данной области. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности с получением целевого соединения или соединений. Примеры соединений по настоящему изобретению, полученных способами, описанными в общих схемах, представлены в разделах получения и примеров, изложенных далее в данном документе.

Примеры

Получение соединений формулы (I) и промежуточные соединения, применяемые при получении соединений формулы (I), могут быть синтезированы с применением способов, представленных в следующих примерах и соответствующих методиках. Подразумевается, что способы и условия, применяемые в этих примерах, и конкретные соединения, полученные в этих примерах, не являются ограничивающими, но подразумевается, что они демонстрируют, как соединения формулы (I) могут быть получены. Исходные вещества и реагенты, применяемые в этих примерах, если они не получены способом, описанным в настоящем изобретении, как правило, являются или коммерчески доступными, или известны из химической литературы, или могут быть получены способами, описанными в химической литературе.

В представленных примерах выражение "высушенный и концентрированный", как правило, относится к сушке раствора в органическом растворителе над либо сульфатом натрия, либо сульфатом магния, с последующей фильтрацией и удалением растворителя из фильтрата (обычно при пониженном давлении и при температуре, подходящей для стабильности получаемого вещества). Колоночную хроматографию выполняли с предварительно упакованными картриджами с силикагелем с применением хроматографического прибора ISCO со средним давлением (Teledyne Corporation), с элюированием указанным растворителем или смесью растворителей. Использовали следующие аббревиатуры.

Аббревиатуры

Аббревиатура	Значение
Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
anhyd.	безводный
aq.	водный
Bn	бензил
Bu	бутил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
BOP	бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)-фосфоний гексафторфосфат
CV	объем колонки
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIC	<i>N,N'</i> -диизопропилкарбодиимид
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
Et	этил
H или H ₂	водород
h, hr или hrs	час(часы)
hex	гексан
i	изо
ISCO	автоматизированная хроматография
HOAc или AcOH	уксусная кислота
HCl	хлористоводородная кислота
HPLC	жидкостная хроматография высокого давления
LC	жидкостная хроматография
LiHMDS	литий бис(триметилсилил)амид
M	молярность
mM	миллимолярность
Me	метил
MeOH	метанол
MHz	мегаГерц
min.	минута(минуты)
mins	минута(минуты)
M+1	(M+H) ⁺
MS	масс-спектрометрия
n или N	нормальность
nm	нанометр
nM	наномолярный
Pd/C	палладий на углеродном носителе
Ph	фенил
Pr	пропил
PSI	фунты на квадратный дюйм
rb	круглодонная колба
rt	комнатная температура
Ret Time	время удерживания
sat.	насыщенный
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Способы получения

Способы получения, изложенные ниже, представлены для синтеза реагентов, которые не были получены из коммерчески доступных источников, и применялись для получения соединений формулы I по настоящему изобретению. Все хиральные соединения в таблицах и схемах являются рацемическими, если не указано иное.

Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенной фазой ("ВЭЖХ") выполняли на жидкостных хроматографах Shimadzu 8A с применением колонок YMC S5 ODS (20×100, 20×250 или 30×250 миллиметров ("мм")). Градиентное элюирование выполняли со смесями метанола ("MeOH")/воды в присутствии 0,1% трифторуксусной кислоты ("TFA").

Методы ВЭЖХ.

Метод А.

Колонка: Waters Acquity BEH C18 2,0×50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,1% TFA;

подвижная фаза В: MeCN с 0,1% TFA;

температура: 40°C;

скорость потока 1 мл/мин;

градиент: 0-100% В за 1,5 мин, затем 0,5 мин изократическое элюирование при 100% В.

QC-ACN-AA-XB: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм;

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония;

температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0,75-минутное удерживание при 100% В;

скорость потока: 1,0 мл/мин;

детектирование: УФ при 220 нм.

Метод Е.

Колонка: Phenomenex Kinetics C18, 2,1×50 мм, частицы 2,1 мкм;

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония;

подвижная фаза А: 10% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA;

подвижная фаза В: 90% ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; температура: 40°C;

градиент: 0-100% В за 2 мин, детектирование: УФ при 220 нм.

Метод F.

Колонка: YMC Combiscreen ODS-A 4,6×50 мм S-5; 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония;

подвижная фаза А: 10% метанола в воде с 0,1% TFA;

подвижная фаза В: 90% метанола в воде с 0,1% TFA;

температура: комнатная; скорость потока: 1 мл/мин;

градиент: 0-100% В за 4 мин, затем 1 мин изократическое элюирование при 100% В;

детектирование: УФ при 254 нм.

Метод QC-ACN-AA-XB.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0,75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1,0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Метод QC-ACN-TFA-XB.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 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;

температура: 50°C;

градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0,75-минутное удерживание при 100% В;

скорость потока: 1,0 мл/мин;

детектирование: УФ при 220 нм.

Метод I.

Колонка: Sunfire C18 (4,6×150) мм, 3,5 мкм;

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA;

температура: 50°C;

градиент: 10-100% В за 12 мин;

скорость потока: 1 мл/мин.

Метод TS1.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1×50 мм), 1,7 мкм;

растворитель А=100% вода с 0,05% TFA;

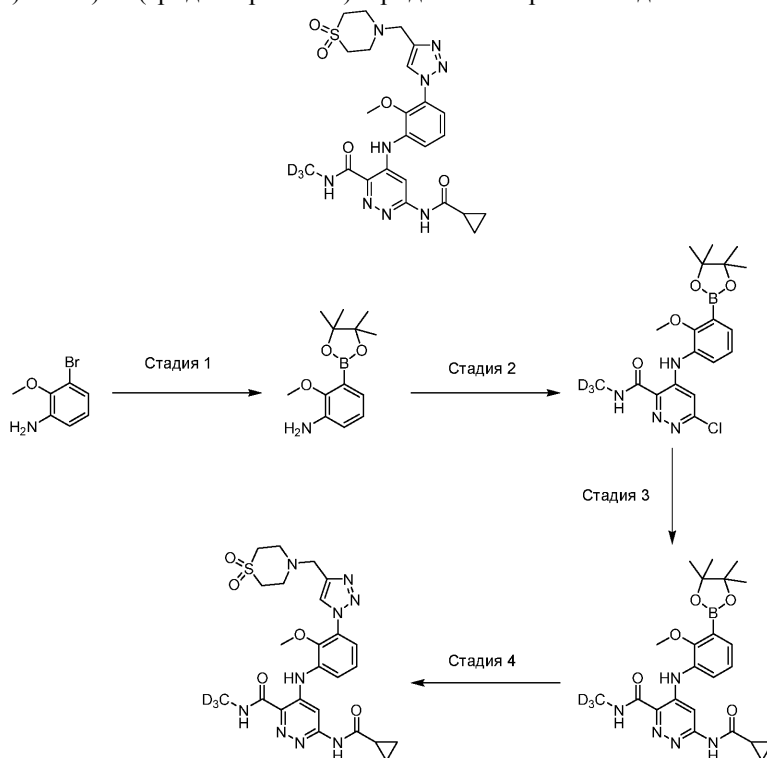
растворитель В=100% ацетонитрил с 0,05% TFA;

градиент =2-98% В за 1 мин, затем 0,5-минутное удерживание при 98% В;

скорость потока: 0,8 мл/мин.

Пример 1.

6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-4-((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-(тридеийтерометил)пиридазин-3-карбоксамид



Стадия 1.

Смесь 3-бром-2-метоксанилина (500 мг, 2,48 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (943 мг, 3,71 ммоль), KOAc (729 мг, 7,42 ммоль) и PdCl₂(dppf) (91 мг, 0,124 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали барботированием газообразного азота в течение 10 мин. Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 4,5 ч. После завершения Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и сразу загружали на пробку из силикагеля для очистки с помощью колоночной хроматографии, элюируя гексанами/EtOAc 0-100%. Целевые фракции концентрировали, и вещество дополнительно очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя DCM/MeOH 0-10%, с получением 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина. ЖХ-МС m/z 250,0 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 0,73 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод TS1). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,12 (dd, J=7,3, 1,7 Гц, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 1H), 3,82 (s, 5H), 1,37 (s, 12H).

Стадия 2.

К раствору 4,6-дихлор-N-тридеийтерометилпиридазин-3-карбоксамид (295 мг, 1,41 ммоль) и 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (387 мг, 1,55 ммоль) в THF (6 мл) добавляли LiHMDS (1M в THF, 3,53 мл, 3,53 ммоль). Реакционную смесь в вials перемешивали при 25°C в течение 20 мин. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония и разбавляли DCM и водой. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое предполагали количественно как 6-хлор-4-((2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)-N-тридеийтерометилпиридазин-3-карбоксамид (1,41 ммоль) и применяли как есть. ЖХ-МС m/z 422,1 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 1,07 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод TS1).

Стадия 3.

Смесь 6-хлор-4-((2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)-N-тридеийтерометилпиридазин-3-карбоксамид (0,11 ммоль, неочищенный со стадии 2), циклопропанкарбоксамид (50,5 мг, 0,593 ммоль), Pd₂(dba)₃ (10,9 мг, 0,012 ммоль), Xantphos (13,7 мг, 0,024 ммоль) и Cs₂CO₃ (97 мг, 0,296 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) дегазировали барботированием газообразного азота через смесь в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и сразу загружали на силикагель для очистки с помощью колоночной хроматографии, элюируя DCM/MeOH 0-10%, с получением целевого продукта, смешанного с водорастворимыми примесями. Собранные фракции растворяли в DCM и промывали водой три раза, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)-N-тридеийтерометилпиридазин-3-карбоксамид (27 мг, 0,057 ммоль,

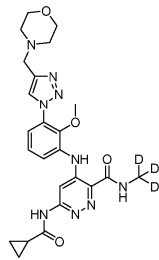
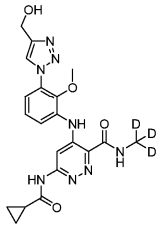
52% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 471,2 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,95 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод TS1). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,90 (s, 1H), 9,53 (br. s., 1H), 8,20-8,14 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,17 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,79 (ddd, $J=12,3, 7,9, 4,4$ Гц, 1H), 1,36 (s, 12H), 1,12-1,07 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 2H).

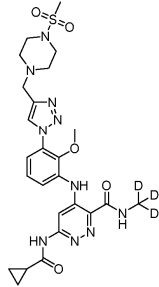
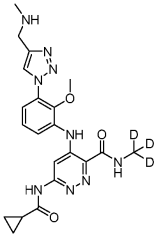
Стадия 4.

6-(Циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (20 мг, 0,043 ммоль) суспендировали в MeOH (0,3 мл) и добавляли азид натрия (5,5 мг, 0,085 ммоль) и ацетат меди(II) (1,9 мг, 0,011 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере воздуха при 65°C в течение 2,5 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли аскорбат натрия (2,1 мг, 0,011 ммоль) и 4-(проп-2-ин-1-ил)тиоморфолин 1,1-диоксид (29,5 мг, 0,170 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакцию концентрировали, переносили в DMF, фильтровали через шприцевой фильтр 0,45 микрон и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters 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: 0-100% В за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-(4-((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид, TFA (11,4 мг, 0,017 ммоль, 38% выход). ЖХ-МС m/z 559,3 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 1,18 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод QC-ACN-AA-XB). Выделены ЯМР пики: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,66 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 0,91-0,77 (m, 4H).

Примеры в табл. 1 получали способом, аналогичным для получения примера 1.

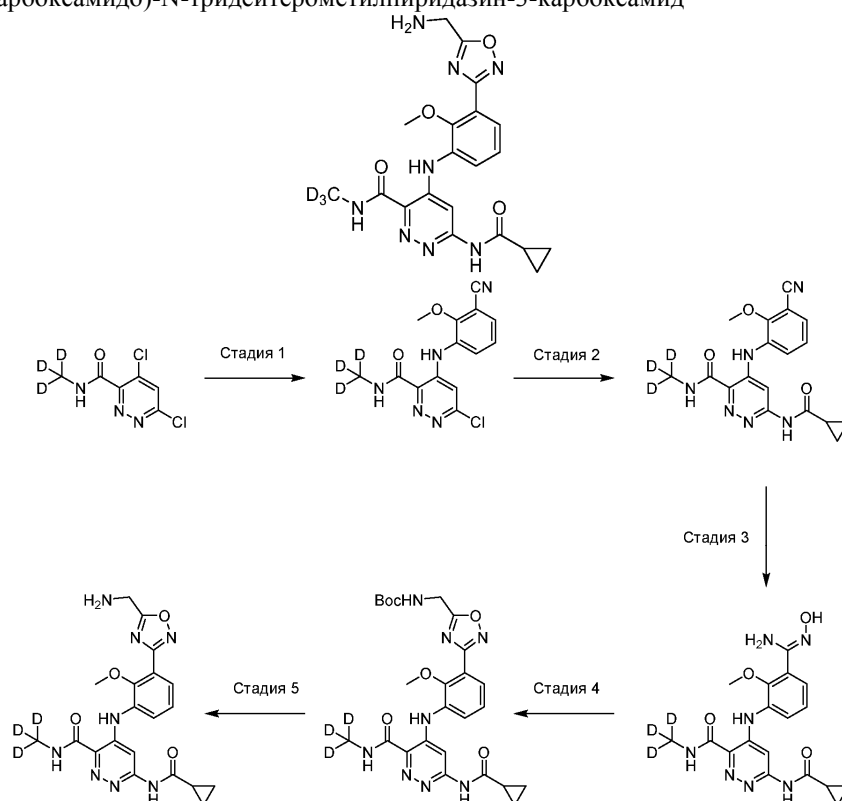
Таблица 1

Пример №.	Структура	MW	Набл. в МС ион	RT	QC Метод
2		510,6	511,4	1,19	QC-ACN-AA-XB
3		441,5	442,3	0,92	QC-ACN-TFA-XB

4		587,7	588,4	0,96	QC-ACN-TFA-XB
5		454,5	455,2	0,96	QC-ACN-AA-XB

Пример 6.

4-((3-(5-(аминометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид



Стадия 1.

К раствору 4,6-дихлор-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (605 мг, 2,89 ммоль) и 3-амино-2-метоксибензонитрила (472 мг, 3,18 ммоль) в THF (15 мл) добавляли LiHMDS (0,5 М в 2-МеТНФ, 18,52 мл, 9,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 35 мин. После завершения реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония, воды и DCM. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением вещества с предполагаемым количественным выходом 6-хлор-4-((3-циано-2-метоксифенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (2,89 ммоль). Переносили далее как есть. ЖХ-МС m/z 321,0 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,84 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод TS1).

Стадия 2.

Вещество со стадии 1 (6-хлор-4-((3-циано-2-метоксифенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-

карбоксамид (2,89 ммоль)), циклопропанкарбоксамид (1,23 г, 14,5 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,265 г, 0,289 ммоль), Xantphos (0,334 г, 0,578 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,354 г, 7,23 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) дегазировали барботированием газообразного азота через смесь в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 45 мин. После завершения реакцию смесь разбавляли DCM, фильтровали через слой целита и концентрировали. Сырое вещество затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, загружая в DMF и элюируя DCM/MeOH 0-10%, с получением фракций, содержащих водорастворимые примеси. Целевые фракции объединяли и пять раз промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-((3-циано-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид с предполагаемым количественным выходом (2,76 ммоль). Вещество переносили далее как есть. ЖХ-МС m/z 370,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,78 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод TS1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,37 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (t, J=7,9 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 1H), 0,90-0,75 (m, 4H).

Стадия 3.

К смеси 4-((3-циано-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (0,541 ммоль) и гидросиламина гидрохлорида (192 мг, 2,76 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли гидроксид калия (149 мг, 2,65 ммоль). Смесь герметично закрывали и нагревали до 80°C. Через 24 ч добавляли еще аликвоту гидросиламина гидрохлорида (192 мг, 2,76 ммоль) и гидроксида калия (149 мг, 2,65 ммоль), и реакцию нагревали в течение еще 90 мин при 80°C. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, переносили в DCM с небольшим количеством MeOH и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением (Z)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-(N'-гидроксикарбамидоил)-2-метоксифенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид с предполагаемым количественным выходом (0,541 ммоль). Вещество применяли как есть. ЖХ-МС m/z 403,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,55 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод TS1).

Стадия 4.

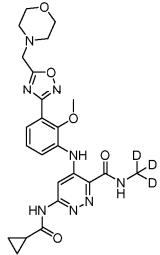
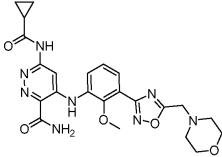
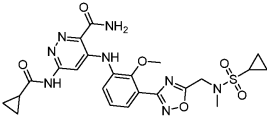
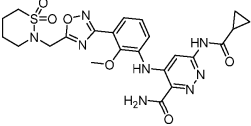
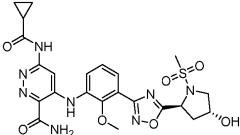
Порцию вещества (1/10) со стадии 3 ((Z)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-(N'-гидроксикарбамидоил)-2-метоксифенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (0,0541 ммоль)) суспендировали в DMF (0,5 мл) с 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)уксусной кислотой (19 мг, 0,108 ммоль). К этой смеси добавляли DIC (0,020 мл, 0,130 ммоль) при комнатной температуре, и реакцию смесь перемешивали в течение 90 мин. Затем добавляли TBAF (1M в THF, 0,249 мл, 0,249 ммоль) одной порцией. Через 4 ч добавляли еще аликвоту TBAF (1M в THF, 0,12 мл, 0,12 ммоль). Через 16 ч реакцию останавливали путем добавления нескольких капель насыщенного водного раствора хлорида аммония, воды и DCM. Водный слой четыре раза экстрагировали 4/1 $\text{CHCl}_3/\text{iPrOH}$, и объединенный органический слой промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил ((3-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)карбамата с предполагаемым количественным выходом (0,0541 ммоль). Применяли как есть. ЖХ-МС m/z 542,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ВЭЖХ t_R 1,71 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод QC-ACN-AA-XB).

Стадия 5.

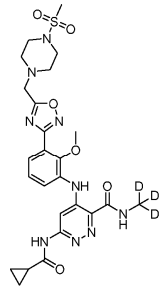
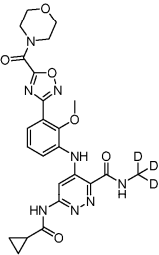
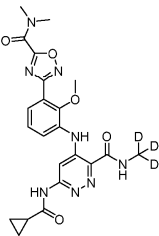
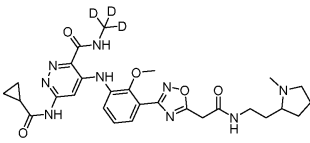
Половину вещества со стадии 4 (трет-бутил((3-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)карбамата (0,0270 ммоль) суспендировали в DCM (0,5 мл) и TFA (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакцию концентрировали. Неочищенный остаток переносили в DMF с несколькими каплями Et_3N , чтобы погасить остаточную TFA. Вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-55% В за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 4-((3-(5-(аминометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (1,2 мг, 2,61 мкмоль, 9,66% выход). ЖХ-МС m/z 442,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ВЭЖХ t_R 1,11 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод QC-ACN-AA-XB). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,39 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,11-1,98 (m, 1H), 0,89-0,71 (m, 4H).

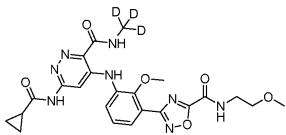
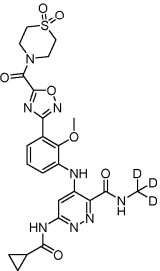
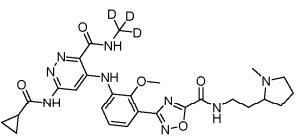
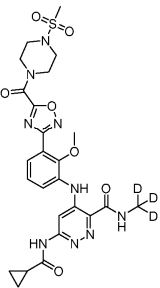
Примеры в табл. 2 получали способом, аналогичным для получения примера 6.

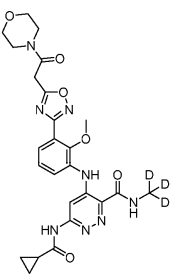
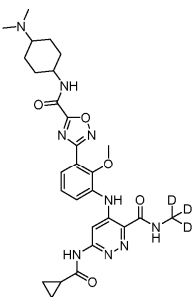
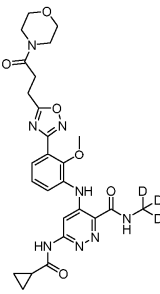
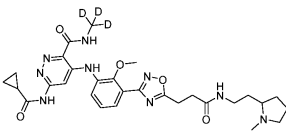
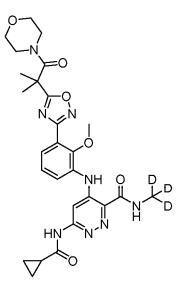
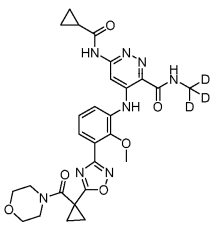
Таблица 2

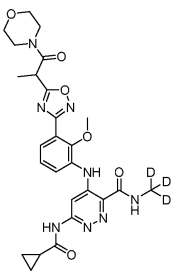
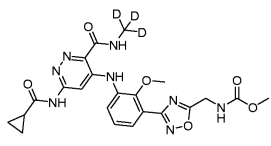
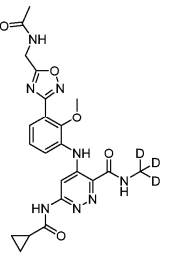
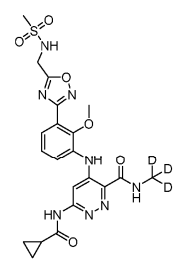
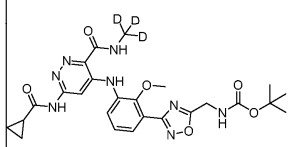
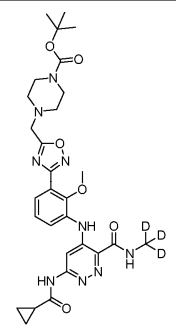
Прим ер No.	Структура	MW	Набл. в МС ион	RT	QC Метод
7		511,6	512,1	0,86	QC-ACN- TFA-XB
8		494,5	495,1	1,33	QC-ACN- AA-XB
9		542,6	543,1	1,45	QC-ACN- AA-XB
10		542,6	543,3	1,12	QC-ACN- TFA-XB
11		558,6	559	0,98	QC-ACN- TFA-XB

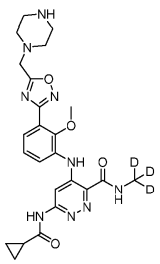
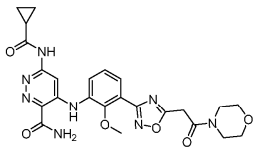
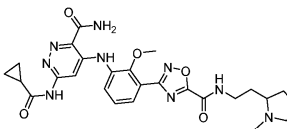
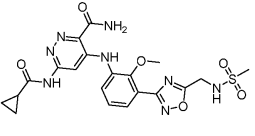
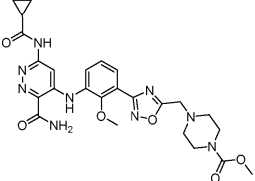
12		559,6	560,3	1,48	QC-ACN-AA-XB
13		564,6	565,3	1,26	QC-ACN-TFA-XB
14		568,6	569,3	1,52	QC-ACN-AA-XB

15		588,7	589,5	1,42	QC-ACN-AA-XB
16		525,5	526,2	1,45	QC-ACN-AA-XB
17		483,5	484,3	1,16	QC-ACN-TFA-XB
18		580,7	581,3	1,05	QC-ACN-AA-XB

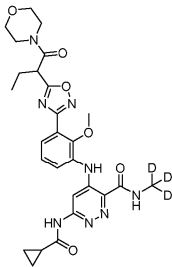
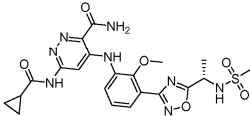
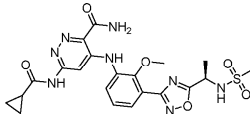
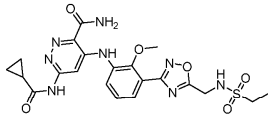
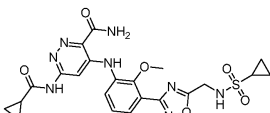
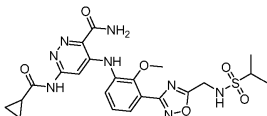
19		513,5	514,3	1,37	QC-ACN-AA-XB
20		573,6	574,3	1,11	QC-ACN-TFA-XB
21		566,6	567,4	1,1	QC-ACN-AA-XB
22		602,6	603,2	1,43	QC-ACN-AA-XB

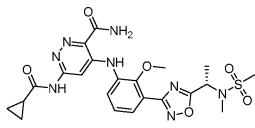
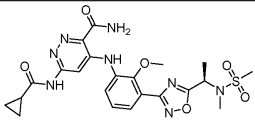
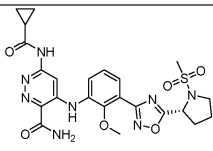
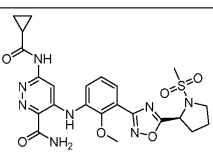
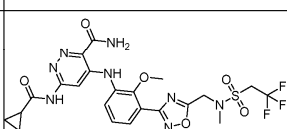
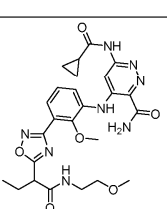
23		539,6	540,4	1,27	QC-ACN-AA-XB
24		580,7	581,3	1,16	QC-ACN-AA-XB
25		553,6	554,3	1,33	QC-ACN-AA-XB
26		594,7	595,4	0,86	QC-ACN-TFA-XB
27		567,6	568,3	1,38	QC-ACN-TFA-XB
28		565,6	566,5	1,16	QC-ACN-TFA-XB

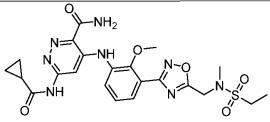
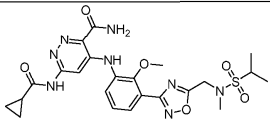
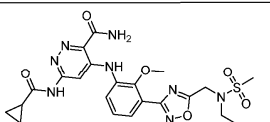
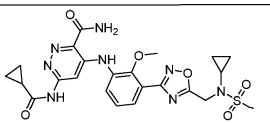
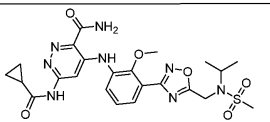
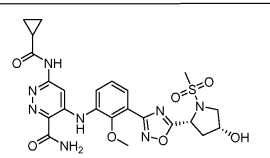
29		553,6	554,3	1,42	QC-ACN-AA-XB
30		499,5	500,1	1,14	QC-ACN-TFA-XB
31		483,5	484,1	0,99	QC-ACN-TFA-XB
32		519,6	520,1	1,08	QC-ACN-TFA-XB
33		541,6	542,2	1,49	QC-ACN-TFA-XB
34		610,7	611,4	1,85	QC-ACN-AA-XB

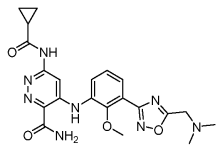
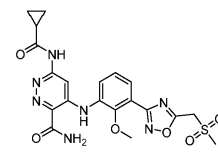
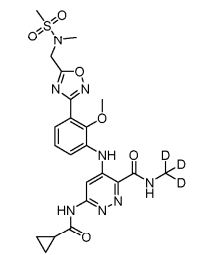
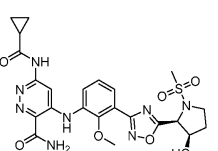
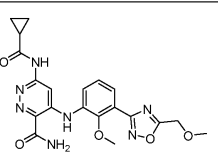
35		510,6	511,2	0,94	QC-ACN-TFA-XB
36		522,5	523,3	0,94	QC-ACN-TFA-XB
37		549,6	550,3	0,96	QC-ACN-AA-XB
38		502,5	503,2	1,1	QC-ACN-AA-XB
39		551,6	552,4	0,95	QC-ACN-TFA-XB

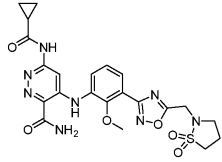
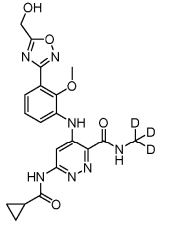
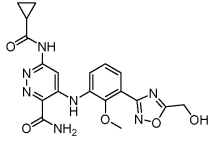
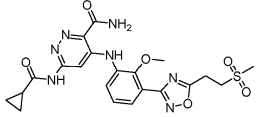
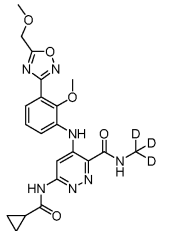
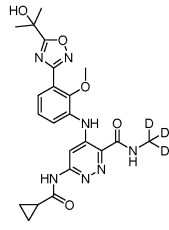
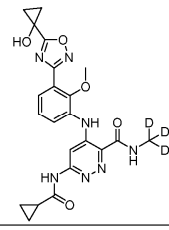
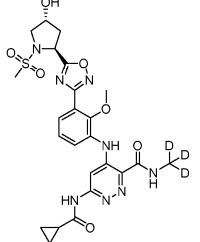
40		571,6	572,2	1,35	QC-ACN-AA-XB
41		555,6	556,2	1,46	QC-ACN-AA-XB
42		581,6	582,3	1,64	QC-ACN-AA-XB
43		569,6	570,3	1,37	QC-ACN-TFA-XB
44		516,5	517,1	1,32	QC-ACN-AA-XB

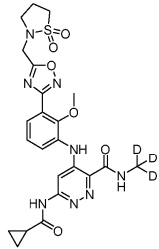
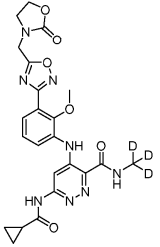
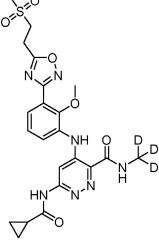
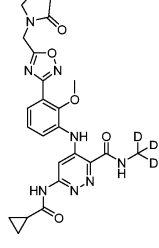
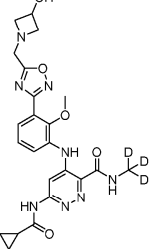
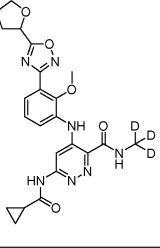
45		567,6	568,4	1,32	QC-ACN-TFA-XB
46		516,5	517,2	1,21	QC-ACN-AA-XB
47		516,5	517,1	1,21	QC-ACN-AA-XB
48		516,5	517,2	1,2	QC-ACN-AA-XB
49		528,5	529,2	1,25	QC-ACN-AA-XB
50		530,6	531,1	1,14	QC-ACN-TFA-XB

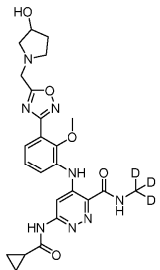
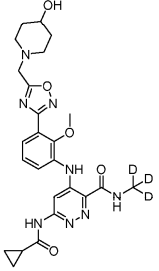
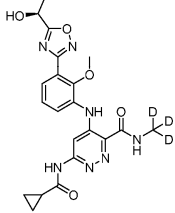
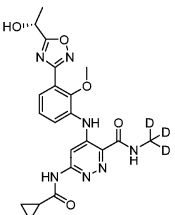
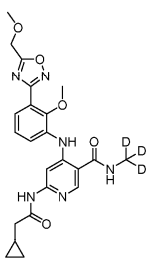
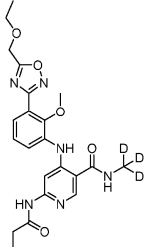
51		530,6	531,2	1,41	QC-ACN-AA-XB
52		530,6	531,1	1,22	QC-ACN-TFA-XB
53		542,6	543,1	1,37	QC-ACN-AA-XB
54		542,6	542,9	1,28	QC-ACN-TFA-XB
55		584,5	585	1,56	QC-ACN-AA-XB
56		538,6	539,2	1,36	QC-ACN-AA-XB

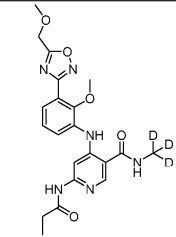
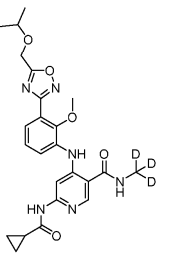
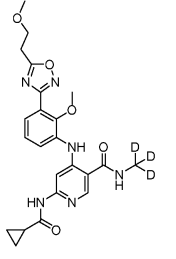
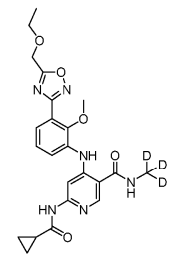
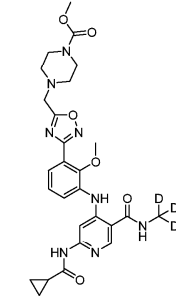
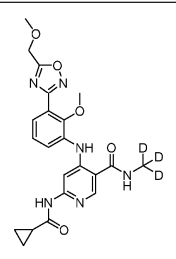
57		530,6	531,2	1,37	QC-ACN-AA-XB
58		544,6	545,2	1,27	QC-ACN-TFA-XB
59		530,6	531,2	1,38	QC-ACN-AA-XB
60		542,6	543,2	1,22	QC-ACN-TFA-XB
61		544,6	545,4	1,23	QC-ACN-TFA-XB
62		558,6	559,1	1,14	QC-ACN-AA-XB

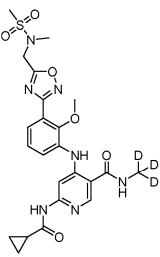
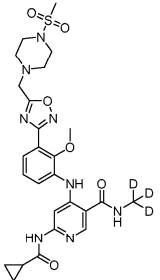
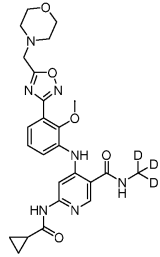
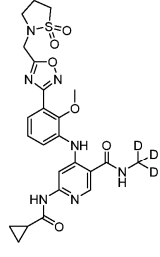
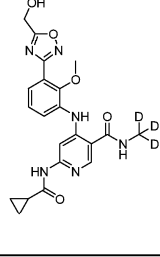
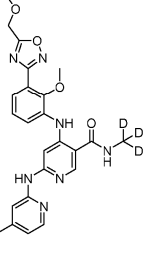
63		452,5	453,1	1,34	QC-ACN-AA-XB
64		487,5	488	0,96	QC-ACN-TFA-XB
65		533,6	534,1	1,17	QC-ACN-TFA-XB
66		558,6	559,3	0,93	QC-ACN-TFA-XB
67		439,4	440,1	1,37	QC-ACN-AA-XB

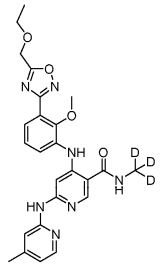
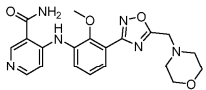
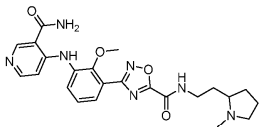
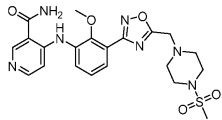
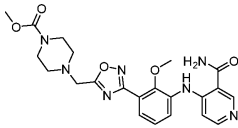
68		528,5	529,1	1,26	QC-ACN-AA-XB
69		442,5	443,3	0,95	QC-ACN-TFA-XB
70		425,4	426,2	0,85	QC-ACN-TFA-XB
71		501,5	502,1	0,97	QC-ACN-TFA-XB
72		456,5	457,2	1,65	QC-ACN-AA-XB
73		470,5	471	1,18	QC-ACN-TFA-XB
74		468,5	469,3	1,39	QC-ACN-AA-XB
75		575,6	576,2	1,06	QC-ACN-TFA-XB

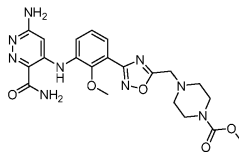
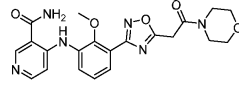
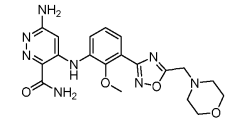
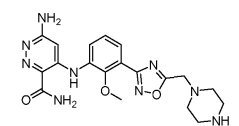
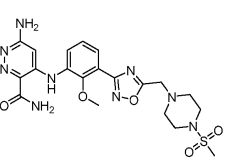
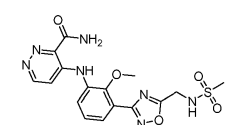
76		545,6	546,2	1,11	QC-ACN-TFA-XB
77		511,5	512,2	1,24	QC-ACN-AA-XB
78		518,6	519,3	1,08	QC-ACN-AA-XB
79		509,5	510,3	1,37	QC-ACN-TFA-XB
80		497,5	498,2	1,11	QC-ACN-TFA-XB
81		482,5	483,2	1,31	QC-ACN-AA-XB

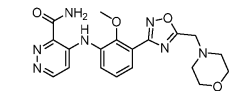
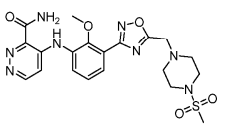
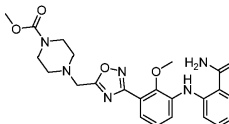
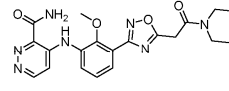
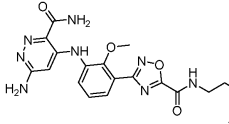
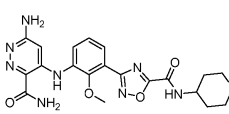
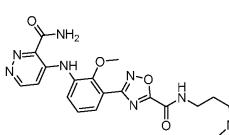
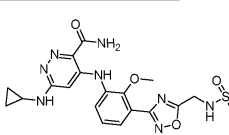
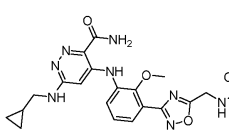
82		511,6	512,2	0,79	QC-ACN-TFA-XB
83		525,6	526	1,22	QC-ACN-AA-XB
84		456,5	457	1,29	QC-ACN-TFA-XB
85		456,5	457	1,46	QC-ACN-AA-XB
86		469,5	470,4	1,23	QC-ACN-TFA-XB
87		457,5	458,3	1,53	QC-ACN-AA-XB

88		443,5	444	1,12	QC-ACN-TFA-XB
89		483,5	484,2	1,73	QC-ACN-AA-XB
90		469,5	470,2	1,43	QC-ACN-AA-XB
91		469,5	470,2	1,56	QC-ACN-AA-XB
92		567,6	568,2	1,42	QC-ACN-AA-XB
93		455,5	456	1,08	QC-ACN-TFA-XB

94		532,6	533,2	1,31	QC-ACN-AA-XB
95		587,7	588	1,5	QC-ACN-AA-XB
96		510,6	511,1	1,29	QC-ACN-AA-XB
97		544,6	545,1	1,3	QC-ACN-AA-XB
98		441,5	442,2	1,19	QC-ACN-TFA-XB
99		478,5	479,1	1,5	QC-ACN-AA-XB

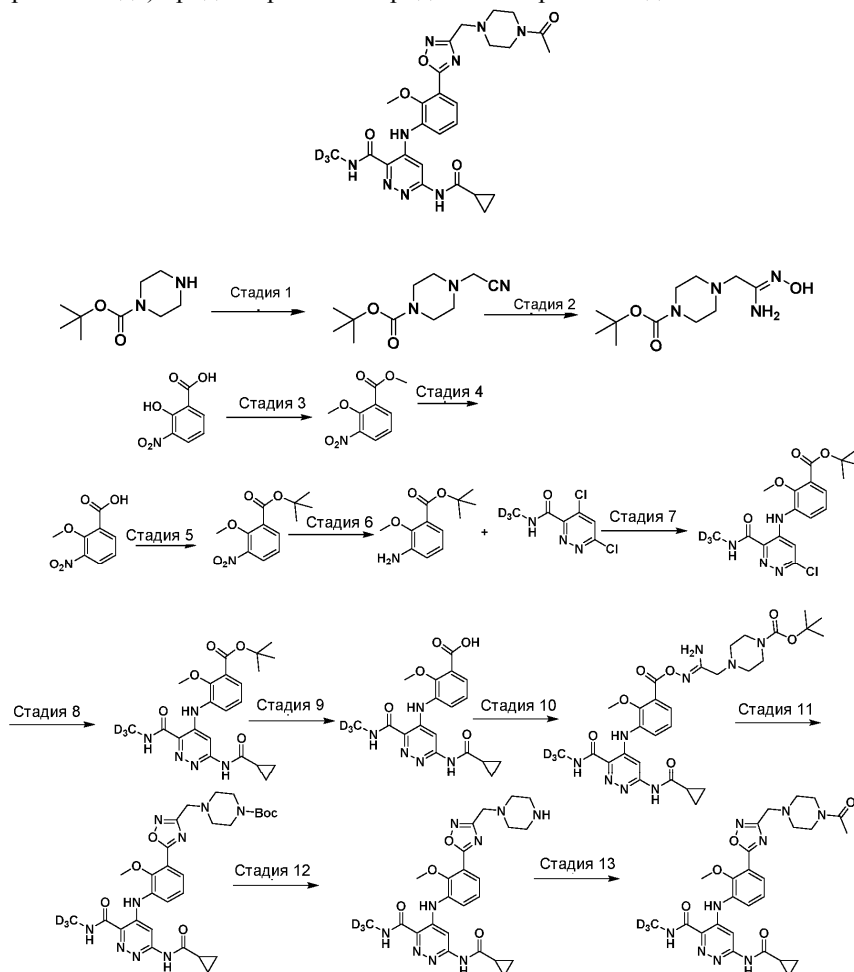
100		492,6	493,2	1,79	QC-ACN-AA-XB
101		410,4	411,1	1,1	QC-ACN-AA-XB
102		465,5	466,4	0,76	QC-ACN-AA-XB
103		487,5	488,2	0,7	QC-ACN-TFA-XB
104		467,5	468,4	1,12	QC-ACN-AA-XB

105		483,5	484,1	1,15	QC-ACN-AA-XB
106		438,4	439,2	0,88	QC-ACN-AA-XB
107		426,4	427,4	0,91	QC-ACN-AA-XB
108		425,5	426,3	0,51	QC-ACN-TFA-XB
109		503,5	504,2	0,95	QC-ACN-AA-XB
110		419,4	420,3	0,85	QC-ACN-AA-XB

111		411,4	412,2	0,99	QC-ACN-AA-XB
112		488,5	489,2	1,05	QC-ACN-AA-XB
113		468,5	469,4	1,14	QC-ACN-AA-XB
114		439,4	440,4	0,91	QC-ACN-AA-XB
115		481,5	482,2	0,73	QC-ACN-AA-XB
116		467,5	468,3	0,55	QC-ACN-TFA-XB
117		466,5	467,2	0,79	QC-ACN-AA-XB
118		474,5	475,1	1,13	QC-ACN-AA-XB
119		488,5	489,3	1,22	QC-ACN-AA-XB

Пример 120.

4-((3-(3-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-тридегтерометилпиридазин-3-карбоксамид



Стадия 1.

Смесь трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (0,931 г, 5 ммоль), бромацетонитрила (0,348 мл, 5,00 ммоль) и карбоната калия (1,037 г, 7,50 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (75 мл) и водой (75 мл). Органический слой промывали 10% раствором LiCl (2×75 мл) и соевым раствором (75 мл). После высушивания (Na₂SO₄) и фильтрования органический слой концентрировали с получением трет-бутил 4-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,08 г, 4,79 ммоль, 96% выход) в виде темно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,53 (s, 2H), 3,51-3,45 (m, 4H), 2,60-2,47 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2.

Смесь трет-бутил 4-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,07 г, 4,75 ммоль), гидроксилamina гидрохлорида (0,495 г, 7,12 ммоль) и бикарбоната натрия (0,798 г, 9,50 ммоль) в трет-ВиОН (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между EtOAc (75 мл) и водой (75 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением (Z)-трет-бутил 4-(2-амино-2-(гидроксиимино)этил)пиперазин-1-карбоксилата (987 мг, 3,82 ммоль, 80% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,38-3,27 (m, 6H), 2,32-2,25 (m, 4H), 1,43-1,35 (m, 9H).

Стадия 3.

Смесь метил 2-гидрокси-3-нитробензоата (6 г, 30,4 ммоль), иодометана (3,81 мл, 60,9 ммоль) и карбоната калия (10,52 г, 76 ммоль) в DMF (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Добавляли ледяную воду (500 мл), и полученную в результате суспензию перемешивали в течение 30 мин. Фильтрованием и сушкой получали метил 2-метокси-3-нитробензоат (5,17 г, 24,48 ммоль, 80% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 219,1 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 1,46 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод F); ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,03 (dd, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

Стадия 4.

Смесь метил 2-метокси-3-нитробензоата (5,16 г, 24,44 ммоль) и NaOH, 1н. (51,3 мл, 51,3 ммоль) в MeOH (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. MeOH удаляли с помощью ротормного вакуумного испарителя, и оставшийся раствор разбавляли 100 мл воды. pH доводили до 1 с помощью 1н. HCl, и полученную в результате суспензию фильтровали и высушивали с получением 2-метокси-3-нитробензойной кислоты (4,65 г, 23,59 ммоль, 97% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 198,0 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 1,01 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод F); ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (dd, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H) протон карбоновой кислоты не виден.

Стадия 5.

К смеси 2-метокси-3-нитробензойной кислоты (4,55 г, 23,08 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,282 г, 2,308 ммоль) и трет-бутанола (3,31 мл, 34,6 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C добавляли дициклогексилкарбодиимид (4,76 г, 23,08 ммоль) 2 порциями. Реакционную смесь оставляли нагреваться и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После фильтрования через целит фильтрат промывали 1н. HCl (2×200 мл) и соевым раствором (200 мл). После высушивания (MgSO₄) и фильтрования органический слой концентрировали до желтого полутвердого вещества, которое хроматографировали на 120 г картридже с силикагелем ISCO, элюируя градиентом 0-30% EtOAc/гексан. Очищенные фракции концентрировали с получением трет-бутил 2-метокси-3-нитробензоата (5,11 г, 20,18 ммоль, 87% выход) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,94 (dd, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,63 (s, 9H).

Стадия 6.

Смесь трет-бутил 2-метокси-3-нитробензоата (5,1 г, 20,14 ммоль) и 10% Pd/C (1,072 г, 1,007 ммоль) в этилацетате (200 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Путем фильтрования через нейлоновый фильтр 0,45 микрон и концентрирования фильтрата получали трет-бутил 3-амино-2-метоксибензоат (4,50 г, 20,16 ммоль, 100% выход) в виде желтого масла. Вещество стало кристаллическим твердым веществом при стоянии. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,11 (dd, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 3,90 (br s, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

Стадия 7.

К раствору 4,6-дихлор-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамида (см. предыдущие патенты на получение) (1 г, 4,78 ммоль) и трет-бутил 3-амино-2-метоксибензоата (1,067 г, 4,78 ммоль) в THF (30 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям в течение 5 мин LiHMDS, 1M (11,96 мл, 11,96 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь останавливали 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Полученную в результате смесь разделяли между EtOAc (150 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (150 мл). Органический слой промывали соевым раствором (150 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали до янтарного масла, которое хроматографировали на 80 г картридже с силикагелем ISCO, элюируя градиентом 0-60% EtOAc/гексан. Очищенные фракции концентрировали с получением трет-бутил 3-((6-хлор-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксибензоата (1,60 г, 4,04 ммоль, 84% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 396,4/398,2 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 2,93 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод F).

Стадия 8.

Смесь трет-бутил 3-((6-хлор-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксибензоата (1,2 г, 3,03 ммоль), циклопропанкарбоксамида (0,516 г, 6,06 ммоль), Pd₂(dba)₃, аддукта хлороформа (0,313 г, 0,303 ммоль), Xantphos (0,351 г, 0,606 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,95 г, 12,13 ммоль) в диоксане (20 мл) дегазировали барботированием азота через смесь в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл), и объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением желтого масла, которое хроматографировали на 80 г картридже с силикагелем ISCO, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексан. Очищенные фракции концентрировали с получением трет-бутил 3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксибензоата (1,01 г, 2,272 ммоль, 75,0% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 445,5 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 2,59 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод F).

Стадия 9.

Смесь трет-бутил 3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксибензоата (1,01 г, 2,272 ммоль) и HCl, 4н. в диоксане (5,68 мл, 22,72 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь оставляли стоять в морозильной камере в течение 3 дней. Летучие вещества удаляли под вакуумом, и остаток высушивали с получением ((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты, HCl (0,96 г, 2,260 ммоль, 99% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 389,3 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 1,48 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод F).

Стадия 10.

Смесь 3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты (350 мг, 0,901 ммоль), (Z)-трет-бутил 4-(2-амино-2-(гидроксиимино)этил)пиперазин-1-карбоксилата (233 мг, 0,901 ммоль), 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин, HCl (190 мг, 0,991 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (152 мг, 0,991 ммоль) и триэтиламина (377 мкл, 2,70 ммоль) в DMF перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество, равное половине начальной аликвоты, каждого реагента (кроме исходного материала), и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 дней. Добавляли дополнительное количество (Z)-трет-бутил 4-(2-амино-2-(гидроксиимино)этил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг) с последующим добавлением BOP (199 мг, 0,451 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (40 мл) и водой (40 мл). Органический слой промывали 10% раствором LiCl (2×40 мл) и соевым раствором (40 мл). После высушивания (Na₂SO₄) и фильтрования органический слой концентрировали с получением (Z)-трет-бутил 4-(2-амино-2-(((3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксибензоил)окси)имино)этил)пиперазин-1-карбоксилата (565 мг, 0,899 ммоль, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 629,5 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 2,28 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод F).

Стадия 11.

Смесь (Z)-трет-бутил 4-(2-амино-2-(((3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксибензоил)окси)имино)этил)пиперазин-1-карбоксилата (565 мг, 0,899 ммоль) и тетрабутиламмония фторида, 1 M в THF (1,348 мл, 1,348 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Образовалась эмульсия. Добавляли ~1 г NaCl, и слои разделяли. Органический слой промывали соевым раствором (30 мл). После высушивания (Na₂SO₄) и фильтрования органический слой концентрировали с получением желтого масла, которое хроматографировали на 24 г картридже с силикагелем ISCO, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексан. Очищенные фракции концентрировали с получением трет-бутил 4-((5-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (213 мг, 0,349 ммоль, 38,8% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 611,5 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 2,35 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод F).

Стадия 12.

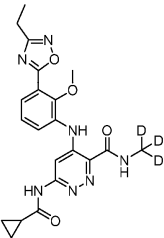
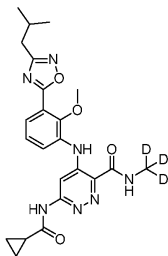
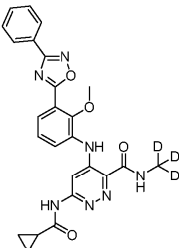
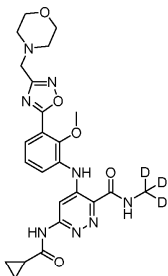
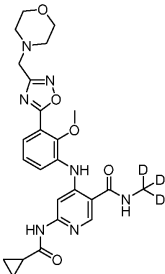
Смесь трет-бутил 4-((5-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (201 мг, 0,329 ммоль) и HCl, 4н. в диоксане (0,823 мл, 3,29 ммоль) в DCM (4 мл) оставляли стоять при комнатной температуре на протяжении ночи. Удалением летучих веществ под вакуумом и высушиванием получали 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(3-(пиперазин-1-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид, HCl (180 мг, 0,329 ммоль, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 511,5 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 1,91 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод F).

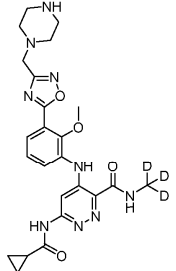
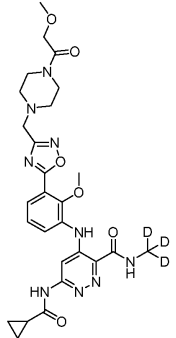
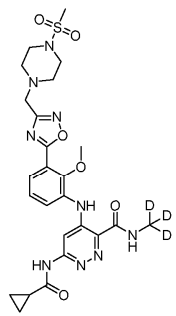
Стадия 13.

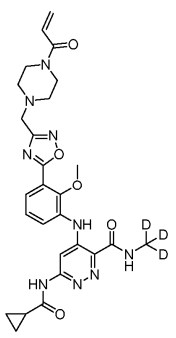
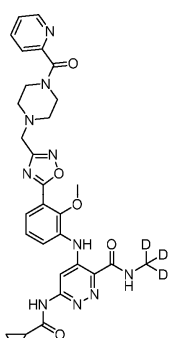
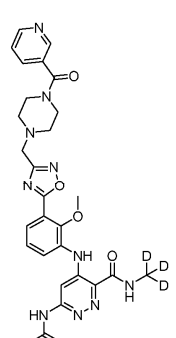
Смесь 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(3-(пиперазин-1-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид, HCl (12 мг, 0,022 ммоль), уксусного ангидрида (2,277 мкл, 0,024 ммоль) и триэтиламина (0,012 мл, 0,088 ммоль) в DCM (0,25 мл) взбалтывали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли MeOH (0,2 мл), и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в DMSO и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-80% B за 12 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 4-((3-(3-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (10,3 мг, 0,18 ммоль, 84% выход). ЖХ-МС m/z 553,2 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 1,25 мин (QC-ACN-AA-XB); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,9 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,44 (d, J=4,7 Гц, 1H), 2,55 (d, J=4,7 Гц, 2H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 0,90-0,75 (m, 4H). Отсутствующие пики совпадают с пиками растворителя и воды.

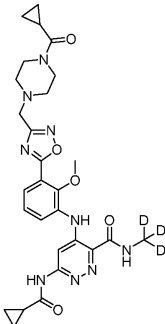
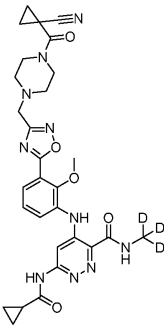
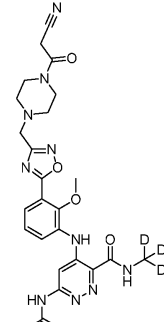
Примеры в табл. 3 получали способом, аналогичным для получения примера 120.

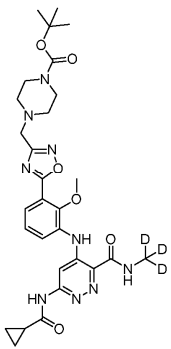
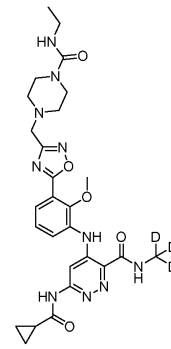
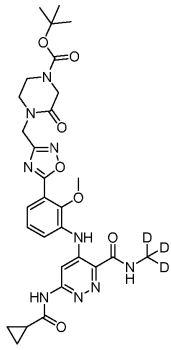
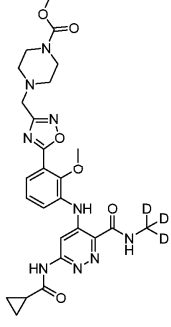
Таблица 3

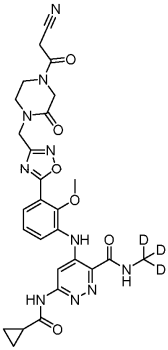
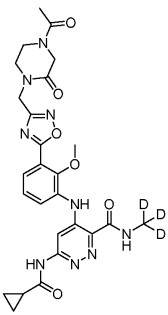
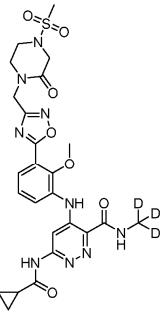
Прим ер No.	Структура	MW	Набл. в МС ион	RT	QC Метод
121		440,5	441,3	1,44	QC-ACN- TFA-XB
122		468,5	469,3	2,02	QC-ACN- AA-XB
123		488,5	489,3	1,74	QC-ACN- TFA-XB
124		511,6	512,3	1,33	QC-ACN- AA-XB
125		510,6	511,2	1,28	QC-ACN- AA-XB

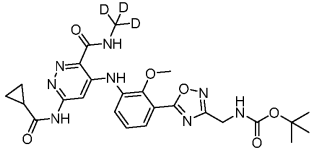
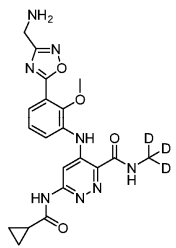
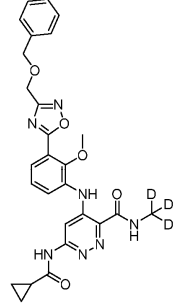
126		510,6	511,3	1,1	QC-ACN-AA-XB
127		582,6	583,2	1,26	QC-ACN-AA-XB
128		588,7	589,3	1,45	QC-ACN-AA-XB

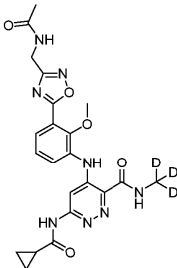
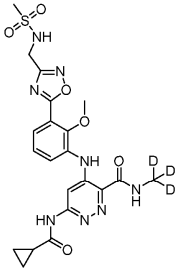
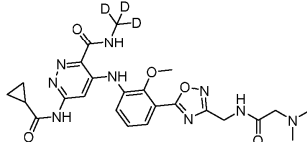
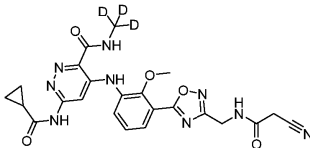
129		564,6	565,2	1,33	QC-ACN-AA-XB
130		615,7	616,2	1,34	QC-ACN-AA-XB
131		615,7	616,4	0,94	QC-ACN-TFA-XB

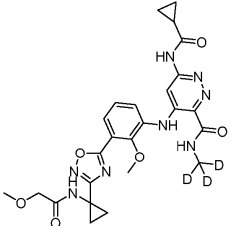
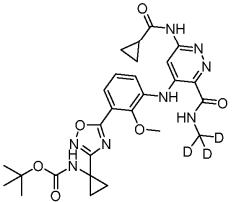
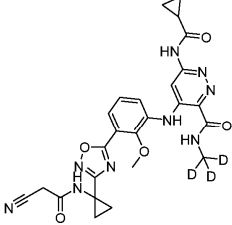
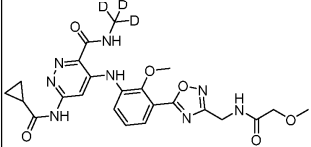
132		578,6	579,4	1,53	QC-ACN-AA-XB
133		603,7	604,2	1,44	QC-ACN-AA-XB
134		577,6	578,4	1,41	QC-ACN-AA-XB

135		610,7	611,4	1,94	QC-ACN-AA-XB
136		581,7	582,3	1,37	QC-ACN-AA-XB
137		624,7	625,3	1,7	QC-ACN-AA-XB
138		568,6	569,3	1,46	QC-ACN-AA-XB

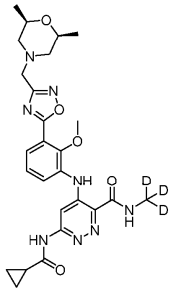
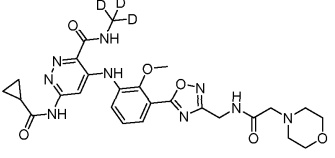
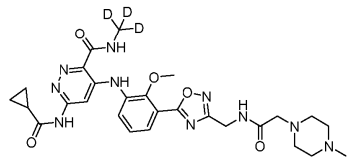
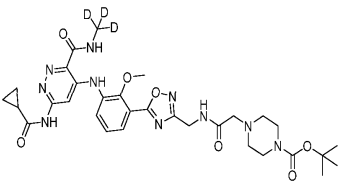
139		591,6	592,4	1,17	QC-ACN-AA-XB
140		566,6	567,3	1,13	QC-ACN-AA-XB
141		602,6	603,3	1,25	QC-ACN-AA-XB

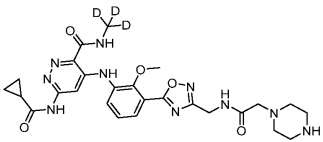
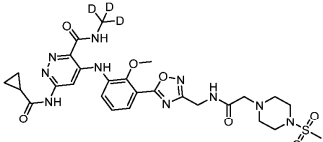
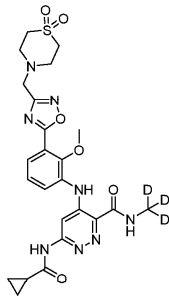
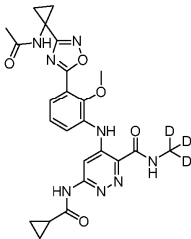
142		541,6	542,3	1,74	QC-ACN-AA-XB
143		441,5	442,2	1,13	QC-ACN-AA-XB
144		532,6	533,3	1,67	QC-ACN-TFA-XB

145		483,5	484,2	1,16	QC-ACN-AA-XB
146		519,6	520,2	1,08	QC-ACN-TFA-XB
147		526,6	527,2	1,23	QC-ACN-AA-XB
148		508,5	509,2	1,02	QC-ACN-TFA-XB

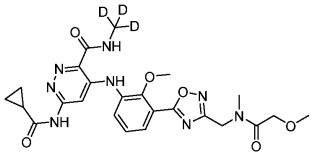
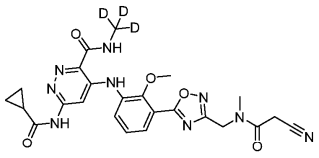
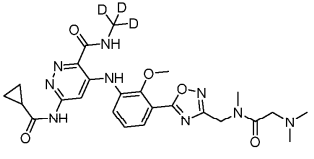
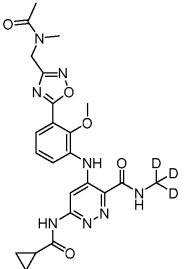
149		539,6	540,2	1,35	QC-ACN-AA-XB
150		567,6	568,3	1,82	QC-ACN-AA-XB
151		534,6	535,2	1,26	QC-ACN-AA-XB
152		513,5	514,2	1,05	QC-ACN-TFA-XB

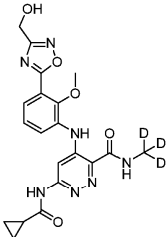
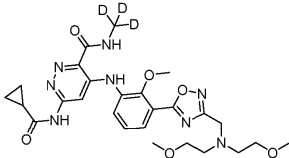
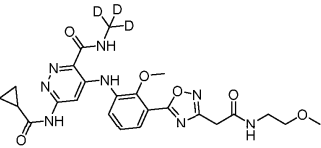
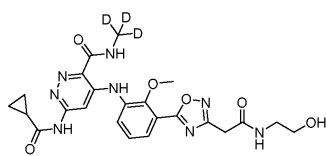
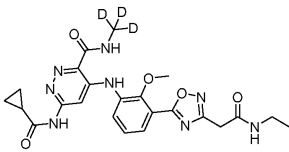
153		612,7	613,3	1,5	QC-ACN-AA-XB
154		512,5	513,1	0,81	QC-ACN-TFA-XB
155		498,5	499,2	0,8	QC-ACN-TFA-XB
156		467,5	468,2	0,86	QC-ACN-TFA-XB
157		598,6	599,3	1,45	QC-ACN-AA-XB

158		539,6	540,1	1,58	QC-ACN-AA-XB
159		568,6	569,1	1,21	QC-ACN-AA-XB
160		581,7	582,1	1,03	QC-ACN-AA-XB
161		667,7	668,2	1,13	QC-ACN-TFA-XB

162		567,6	568,3	0,94	QC-ACN-AA-XB
163		645,7	646,4	0,94	QC-ACN-TFA-XB
164		559,6	560,0	1,27	QC-ACN-AA-XB
165		509,5	510,2	1,07	QC-ACN-TFA-XB

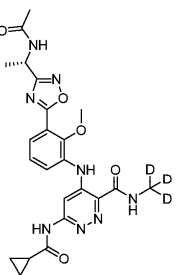
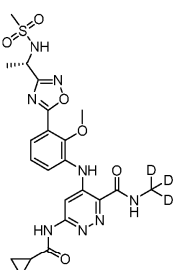
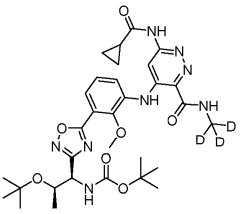
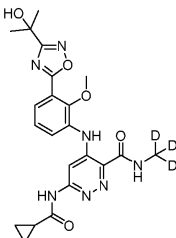
166		545,6	546,3	1,37	QC-ACN-AA-XB
167		555,6	556,3	1,65	QC-ACN-TFA-XB
168		455,5	456,2	0,85	QC-ACN-TFA-XB
169		533,6	534,2	1,23	QC-ACN-TFA-XB

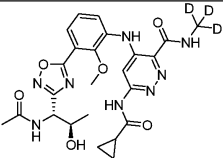
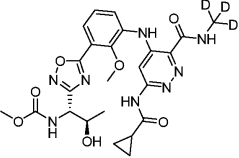
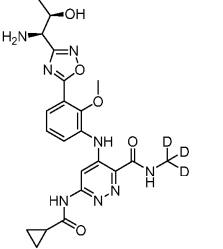
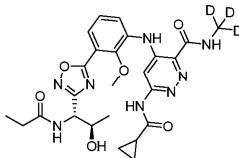
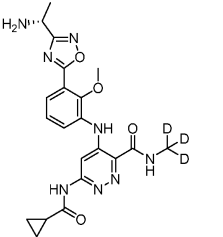
170		527,6	528,2	1,29	QC-ACN-AA-XB
171		522,5	523,2	1,3	QC-ACN-AA-XB
172		540,6	541,3	1,26	QC-ACN-AA-XB
173		497,5	498,3	1,26	QC-ACN-AA-XB

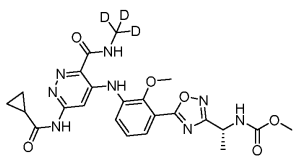
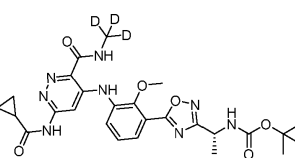
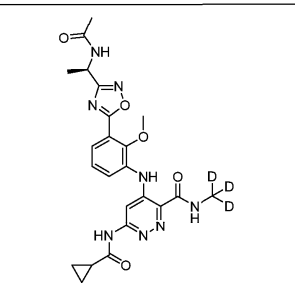
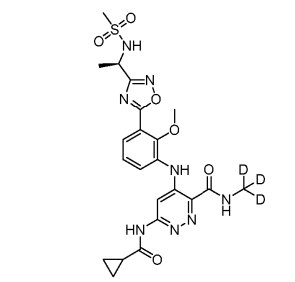
174		442,5	443,2	1,18	QC-ACN-AA-XB
175		557,6	558,1	1,58	QC-ACN-AA-XB
176		527,6	528,2	1,23	QC-ACN-AA-XB
177		513,5	514,2	1,09	QC-ACN-AA-XB
178		497,5	498,2	1,06	QC-ACN-TFA-XB

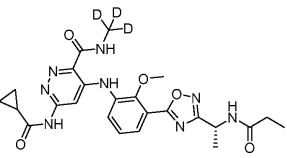
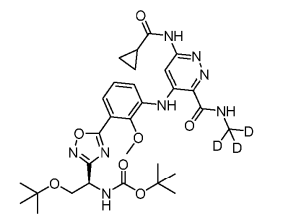
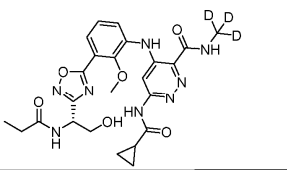
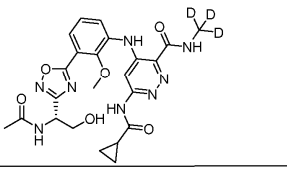
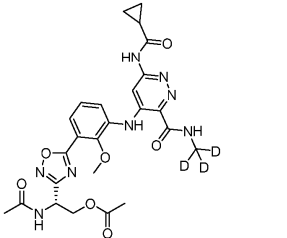
043896

179		539,6	540,0	1,23	QC-ACN-AA-XB
180		524,6	525,3	1,05	QC-ACN-AA-XB
181		455,5	456,0	1,1	QC-ACN-AA-XB
182		513,5	514,2	1,38	QC-ACN-AA-XB

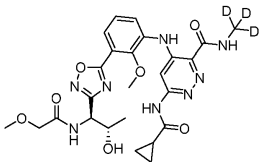
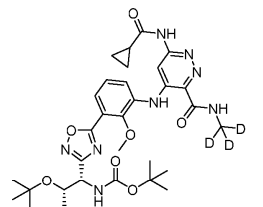
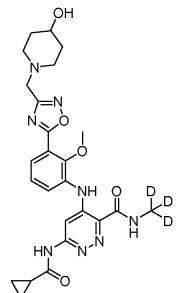
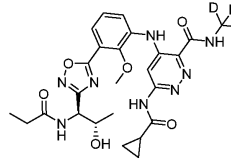
183		497,5	498,4	1,01	QC-ACN-TFA-XB
184		533,6	534,0	1,32	QC-ACN-AA-XB
185		641,7	642,4	2,21	QC-ACN-AA-XB
186		470,5	471,2	1,38	QC-ACN-AA-XB

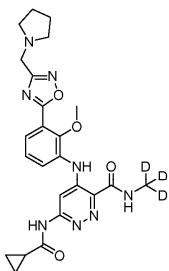
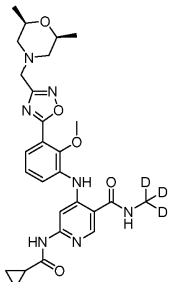
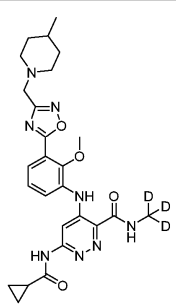
187		527,6	528,2	1,16	QC-ACN-AA-XB
188		543,6	544,2	1,29	QC-ACN-AA-XB
189		485,5	486,4	1,07	QC-ACN-AA-XB
190		541,6	542,3	1,04	QC-ACN-TFA-XB
191		455,5	456,4	1,14	QC-ACN-AA-XB

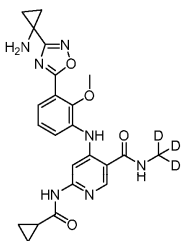
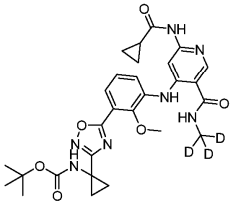
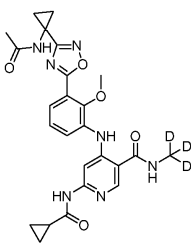
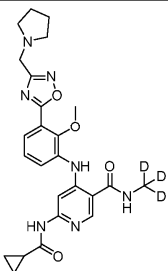
192		513,5	514,2	1,2	QC-ACN-TFA-XB
193		555,6	556,3	1,76	QC-ACN-AA-XB
194		497,5	498,2	1,21	QC-ACN-AA-XB
195		533,6	534,2	1,33	QC-ACN-AA-XB

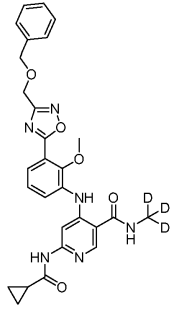
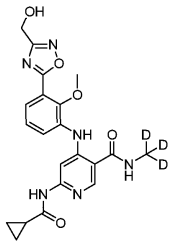
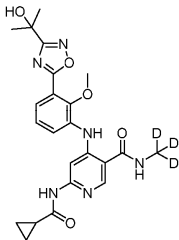
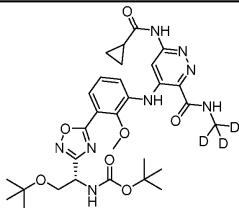
196		511,6	512,3	1,32	QC-ACN-AA-XB
197		627,7	628,3	1,85	QC-ACN-TFA-XB
198		527,6	528,2	1,13	QC-ACN-AA-XB
199		513,5	514,1	1,1	QC-ACN-AA-XB
200		555,6	556,0	1,41	QC-ACN-AA-XB

201		471,5	472,2	0,8	QC-ACN-TFA-XB
202		543,6	544,2	0,99	QC-ACN-TFA-XB
203		527,6	528,1	1,16	QC-ACN-AA-XB
204		485,5	486,2	1,07	QC-ACN-AA-XB

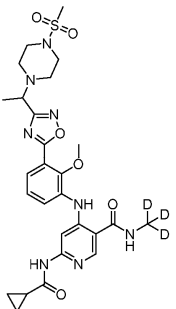
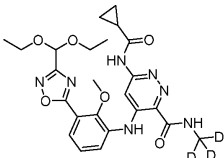
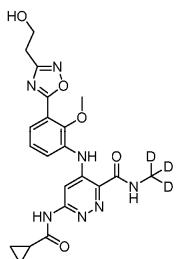
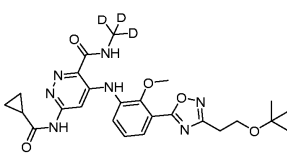
205		557,6	558,2	1,07	QC-ACN-TFA-XB
206		641,7	642,2	1,99	QC-ACN-TFA-XB
207		525,6	526,2	0,83	QC-ACN-TFA-XB
208		541,6	542,2	1,06	QC-ACN-TFA-XB

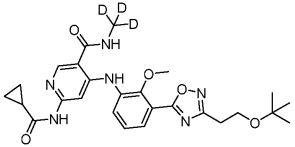
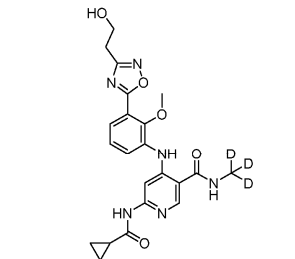
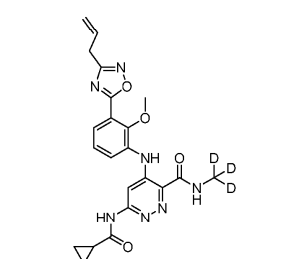
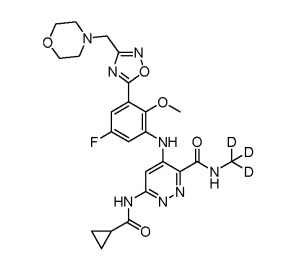
209		495,6	496,2	1,45	QC-ACN-AA-XB
210		538,6	539,2	1,61	QC-ACN-AA-XB
211		523,6	524,2	1,12	QC-ACN-TFA-XB

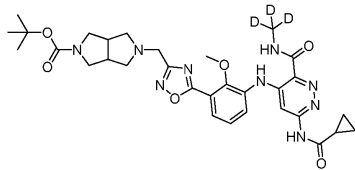
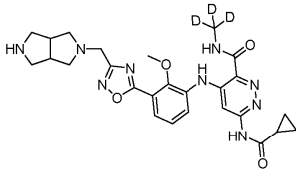
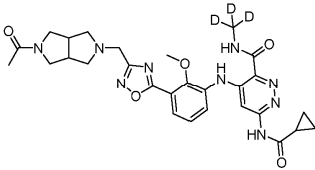
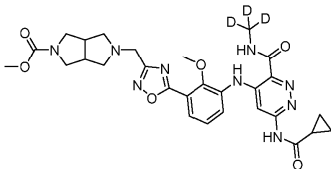
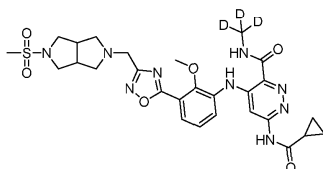
212		466,5	467,2	1,34	QC-ACN-AA-XB
213		566,6	567,1	1,71	QC-ACN-AA-XB
214		508,6	509,1	0,91	QC-ACN-TFA-XB
215		494,6	495,2	1,51	QC-ACN-AA-XB

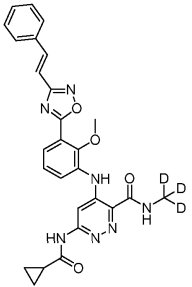
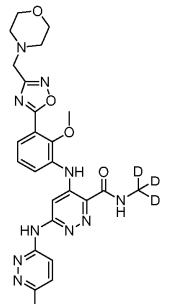
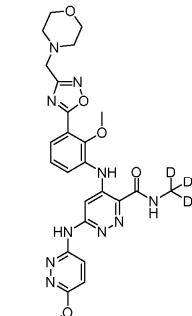
216		531,6	532,2	1,83	QC-ACN-AA-XB
217		441,5	442,1	0,83	QC-ACN-TFA-XB
218		469,5	470,2	1,39	QC-ACN-AA-XB
219		627,7	628,4	2,09	QC-ACN-AA-XB

220		513,5	514,3	1,03	QC-ACN-AA-XB
221		471,5	472,2	1	QC-ACN-AA-XB
222		565,6	566,2	1,28	QC-ACN-AA-XB

223		601,7	602,3	1,4	QC-ACN-AA-XB
224		514,6	515,5	1,06	E
225		456,5	457,2	1,31	QC-ACN-AA-XB
226		512,6	513,2	1,6	QC-ACN-TFA-XB

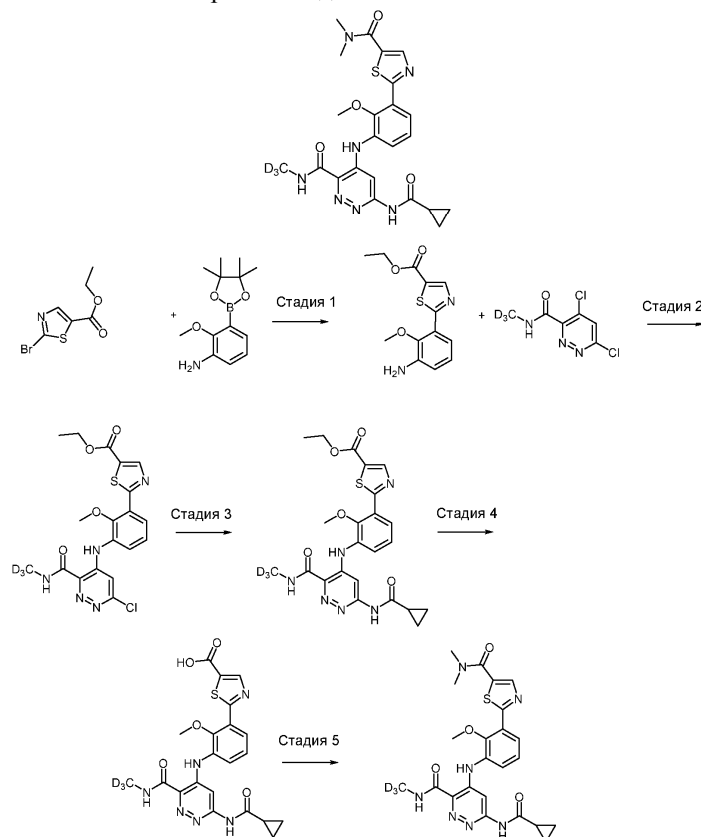
227		511,6	512,2	1,76	QC-ACN-AA-XB
228		455,5	456,2	1,11	QC-ACN-AA-XB
229		452,5	453,1	1,86	QC-ACN-AA-XB
230		529,5	530,2	1,53	QC-ACN-AA-XB

231		636,7	637,5	1,92	QC-ACN-AA-XB
232		536,6	537,2	0,72	QC-ACN-TFA-XB
233		578,6	579,2	1,34	QC-ACN-AA-XB
234		594,6	595,4	1,56	QC-ACN-AA-XB
235		614,7	615,1	1,23	QC-ACN-AA-XB

236		514,6	515,0	2,14	QC-ACN-AA-XB
237		535,6	536,3	0,81	QC-ACN-TFA-XB
238		551,6	552,3	0,88	QC-ACN-TFA-XB

Пример 239.

5-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-N,N-диметилтиазол-2-карбоксамид



Стадия 1.

Перемешанную смесь этил 2-бромтиазол-5-карбоксилата (116 мг, 0,491 ммоль), 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (135 мг, 0,540 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (16,01 мг, 0,025 ммоль) в диоксане (4 мл) дегазировали барботированием азота через смесь в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М К₃РО₄ (водн.) (0,737 мл, 1,474 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение одного часа. ЖХ-МС показала полное преобразование в целевой продукт. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (75 мл) и затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали этил 2-(3-амино-2-метоксифенил)тиазол-5-карбоксилат (84 мг, 0,299 ммоль, 60,8% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 279,2 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 0,86 мин (ВЭЖХ, метод А).

Стадия 2.

К раствору 4,6-дихлор-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (62 мг, 0,297 ммоль) и этил 2-(3-амино-2-метоксифенил)тиазол-5-карбоксилата (83 мг, 0,297 ммоль) в тетрагидрофуране (2,5 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям LiHMDS, 1 М (0,741 мл, 0,741 ммоль) в течение 5 мин. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полную смесь останавливали 1 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Полученную в результате смесь разделяли между EtOAc (30 мл) и насыщенным раствором NH₄Cl (30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали до янтарного масла, которое хроматографировали на 12 г картридже с силикагелем ISCO, элюируя градиентом 0-60% EtOAc/гексан. Очищенные фракции концентрировали с получением этил 2-(3-((6-хлор-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)тиазол-5-карбоксилата (80 мг, 0,176 ммоль, 59,2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 451,2 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 1,02 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 3.

Смесь 4-(3-((2-хлор-5-(тридейтерометилкарбамоил)пиридин-4-ил)амино)-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(2-метоксиэтил)тиазол-2-карбоксамид (80 мг, 0,177 ммоль), Xantphos (20,53 мг, 0,035 ммоль) и циклопропанкарбоксамид (75 мг, 0,887 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали барботированием азота через нее в течение 5 мин. Затем добавляли Cs₂CO₃ (231 мг, 0,710 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (16,25 мг, 0,018 ммоль), сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 45 мин. По данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали и сразу загружали на колонку ISCO 12 г для очистки с помощью флэш-хроматографии,

элюируя 0-15% MeOH в DCM. Получали этил 2-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)тиазол-5-карбоксилат (66 мг, 0,129 ммоль, 73,0% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 500,2 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,89 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод А).

Стадия 4.

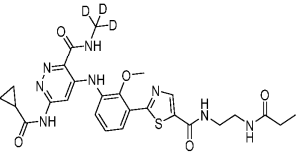
К раствору этил 2-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)тиазол-5-карбоксилата (41 мг, 0,082 ммоль) в THF (2 мл) добавляли раствор гидроксида лития, H₂O (4,13 мг, 0,098 ммоль) в воде (0,5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре на протяжении выходных. Летучие вещества удаляли под вакуумом с получением 2-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)тиазол-5-карбоновой кислоты, соль лития (38 мг, 0,081 ммоль, 98% выход) в виде желтого твердого вещества. Применяли как есть. ЖХ-МС m/z 472,4 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,72 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

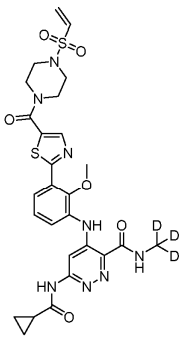
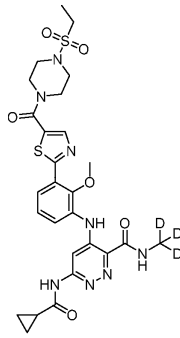
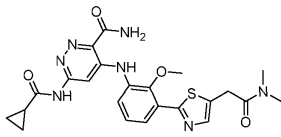
Стадия 5.

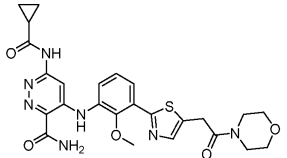
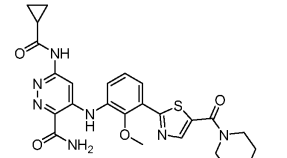
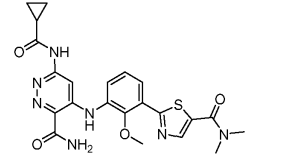
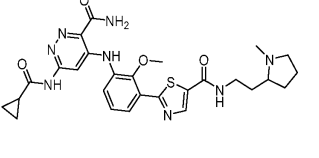
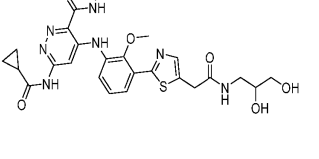
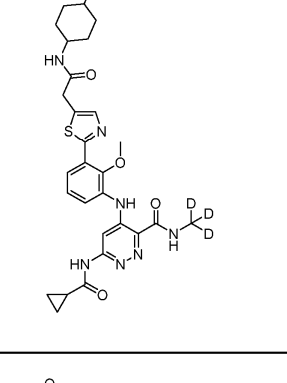
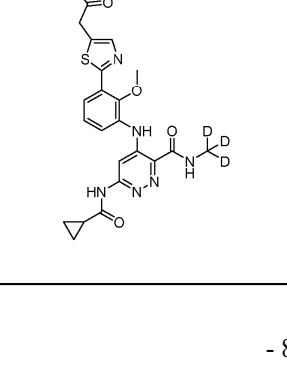
Смесь 2-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)тиазол-5-карбоновой кислоты, соль лития (13 мг, 0,028 ммоль), диметиламина, 2 М в THF (0,069 мл, 0,138 ммоль), BOP (18,29 мг, 0,041 ммоль) и Et₃N (0,019 мл, 0,138 ммоль) в DMF (0,5 мл) взбалтывали при комнатной температуре на протяжении ночи. По данным ЖХ-МС реакция была завершена, затем реакционную смесь разбавляли до 1,5 мл метанолом, фильтровали и очищали. Получали 2-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-N,N-диметилтиазол-5-карбоксамид (1,9 мг, 3,70 мкмоль, 13,41% выход). ЖХ-МС m/z 499,5 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,72 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод А); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,35 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,59 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,9 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,53-3,40 (m, 3H), 3,25 (br s, 2H), 3,17 (br s, 1H), 3,04 (br s, 2H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,06 (br s, 1H), 0,86-0,77 (m, 4H).

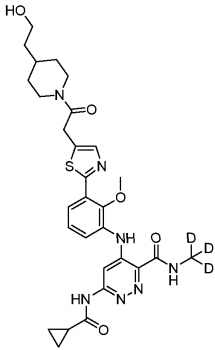
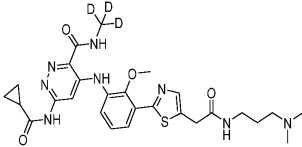
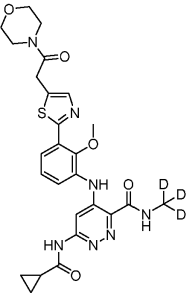
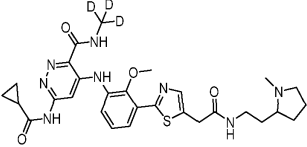
Примеры в табл. 4 получали способом, аналогичным для получения примера 239.

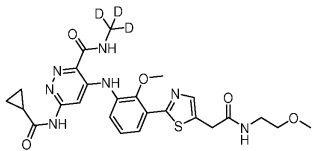
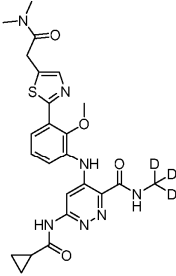
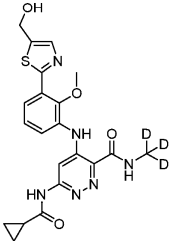
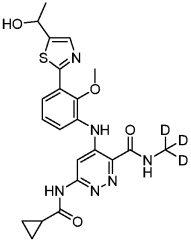
Таблица 4

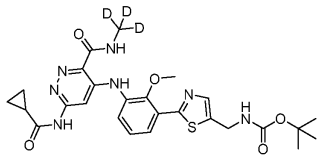
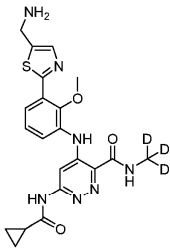
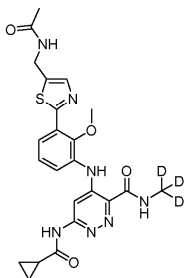
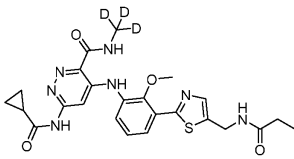
При мер No.	Структура	MW	Набл. в МС ион	RT	QC Метод
240		569,7	570,2	1,29	QC-ACN-AA-XB

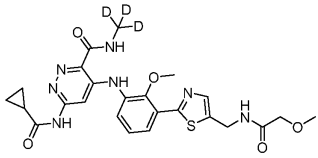
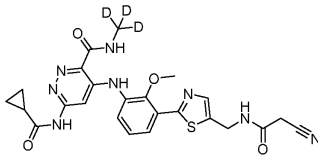
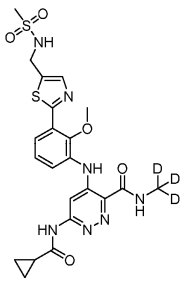
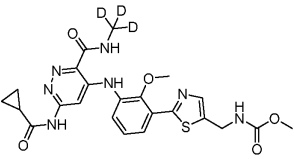
241		629,7	630,3	1,36	QC-ACN-TFA-XB
242		631,7	632,5	1,44	QC-ACN-AA-XB
243		495,6	496,2	0,99	QC-ACN-TFA-XB

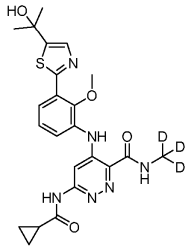
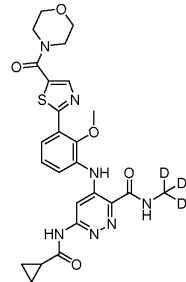
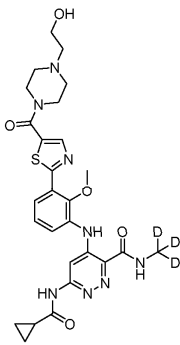
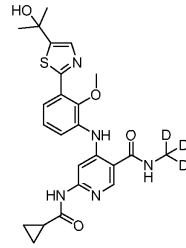
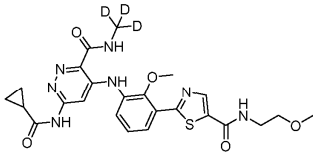
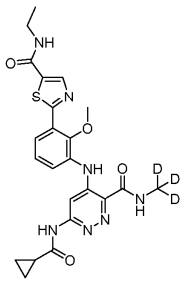
244		537,6	538,2	1,08	QC-ACN-TFA-XB
245		523,6	524,2	5,8	I
246		481,5	482,1	5,8	I
247		564,7	565,2	4,4	I
248		558,6	559,2	1,11	QC-ACN-AA-XB
249		609,8	610,3	5,63	I
250		602,7	603,1	1,03	QC-ACN-TFA-XB

251		596,7	597,3	1,37	QC-ACN-AA-XB
252		569,7	570,1	1,12	QC-ACN-AA-XB
253		554,6	555,3	1,35	QC-ACN-AA-XB
254		595,7	596,3	1,14	QC-ACN-AA-XB

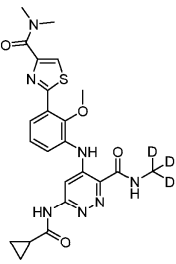
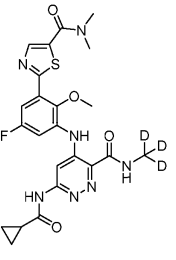
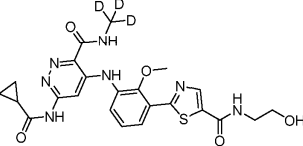
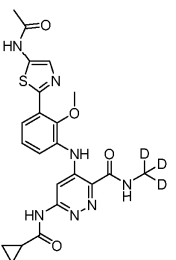
255		542,6	543,4	1,29	QC-ACN-AA-XB
256		512,6	513,4	1,06	QC-ACN-TFA-XB
257		457,5	458,2	1,31	QC-ACN-AA-XB
258		471,6	472,2	1,41	QC-ACN-AA-XB

259		556,7	557,1	1,77	QC-ACN-AA-XB
260		456,5	457,3	1,07	QC-ACN-AA-XB
261		498,6	499,1	1,24	QC-ACN-AA-XB
262		512,6	513,3	1,06	QC-ACN-TFA-XB

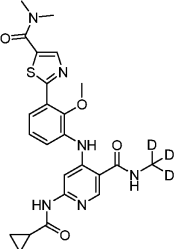
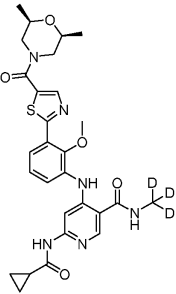
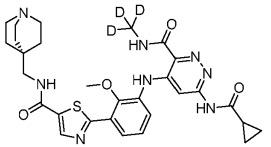
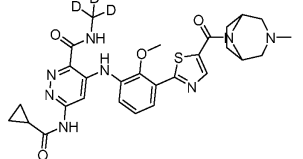
263		528,6	529,3	1,32	QC-ACN-AA-XB
264		523,6	524,2	1,3	QC-ACN-AA-XB
265		534,6	535,4	1,07	QC-ACN-TFA-XB
266		514,6	515,4	1,42	QC-ACN-AA-XB

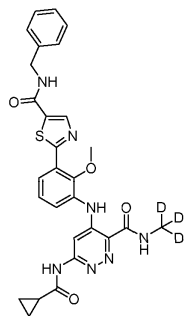
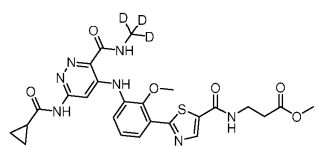
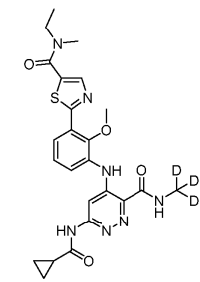
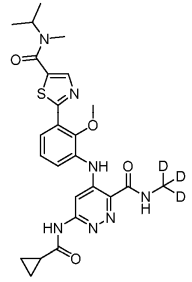
267		485,6	486,5	0,73	A
268		540,6	541,2	1,36	QC-ACN-AA-XB
269		583,7	584,2	1,26	QC-ACN-AA-XB
270		484,6	485,1	1,38	QC-ACN-AA-XB
271		528,6	529,4	1,38	QC-ACN-AA-XB
272		498,6	499,4	1,44	QC-ACN-AA-XB

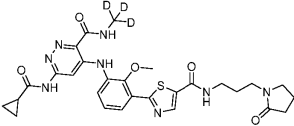
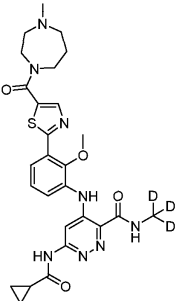
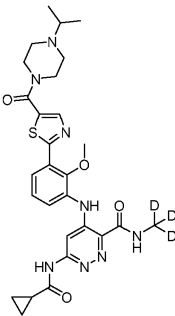
273		588,7	589,1	1,33	QC-ACN-AA-XB
274		579,7	580,2	0,86	QC-ACN-TFA-XB
275		568,7	569,3	1,64	QC-ACN-AA-XB

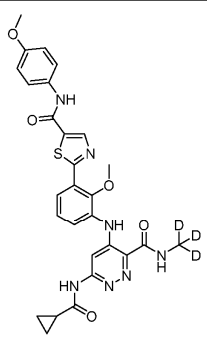
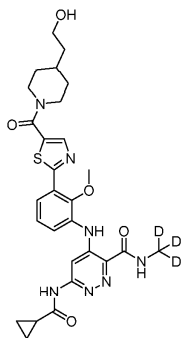
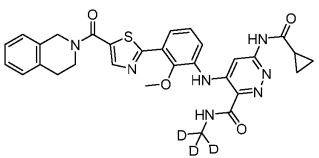
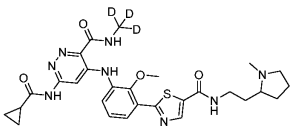
276		498,6	499,3	1,45	QC-ACN-AA-XB
277		516,6	517,2	1,6	QC-ACN-AA-XB
278		514,6	515,2	1,23	QC-ACN-AA-XB
279		484,6	485,2	1,3	QC-ACN-AA-XB

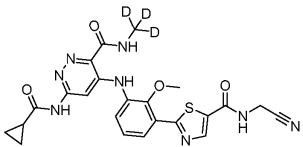
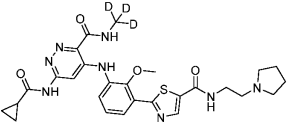
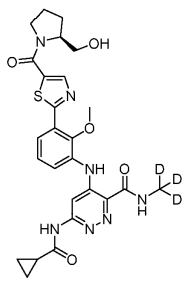
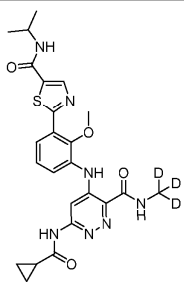
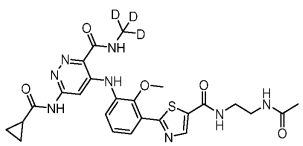
280		520,6	521,2	1,18	QC-ACN-TFA-XB
281		542,6	543,3	1,81	QC-ACN-AA-XB
282		442,5	443,2	0,98	QC-ACN-TFA-XB
283		514,6	515,3	1,39	QC-ACN-AA-XB
284		509,6	510,2	1,33	QC-ACN-AA-XB

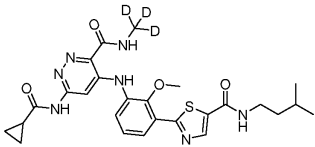
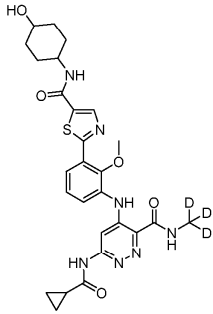
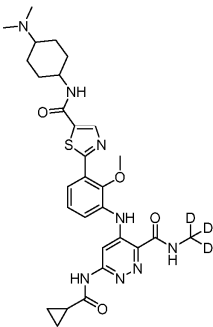
285		497,6	498,3	1,36	QC-ACN-AA-XB
286		567,7	568,5	1,58	QC-ACN-AA-XB
287		593,7	594,3	0,91	QC-ACN-TFA-XB
288		579,7	580,3	0,9	QC-ACN-TFA-XB

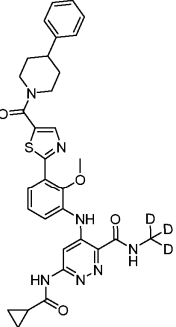
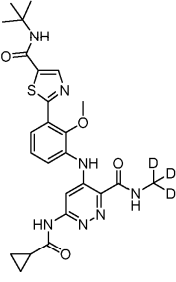
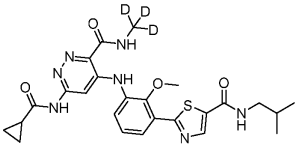
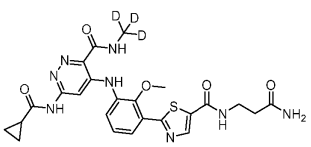
289		560,7	561,2	1,56	QC-ACN-TFA-XB
290		556,6	557,2	1,25	QC-ACN-TFA-XB
291		512,6	513,3	1,56	QC-ACN-AA-XB
292		526,6	527,2	1,67	QC-ACN-AA-XB

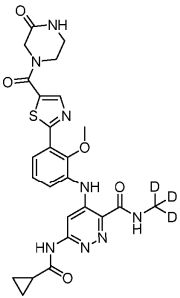
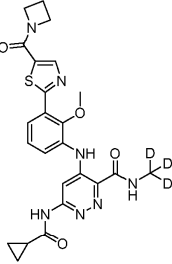
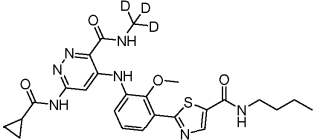
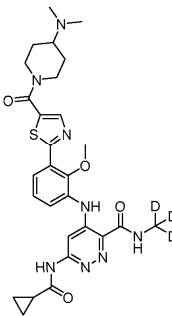
293		595,7	596,3	1,36	QC-ACN-AA-XB
294		567,7	568,4	1,18	QC-ACN-AA-XB
295		581,7	582,4	1,45	QC-ACN-AA-XB

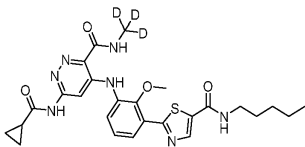
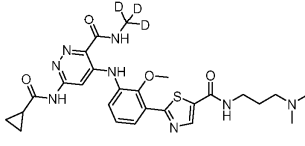
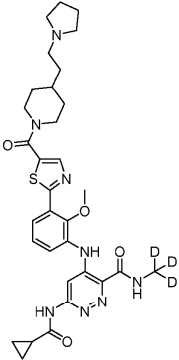
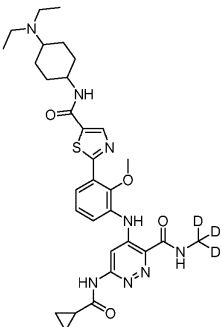
296		576,7	577,4	1,77	QC-ACN-AA-XB
297		582,7	583,2	1,42	QC-ACN-AA-XB
298		586,7	587,2	1,92	QC-ACN-AA-XB
299		581,7	582,4	1,17	QC-ACN-AA-XB

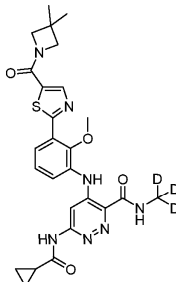
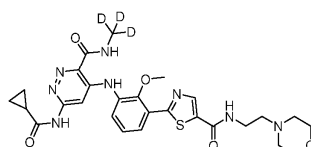
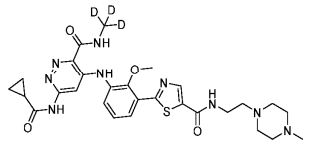
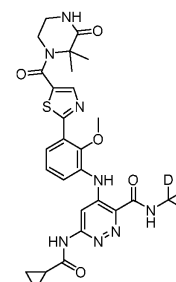
300		509,6	510,4	1,37	QC-ACN-AA-XB
301		567,7	568,4	1,14	QC-ACN-AA-XB
302		554,6	555,4	1,41	QC-ACN-AA-XB
303		512,6	513,3	1,57	QC-ACN-AA-XB
304		555,6	556,3	1,21	QC-ACN-AA-XB

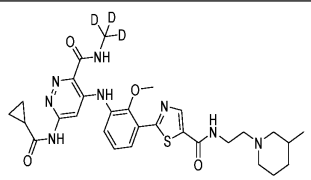
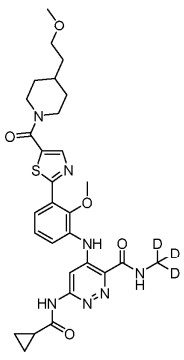
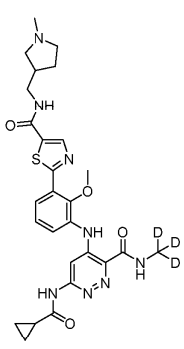
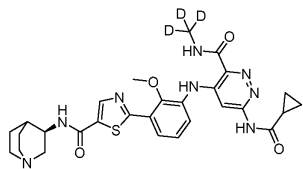
305		540,7	541,4	1,84	QC-ACN-AA-XB
306		568,7	569,4	1,35	QC-ACN-AA-XB
307		595,7	596,4	1,06	QC-ACN-TFA-XB

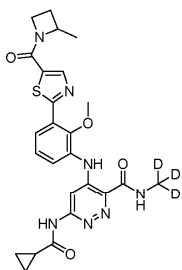
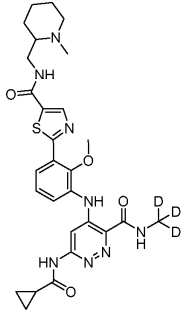
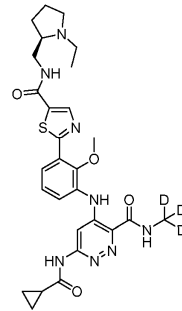
308		614,7	615,4	2,06	QC-ACN-AA-XB
309		526,6	527,2	1,55	QC-ACN-TFA-XB
310		526,6	527,2	1,7	QC-ACN-AA-XB
311		541,6	542,1	1,16	QC-ACN-AA-XB

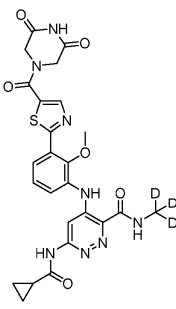
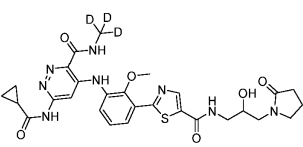
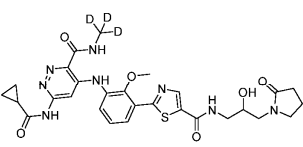
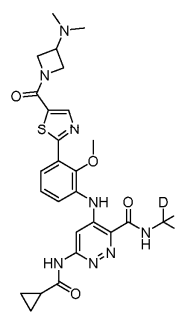
312		553,6	554,4	1,18	QC-ACN-AA-XB
313		510,6	511,3	1,46	QC-ACN-AA-XB
314		526,6	527,2	1,72	QC-ACN-AA-XB
315		581,7	582,2	1,1	QC-ACN-AA-XB

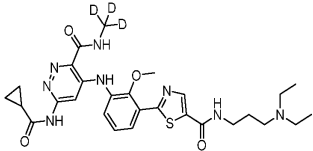
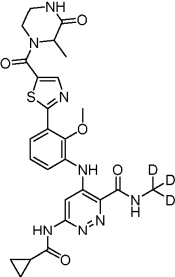
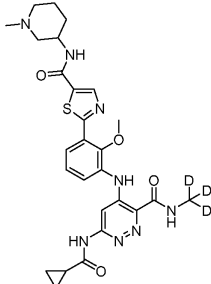
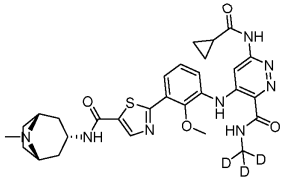
316		540,7	541,4	1,57	QC-ACN-TFA-XB
317		555,7	556,2	1,11	QC-ACN-AA-XB
318		635,8	318,8	1,14	QC-ACN-TFA-XB
319		623,8	312,8	1,13	QC-ACN-TFA-XB

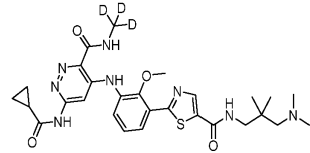
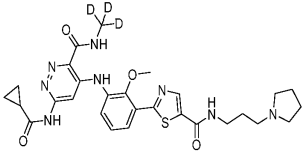
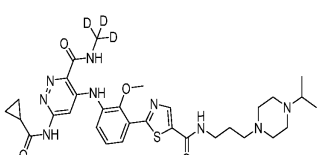
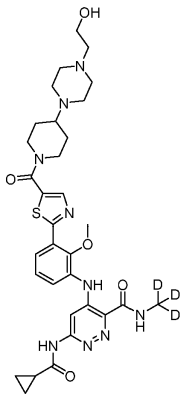
320		538,6	539,3	1,76	QC-ACN-AA-XB
321		583,7	584,3	1,33	QC-ACN-AA-XB
322		596,7	597,2	0,96	QC-ACN-TFA-XB
323		581,7	582,4	1,37	QC-ACN-AA-XB

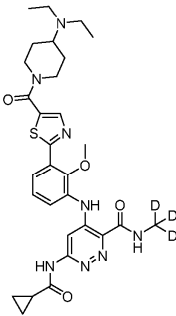
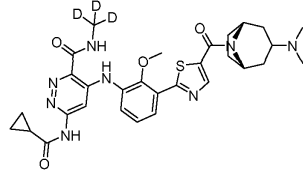
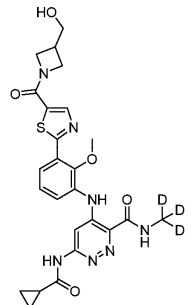
324		595,7	596,2	1,16	QC-ACN-TFA-XB
325		596,7	597,1	1,75	QC-ACN-AA-XB
326		567,7	568,4	1,02	QC-ACN-TFA-XB
327		579,7	580,4	1,05	QC-ACN-TFA-XB

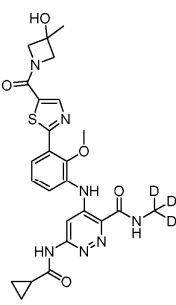
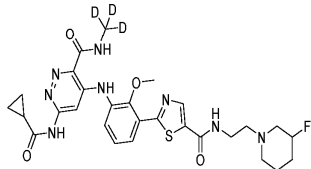
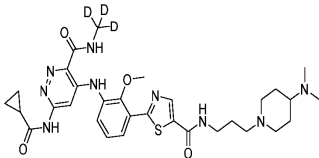
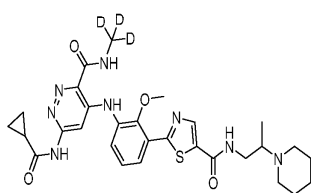
328		524,6	525,3	1,59	QC-ACN-AA-XB
329		581,7	582,4	1,07	QC-ACN-TFA-XB
330		581,7	582,2	1,09	QC-ACN-TFA-XB

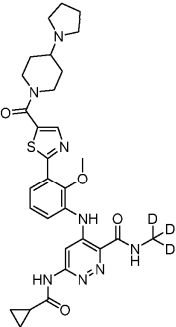
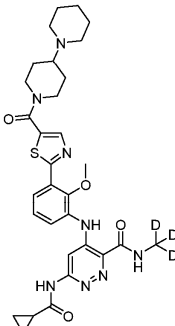
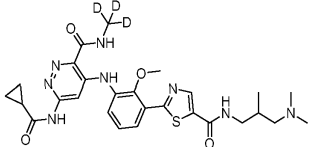
331		567,6	568,2	1,32	QC-ACN-AA-XB
332		611,7	612,4	1,24	QC-ACN-AA-XB
333		611,7	612,4	2,18	QC-ACN-AA-XB
334		553,7	554,3	1,39	QC-ACN-AA-XB

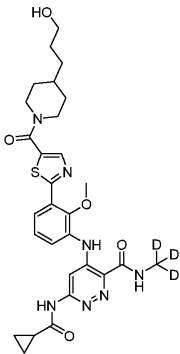
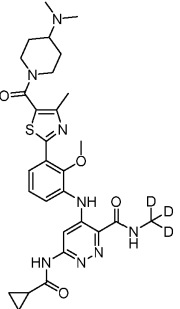
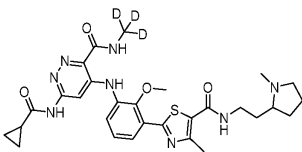
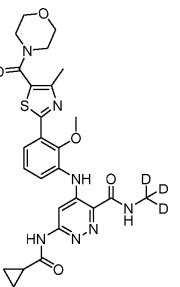
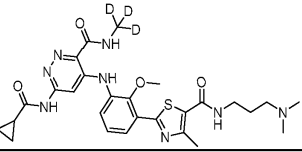
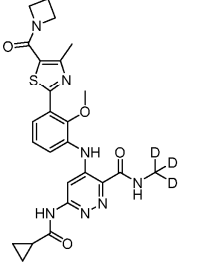
335		583,7	584,4	1,08	QC-ACN-TFA-XB
336		567,6	568,3	1,11	QC-ACN-TFA-XB
337		567,7	568,3	1,04	QC-ACN-TFA-XB
338		593,7	594,4	1,16	QC-ACN-AA-XB

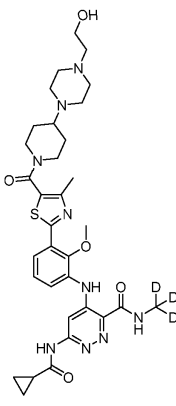
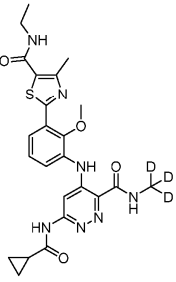
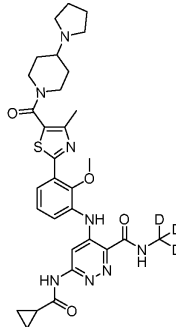
339		583,7	584,4	1,09	QC-ACN-TFA-XB
340		581,7	582,4	1,18	QC-ACN-AA-XB
341		638,8	639,5	0,97	QC-ACN-TFA-XB
342		666,8	667,3	1,16	QC-ACN-AA-XB

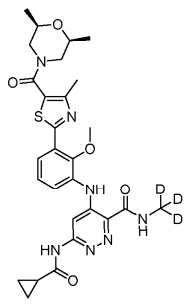
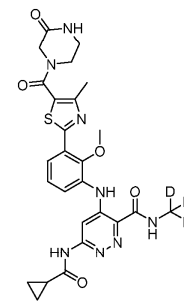
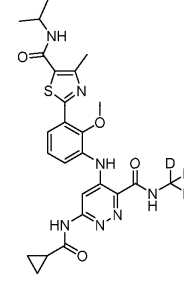
343		609,8	610,1	1,07	QC-ACN-TFA-XB
344		607,8	608,4	1,32	QC-ACN-AA-XB
345		540,6	541,3	1,29	QC-ACN-AA-XB

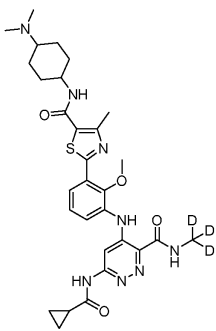
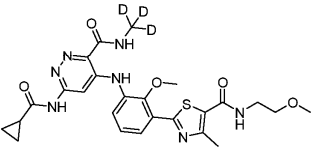
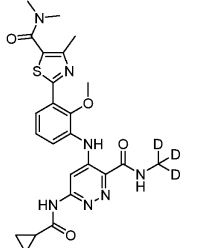
346		540,6	541,4	1,35	QC-ACN-AA-XB
347		599,7	600,4	1,06	QC-ACN-TFA-XB
348		638,8	639,3	1,17	QC-ACN-AA-XB
349		595,7	596,4	1,29	QC-ACN-AA-XB

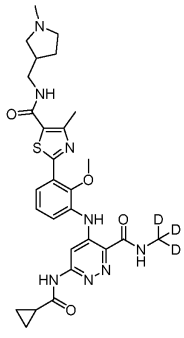
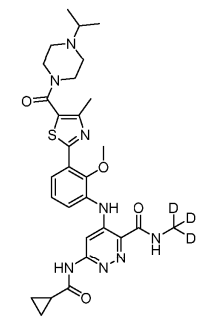
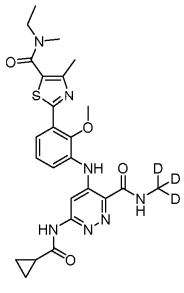
350		607,8	608,2	1,19	QC-ACN-AA-XB
351		621,8	622,4	1,08	QC-ACN-TFA-XB
352		569,7	570,1	1,06	QC-ACN-TFA-XB

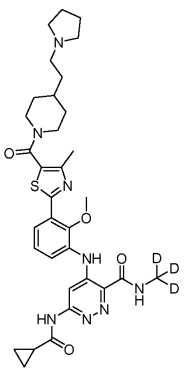
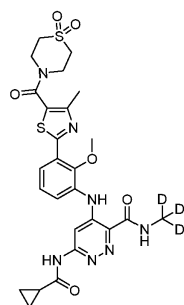
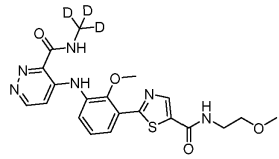
353		596,7	597,2	1,34	QC-ACN-TFA-XB
354		595,7	596,2	1,25	QC-ACN-AA-XB
355		595,7	596,3	1,14	QC-ACN-TFA-XB
356		554,6	555,2	1,51	QC-ACN-AA-XB
357		569,7	570,3	1,25	QC-ACN-AA-XB
358		524,6	525,4	1,28	QC-ACN-TFA-XB

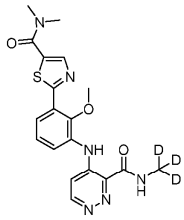
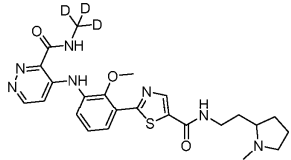
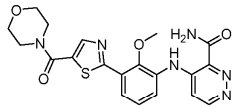
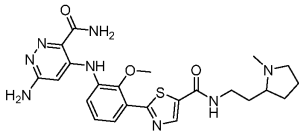
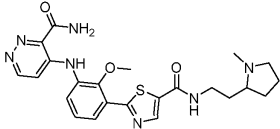
359		680,8	681,4	1,22	QC-ACN-AA-XB
360		512,6	513,2	1,59	QC-ACN-AA-XB
361		621,8	622,3	1,32	QC-ACN-AA-XB

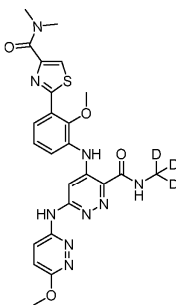
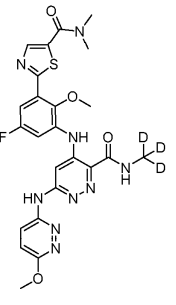
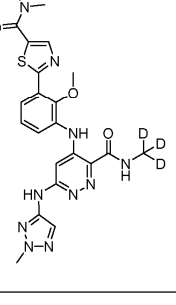
362		582,7	583,3	1,44	QC-ACN-TFA-XB
363		567,6	568,2	1,28	QC-ACN-AA-XB
364		526,6	527,3	1,73	QC-ACN-AA-XB

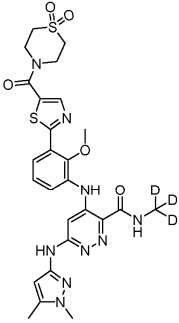
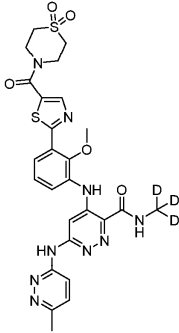
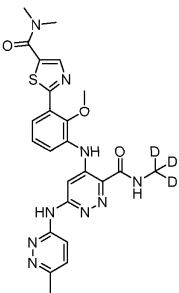
365		609,8	610,4	1,02	QC-ACN-TFA-XB
366		542,6	543,4	1,58	QC-ACN-AA-XB
367		512,6	513,2	1,28	QC-ACN-TFA-XB

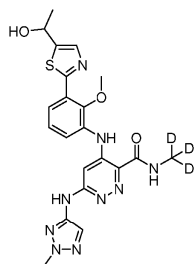
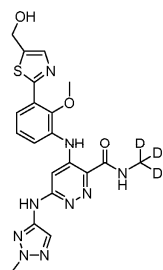
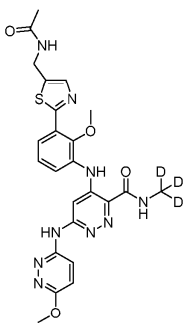
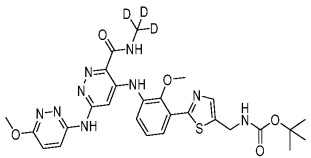
368		581,7	582,3	1,17	QC-ACN-AA-XB
369		595,7	596,2	1,08	QC-ACN-TFA-XB
370		526,6	527,2	1,4	QC-ACN-TFA-XB

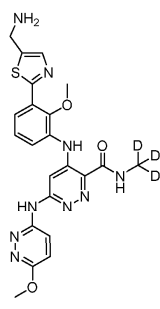
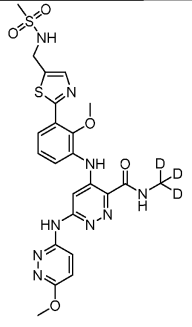
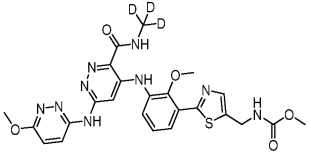
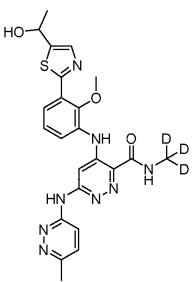
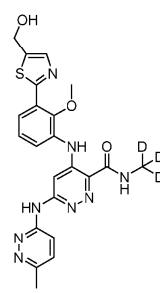
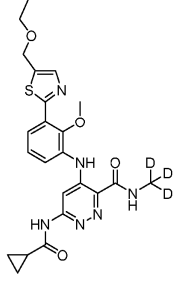
371		649,8	650,4	1,26	QC-ACN-AA-XB
372		602,7	603,2	1,23	QC-ACN-TFA-XB
373		445,5	446,4	1,19	QC-ACN-AA-XB

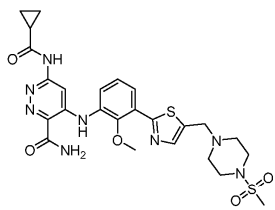
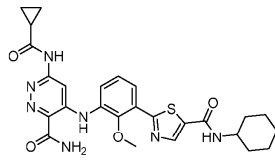
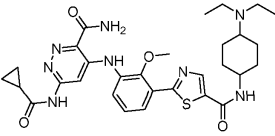
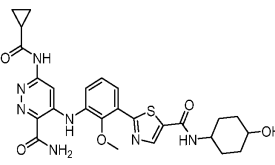
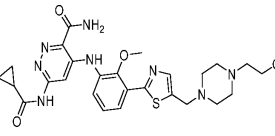
374		415,5	416,4	0,82	QC-ACN-TFA-XB
375		498,6	499,4	0,65	QC-ACN-TFA-XB
376		440,5	441,2	1,01	QC-ACN-AA-XB
377		496,6	497,3	0,74	QC-ACN-AA-XB
378		481,6	482,2	0,79	QC-ACN-AA-XB

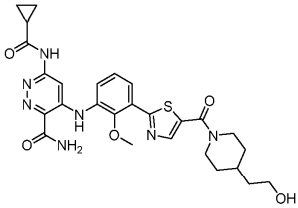
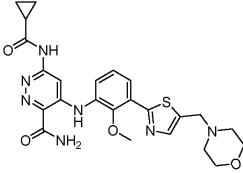
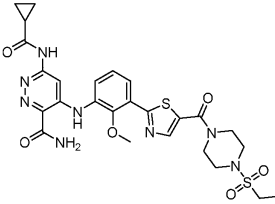
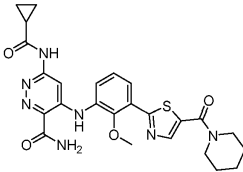
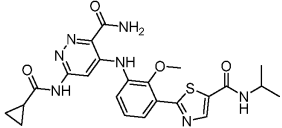
379		538,6	539,1	1,07	QC-ACN-TFA-XB
380		556,6	557,1	1,57	QC-ACN-AA-XB
381		511,6	512,2	1,36	QC-ACN-AA-XB

382		614,7	615,1	1,34	QC-ACN-AA-XB
383		612,7	613,2	1,25	QC-ACN-AA-XB
384		522,6	523,3	1,3	QC-ACN-AA-XB

385		484,6	485,2	1,34	QC-ACN-AA-XB
386		470,5	471,1	0,91	QC-ACN-TFA-XB
387		538,6	539,3	1,25	QC-ACN-AA-XB
388		596,7	597,2	1,33	QC-ACN-TFA-XB

389		496,6	497,2	1,08	QC-ACN-AA-XB
390		574,7	575,1	1,35	QC-ACN-AA-XB
391		554,6	555,0	1,17	QC-ACN-TFA-XB
392		495,6	496,2	1,26	QC-ACN-AA-XB
393		481,6	482,0	1,18	QC-ACN-AA-XB
394		485,6	486,1	1,75	QC-ACN-AA-XB

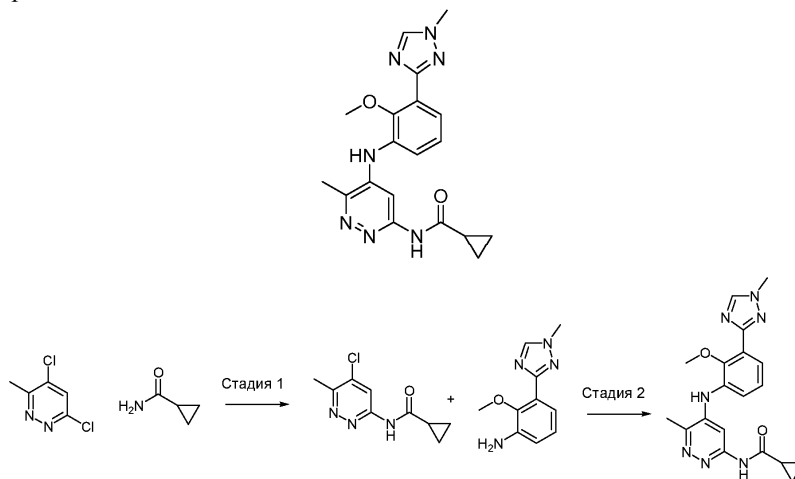
395		586,7	587,0	1,48	QC-ACN-AA-XB
396		535,6	536,1	1,73	QC-ACN-AA-XB
397		606,8	607,3	1,12	QC-ACN-AA-XB
398		551,6	552,1	1,28	QC-ACN-AA-XB
399		566,7	567,4	0,64	QC-ACN-TFA-XB

400		565,7	566,2	1,31	QC-ACN-AA-XB
401		509,6	510,3	1,35	QC-ACN-AA-XB
402		614,7	615,1	1,2	QC-ACN-TFA-XB
403		521,6	522,3	1,55	QC-ACN-AA-XB
404		495,6	496,1	1,39	QC-ACN-AA-XB

405		578,7	579,2	1,27	QC-ACN-AA-XB
406		410,5	411,3	1,39	QC-ACN-AA-XB
407		507,6	508,2	1,29	QC-ACN-TFA-XB
408		511,6	512,1	1,27	QC-ACN-AA-XB

Пример 409.

N-(5-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-6-метилпиридазин-3-ил)циклопропанкарбоксамид



Стадия 1.

Смесь 4,6-дихлор-3-метилпиридазина (112 мг, 0,687 ммоль), циклопропанкарбоксамид (64,3 мг, 0,756 ммоль), Cs_2CO_3 (448 мг, 1,374 ммоль), Xantphos (59,6 мг, 0,103 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (62,9 мг, 0,069 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) помещали в сосуд для микроволновой обработки, продували N_2 в течение 5 мин, герметично закрывали и нагревали при 130°C в течение 20 мин. Охлаждали и фильтровали, затем очищали с помощью ВЭЖХ. Условия ВЭЖХ: колонка: Phenomenex Luna, 5 мкм, C18 (30×100 мм); MeCN (0,1% TFA)/вода (0,1% TFA); 10-100% градиент в течение 15 мин; 30 мл/мин. Выделяли фракции продукта и разбавляли AcOEt (50 мл), затем промывали насыщенным NaHCO_3 (30 мл), высушивали над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением N-(5-хлор-6-метилпиридазин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (35 мг, 0,165 ммоль, 24,07% выход). ЖХ-МС m/z 211,9/213,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); ВЭЖХ t_R 0,72 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А); ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,74-9,46 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,95 (tt, $J=7,9, 4,6$ Гц, 1H), 1,22-1,10 (m, 2H), 1,03-0,92 (m, 2H).

Стадия 2.

Смесь N-(5-хлор-6-метилпиридазин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (10 мг, 0,047 ммоль), 2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)анилина (19,30 мг, 0,094 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,33 мг, 4,72

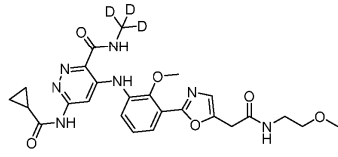
метоксифенил)оксазол-5-ил)ацетата (40 мг, 0,089 ммоль), циклопропанкарбоксамида (7,58 мг, 0,089 ммоль), карбоната цезия (58,1 мг, 0,178 ммоль), Xantphos (7,73 мг, 0,013 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,16 мг, 8,91 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) помещали в сосуд для микроволновой обработки, продували N_2 в течение 5 мин, герметично закрывали и нагревали при 130°C в течение 20 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным NaCl . Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали на картридже с силикагелем (12 г), применяя градиент EtOAc /гексан (0-100% EtOAc за 21 CV, затем удерживание при 100% за 9 CV) с получением этил 2-(2-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-((метил- d_3))карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)оксазол-5-ил)ацетата (31 мг, 0,062 ммоль, 69,9% выход). К смеси этил 2-(2-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-((метил- d_3))карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)оксазол-5-ил)ацетата (31 мг, 0,062 ммоль) в THF добавляли 1 н. NaOH (1 мл). Перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным K_2HPO_4 . Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-((метил- d_3))карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)оксазол-5-ил)уксусной кислоты (24 мг, 0,051 ммоль, 84% выход). ЖХ-МС m/z 470,21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ВЭЖХ t_R 0,69 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод В).

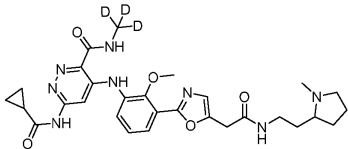
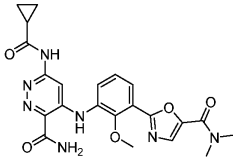
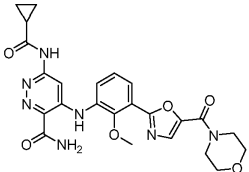
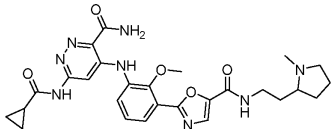
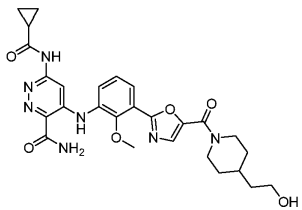
Стадия 4.

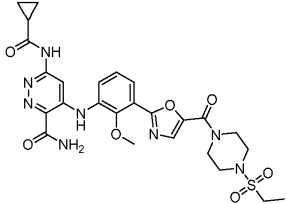
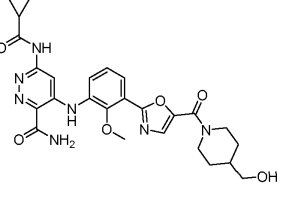
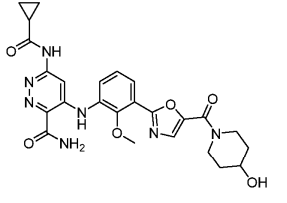
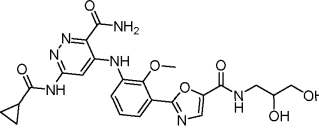
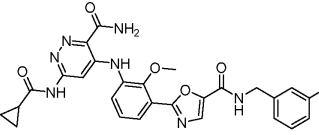
К смеси 2-(2-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-((метил- d_3))карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)оксазол-5-ил)уксусной кислоты (24 мг, 0,051 ммоль, 84%), диметиламина гидрохлорида (6,95 мг, 0,085 ммоль) и ВОР (11,31 мг, 0,026 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли Et_3N (0,012 мл, 0,085 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-(5-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)оксазол-2-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-(метил- d_3)пиридазин-3-карбоксамида (3,7 мг, 7,30 мкмоль, 42,9% выход). ЖХ-МС m/z 497,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ВЭЖХ t_R 1,25 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод QC-ACN-AA-XB); ^1H ЯМР в $\text{DMSO}-d_6$ соответствует целевому продукту (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,34 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,68 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,33 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,07 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 0,92-0,72 (m, 4H).

Примеры в табл. 5 получали способом, аналогичным для получения примера 410.

Таблица 5

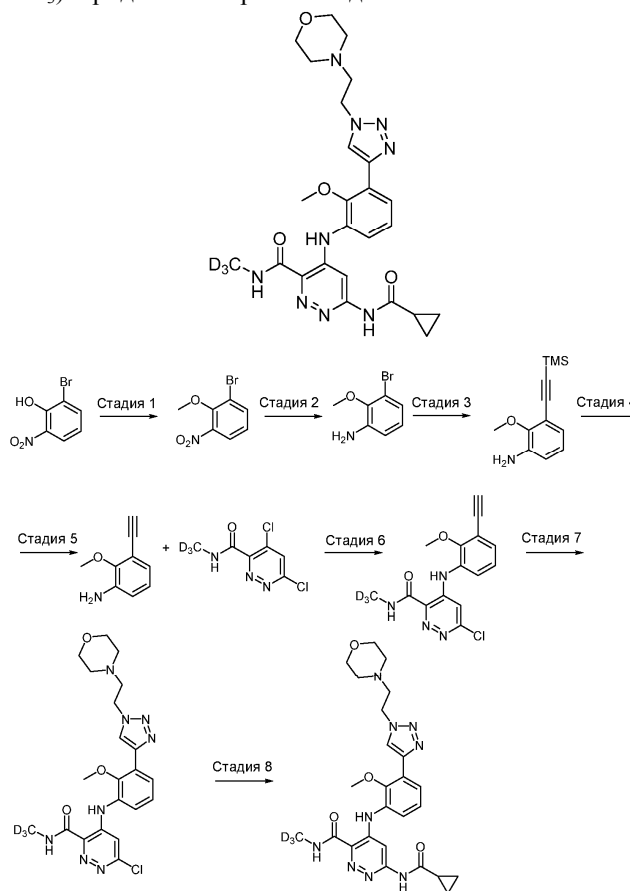
При мер No.	Структура	MW	Набл. в МС ион	RT	QC Метод
411		526,6	527,4	0,95	QC-ACN-TFA-XB

412		579,7	580,2	1,04	QC-ACN-AA-XB
413		465,5	466,4	1,14	QC-ACN-AA-XB
414		507,5	508,4	1,15	QC-ACN-AA-XB
415		548,6	549,2	1,13	QC-ACN-AA-XB
416		549,6	550,1	1,05	QC-ACN-TFA-XB

417		598,6	599,4	1,25	QC-ACN-AA-XB
418		535,6	536,1	0,99	QC-ACN-TFA-XB
419		521,5	522,2	1,11	QC-ACN-AA-XB
420		511,5	512,1	0,98	QC-ACN-AA-XB
421		562,0	562,3	1,45	QC-ACN-TFA-XB

Пример 422.

6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид



Стадия 1.

К раствору 2-бром-6-нитрофенола (5 г, 22,94 ммоль) в DMF (18 мл) добавляли карбонат калия (9,51 г, 68,8 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли иодо-метан (2,87 мл, 45,9 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. ВЭЖХ и ЖХ-МС показали полное превращение в продукт. Добавляли холодную воду (75 мл), и полученную в результате смесь перемешивали и обрабатывали ультразвуком. Далее твердое вещество собирали фильтрованием. Это вещество затем растворяли в EtOAc (150 мл). Раствор промывали 1×10% LiCl и 1× соевым раствором. Реакционную смесь высушивали над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали. Смесь загружали на 120 г колонку ISCO, затем очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-50% EtOAc в гексанах. Получали 1-бром-2-метокси-3-нитробензол (4,997 г, 20,46 ммоль, 89% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ВЭЖХ t_R 0,92 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 2.

Смесь 1-бром-2-метокси-3-нитробензола (2,48 г, 9,62 ммоль), цинка (6,29 г, 96 ммоль) и хлорида аммония (5,15 г, 96 ммоль) в этаноле (40 мл) и воде (5,71 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию затем разбавляли дихлорметаном (200 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали водой (50 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Это вещество повторно растворяли в DCM и загружали на 80 г колонку для очистки с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали 3-бром-2-метоксианилин (1,95 г, 9,17 ммоль, 95% выход) в виде бесцветного масла. ВЭЖХ t_R 0,77 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 3.

Смесь 3-бром-2-метоксианилина (1,0 г, 4,95 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (0,347 г, 0,495 ммоль) и иодида меди(I) (0,377 г, 1,980 ммоль) в DMA (20 мл) перемешивали при комнатной температуре и дегазировали барботированием сухого азота через нее в течение 10 мин. Затем добавляли этилтриметилсилан (3,50 мл, 24,75 ммоль) и диизопропиламин (15,41 мл, 109 ммоль), и реакционная смесь сразу превратилась в желтый раствор. Сосуд высокого давления затем герметично закрывали и помещали на теплую баню 105°C. Перемешивали при 105°C на протяжении ночи. Диизопропиламин выпаривали и избыток TMS-ацетилена, затем разбавляли 100 мл этилацетата. Органический раствор промывали 1× смесью 1:1 гидроксид аммония:насыщенный хлорид аммония, 1× насыщенным хлоридом

аммония, 1×10% водным LiCl, 1× солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Смесь затем фильтровали, концентрировали и загружали на 80 г колонку ISCO для очистки с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 2-метокси-3-((триметилсилил)этинил)анилина (995 мг, 2,95 ммоль, 59,6% выход) в виде неочищенного коричневого твердого вещества.

Переносили как есть для снятия защиты. ЖХ-МС m/z 220,2 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,94 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 4.

Смесь 2-метокси-3-((триметилсилил)этинил)анилина (995 мг, 4,54 ммоль) и карбоната калия (1881 мг, 13,61 ммоль) в метаноле (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакция была завершена. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (25 мл). Водный слой промывали 1× EtOAc, затем промытый объединенный органический слой EtOAc промывали 1× насыщенным раствором хлорида аммония, 1× солевым раствором. Реакционную смесь высушивали над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали. Масло загружали на 12 г колонку ISCO, затем очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-10% MeOH в DCM, с получением 3-этинил-2-метоксианилина (301 мг, 2,004 ммоль, 44,2% выход) в виде оранжевого масла. ВЭЖХ t_R 0,52 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 5.

4,6-Дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (220 мг, 1,052 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) и добавляли 3-этинил-2-метоксианилин (163 мг, 1,105 ммоль). К этому раствору добавляли бис(триметилсилил)амид лития (2,63 мл, 2,63 ммоль) по каплям (<2 мин), применяя иглу и шприц, и реакционную смесь перемешивали до завершения реакции по данным ЖХ-МС (~15 мин). Добавляли HCl (1M водн.) (1,579 мл, 1,579 ммоль), чтобы погасить остаточное основание, затем реакцию разделяли между EtOAc и водой. Водный слой промывали 1× этилацетатом, и затем объединенный органический слой промывали 1× хлоридом аммония (насыщенный), 1× солевым раствором. Вещество затем высушивали над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали с получением неочищенного ацетилен в виде рыжеватого твердого вещества. Реакционную смесь повторно растворяли в DCM, затем загружали на 24 г колонку ISCO для очистки с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали 6-хлор-4-((3-этинил-2-метоксифенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (228 мг, 0,677 ммоль, 64,4% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 320,2 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,90 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 6.

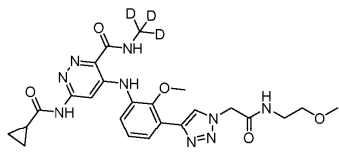
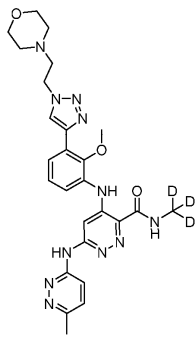
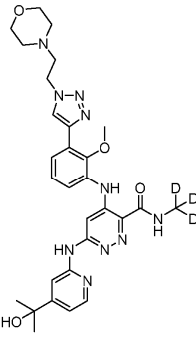
Бензойную кислоту (2 мг, 0,016 ммоль), натриевую соль L-аскорбиновой кислоты (2 мг, 10,10 мкмоль) и сульфат меди(II) (2 мг, 0,013 ммоль) навешивали в маленькую колбу, содержащую 6-хлор-4-((3-этинил-2-метоксифенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид (77 мг, 0,241 ммоль). Добавляли раствор 4-(2-азидоэтил)морфолина (75 мг, 0,482 ммоль) в t-BuOH (1,5 мл) и воде (1,5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания на протяжении ночи реакция была завершена. Разбавляли EtOAc (50 мл) и 10 мл воды. Органический слой промывали 1× солевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Загружали на 12 г колонку и очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали 6-хлор-4-((2-метокси-3-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (108 мг, 0,216 ммоль, 90% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС m/z 476,4 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,62 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 7.

Смесь 6-хлор-4-((2-метокси-3-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамида (26 мг, 0,055 ммоль), Xantphos (6,32 мг, 10,93 мкмоль) и циклопропанкарбоксамида (9,30 мг, 0,109 ммоль) в диоксане (1 мл) дегазировали барботированием азота через нее в течение 5 мин. Затем добавляли Cs₂CO₃ (71,2 мг, 0,219 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (5,00 мг, 5,46 мкмоль). Сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. По данным ЖХ-МС реакция была завершена. Разбавляли DMF, фильтровали и очищали. Получали 6-(циклопропанкарбоксамида)-4-((2-метокси-3-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (15,3 мг, 0,029 ммоль, 52,3% выход). ЖХ-МС m/z 525,5 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,58 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 4,59 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (br. s., 2H), 2,90 (s, 1H), 2,82 (br. s., 1H), 2,74 (s, 1H), 2,46 (br. s., 3H), 2,11-2,04 (m, 1H), 0,85-0,79 (m, 4H).

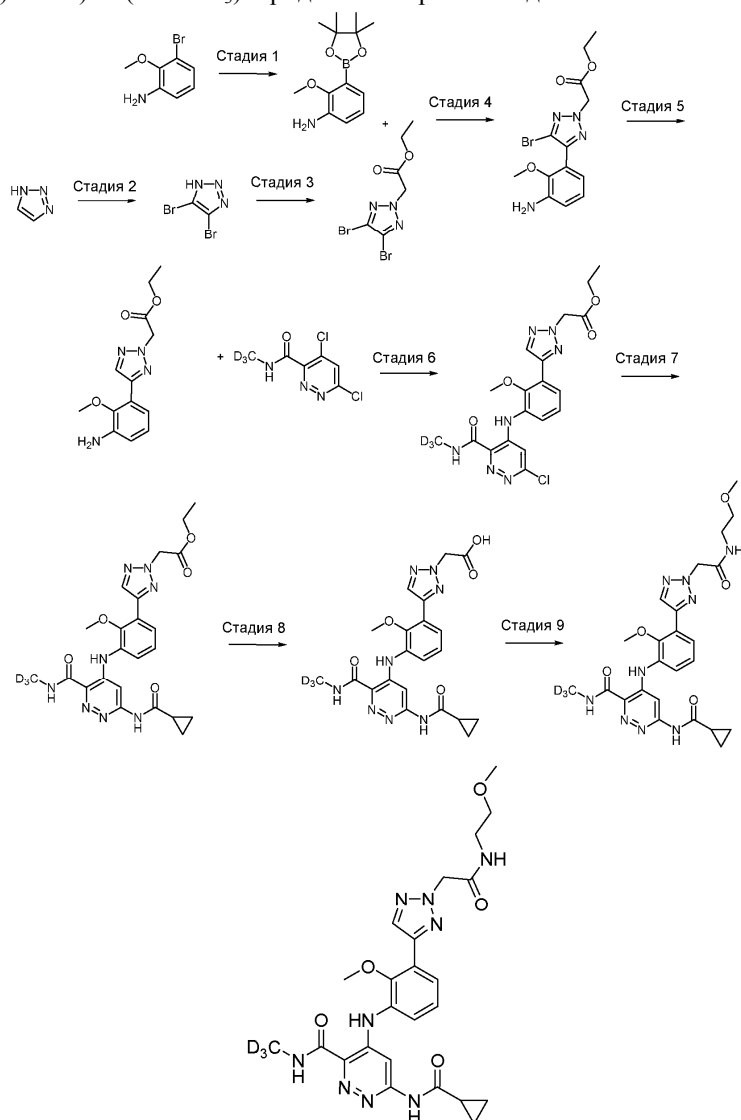
Примеры в табл. 6 получали способом, аналогичным для получения примера 422.

Таблица 6

При мер №.	Структура	MW	Набл. в МС ион	RT	QC Метод
423		526,6	527,2	1,21	QC-ACN- AA-XB
424		548,6	549,4	1,32	QC-ACN- AA-XB
425		591,7	592,3	1,3	QC-ACN- AA-XB

Пример 426.

6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(2-(2-((2-метоксиэтил)амино)-2-оксоэтил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид



Стадия 1.

Раствор 3-бром-2-метоксианилина (0,95 г, 4,70 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,791 г, 7,05 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,192 г, 0,235 ммоль) и ацетата калия (1,384 г, 14,11 ммоль) в диоксане (20 мл) в колбе нагревали до кипения с обратным холодильником на протяжении ночи. Охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом на целите. Это сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 80 г колонку ISCO (загрузка по твердому веществу), элюируя 0-50% ЕА/гексан. Соответствующие фракции (25% EtOAc) собирали и концентрировали под вакуумом с получением 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (0,96 г, 3,78 ммоль, 80% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 250,0 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 0,70 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 2.

К раствору 1Н-1,2,3-триазола (0,524 мл, 9,05 ммоль) в воде (5 мл) при 50°C добавляли бром (0,625 мл, 12,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 90 мин, после чего осажденный продукт отфильтровывали. Это вещество высушивали на фильтре на воздухе. Добавляли еще аликвоту брома (0,625 мл, 12,13 ммоль) к маточному раствору, который перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. После перемешивания на протяжении ночи, твердое вещество собирали фильтрованием. Отфильтровывали общее количество 4,5-дибром-1Н-1,2,3-триазола (1,83 г, 7,91 ммоль, 87% выход) в виде белого твердого вещества. Переносили как есть для алкилирования.

Стадия 3.

К раствору 4,5-дибром-1Н-1,2,3-триазола (1,5 г, 6,61 ммоль) в DMF (22 мл) при -10°C (на бане со льдом) добавляли сначала карбонат калия (1,828 г, 13,22 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин добавляли по каплям этилбромацетат (0,736 мл, 6,61 ммоль). Через 1 ч ЖХ-МС показала, что ре-

акция завершена. Реакционную смесь останавливали 10 мл воды и экстрагировали 4×50 мл EtOAc. Реакционную смесь промывали 1×10% LiCl, 1× соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь загружали на 40 г колонку ISCO для очистки с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали этил 2-(4,5-дибром-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)ацетат (1,475 г, 4,67 ммоль, 70,6% выход). Наблюдалось очень мало других изомеров, ни один не выделен. ЖХ-МС m/z 313,9/315,9 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 1,00 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,14 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,29 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 4.

Перемешанную смесь этил 2-(4,5-дибром-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)ацетата (1,1 г, 3,51 ммоль), 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (0,876 г, 3,51 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,100 г, 0,123 ммоль) в диоксане (35 мл) дегазировали барботированием азота через смесь в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М K₃PO₄ (водн.) (5,27 мл, 10,54 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 40 мин. Практически сразу реакционная смесь стала темной. ЖХ-МС показала полный расход исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (75 мл). Этот раствор затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали этил 2-(4-(3-амино-2-метоксифенил)-5-бром-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)ацетат (0,595 г, 1,642 ммоль, 46,7% выход) в виде рыжеватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 355,1/357,1 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 0,98 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 5.

Этил 2-(4-(3-амино-2-метоксифенил)-5-бром-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)ацетат (0,595 г, 1,675 ммоль) растворяли в этаноле (12 мл) и добавляли 10% Pd на углеродном носителе (0,446 г, 0,419 ммоль). Смесь дегазировали и затем продували газообразным водородом. Реакционную смесь перемешивали при 50°C на протяжении ночи. После перемешивания на протяжении ночи реакция была завершена. Смесь разбавляли EtOAc/MeOH, затем фильтровали через целит и концентрировали с получением этил 2-(4-(3-амино-2-метоксифенил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)ацетата, AcOH (0,575 г, 1,624 ммоль, 97% выход) в виде рыжеватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 277,1 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 0,72 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,12 (s, 1H), 7,19 (dd, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 6,96 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,27 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 6.

К раствору 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (155 мг, 0,741 ммоль) и этил 2-(4-(3-амино-2-метоксифенил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)ацетата, AcOH (262 мг, 0,779 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (2,224 мл, 2,224 ммоль) по каплям (<1 мин), используя шприц, и реакционную смесь перемешивали, пока реакция не была завершена по данным ЖХ-МС (~15 мин). Добавляли HCl (1 М водн.) (0,278 мл, 1,112 ммоль), чтобы погасить остаточное основание, и затем реакцию разделяли между EtOAc и водой. Водный слой промывали 1× этилацетатом, и затем объединенный органический слой промывали 1× хлоридом аммония (насыщенный) и 1× соевым раствором. Вещество высушивали над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали с получением неочищенного ацетилена в виде рыжеватого твердого вещества. Повторно растворяли в DCM, затем загружали на 12 г колонку ISCO для очистки с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали этил 2-(4-(3-((6-хлор-3-(тридегтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)ацетат (135 мг, 0,298 ммоль, 40,2% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 449,3 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 0,91 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 7.

Смесь этил 2-(4-(3-((6-хлор-3-(тридегтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)ацетата (120 мг, 0,267 ммоль), Xantphos (30,9 мг, 0,053 ммоль) и циклопропанкарбоксамида (45,5 мг, 0,535 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали барботированием азота через нее в течение 5 мин. Затем добавляли Cs₂CO₃ (348 мг, 1,069 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (24,48 мг, 0,027 ммоль), сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 90 мин. По данным ЖХ-МС реакция была завершена, затем сырое вещество концентрировали на целите и очищали с помощью флэш-хроматографии, применяя 24 г колонку ISCO и элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением этил 2-(4-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)ацетата (61 мг, 0,120 ммоль, 44,9% выход). ЖХ-МС m/z 498,4 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 0,79 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 8.

К раствору этил 2-(4-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-((метил-d₃)карбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)ацетата (61 мг, 0,123 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли 1н. NaOH (0,135 мл, 0,135 ммоль) и несколько капель метанола. Раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакция была завершена. Реакцию нейтрализовали 140 мкл 1н. HCl, затем разбавляли 50 мл EtOAc. Смесь высушивали над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 2-(4-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-

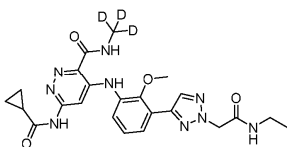
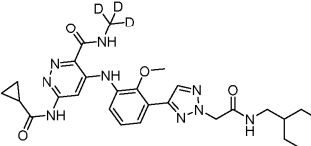
(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)уксусной кислоты (56 мг, 0,113 ммоль, 92% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 470,2 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,67 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

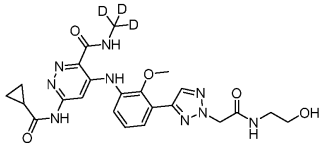
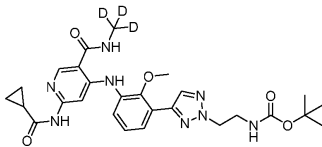
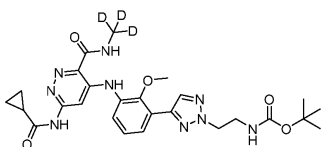
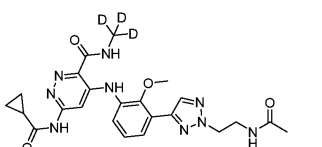
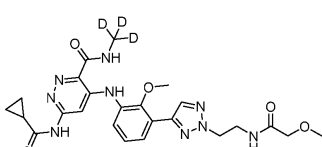
Стадия 9.

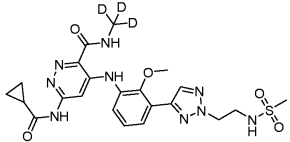
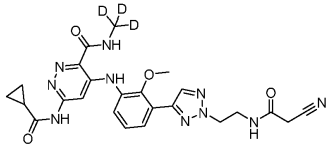
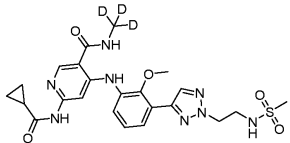
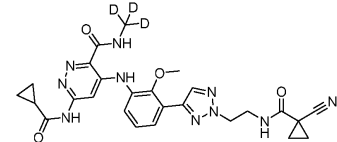
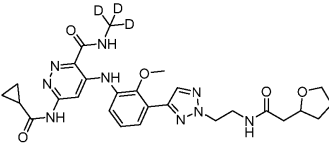
Раствор 2-(4-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)уксусной кислоты (30 мг, 0,064 ммоль), ВОР (42,4 мг, 0,096 ммоль), 2-метоксиэтанамина (14,40 мг, 0,192 ммоль) и DIEA (0,056 мл, 0,320 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали в течение 45 мин при комнатной температуре. По данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли DMF, затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(2-(2-((2-метоксиэтил)амино)-2-оксоэтил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамида (10,6 мг, 0,020 ммоль, 30,6% выход). ЖХ-МС m/z 527,3 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,67 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

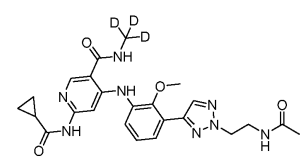
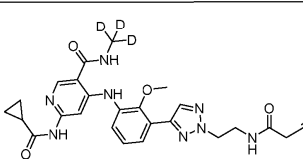
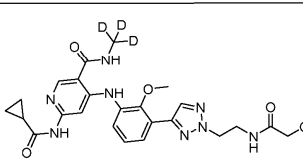
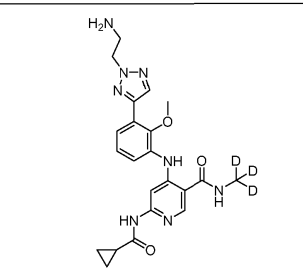
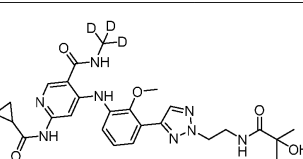
Примеры в табл. 7 получали способом, аналогичным для получения примера 426.

Таблица 7

При мер No.	Структура	MW	Набл. в МС ион	RT	QC Метод
427		496,5	497,3	1,42	QC-ACN-AA-XB
428		552,7	553,2	1,53	QC-ACN-TFA-XB

429		512,5	513,2	0,89	QC-ACN-TFA-XB
430		553,6	554,4	1,6	QC-ACN-AA-XB
431		554,6	555,3	1,77	QC-ACN-AA-XB
432		496,5	497,3	1,27	QC-ACN-AA-XB
433		526,6	527,3	1,14	QC-ACN-TFA-XB

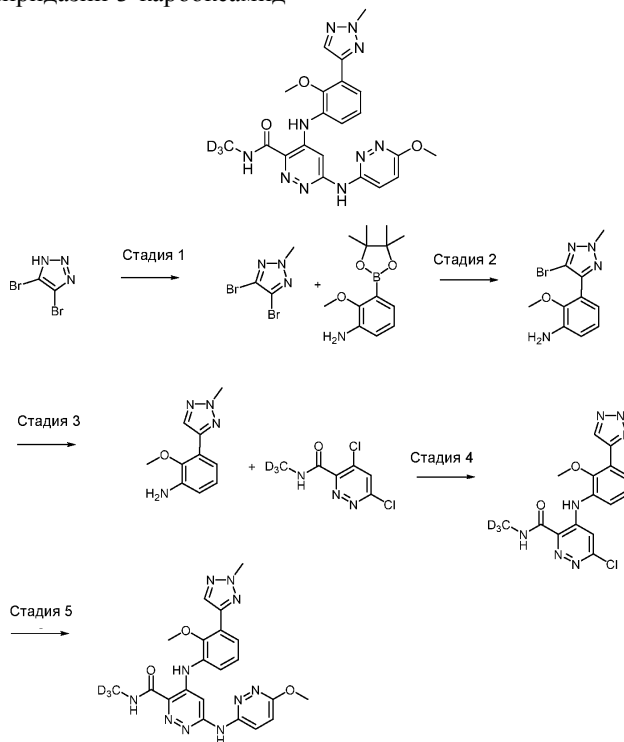
434		532,6	533,3	1,36	QC-ACN-AA-XB
435		521,6	522,3	1,31	QC-ACN-AA-XB
436		531,6	532,24,	1,18	QC-ACN-AA-XB
437		547,6	548,2	1,38	QC-ACN-AA-XB
438		566,6	567,3	1,3	QC-ACN-AA-XB

439		495,6	496,1	1,1	QC-ACN-AA-XB
440		520,6	521,2	1,14	QC-ACN-AA-XB
441		525,6	526,1	1,18	QC-ACN-AA-XB
442		453,5	454,4	0,94	QC-ACN-AA-XB
443		539,6	540,3	1,14	QC-ACN-AA-XB

444		536,6	537,1	1,26	QC-ACN-TFA-XB
445		508,5	509,2	1,16	QC-ACN-AA-XB
446		503,5	504,1	0,84	QC-ACN-TFA-XB
447		512,5	513,2	1,16	QC-ACN-AA-XB
448		454,5	455,2	0,99	QC-ACN-AA-XB
449		538,6	539,2	1,09	QC-ACN-TFA-XB
450		455,5	456,3	1,25	QC-ACN-AA-XB

Пример 451.

4-((2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-((6-метоксипиридазин-3-ил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид



Стадия 1.

К раствору 4,5-дибром-1Н-1,2,3-триазола (0,401 г, 1,768 ммоль) в DMF (6 мл) при 0°C (на бане с ледяной водой) добавляли сначала карбонат калия (0,366 г, 2,65 ммоль) и затем иодометан (0,116 мл, 1,856 ммоль) по каплям. После перемешивания в течение 1 ч по данным ЖХ-МС реакция не была завершена. Добавляли дополнительные 50 мкл иодометана и продолжали перемешивание, теперь при комнатной температуре. Реакция все еще не была завершена. Добавляли дополнительные 50 мкл иодометана. Реакцию останавливали 10 мл воды, экстрагировали 2×50 мл EtOAc, промывали объединенные слои EtOAc 1×10% LiCl, 1× солевым раствором. Затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Смесь загружали на 40 г колонку ISCO для очистки с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Элюировались два пика, первый из которых был больше по УФ-поглощению, но не давал сигнала МС. Вещество представляло собой 4,5-дибром-2-метил-2Н-1,2,3-триазол (0,266 г, 1,082 ммоль, 61,2% выход), обозначенный как Изомер 2. ВЭЖХ t_R 0,90 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод А). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,17 (s, 3H). Второй пик был меньше по УФ, но давал корректную массу и изотопное распределение диброма в МС. Это вещество представляло собой 4,5-дибром-2-метил-2Н-1,2,3-триазол (0,101 г, 1,082 ммоль, 61,2% выход), обозначенный как Изомер 1. ЖХ-МС m/z 242,0/244,0 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 0,67 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,08 (s, 3H).

Стадия 2.

Перемешанную смесь 4,5-дибром-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (100 мг, 0,415 ммоль), 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (98 мг, 0,394 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (16,95 мг, 0,021 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали барботированием азота через смесь в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М К₃Р₄ (водн.) (0,623 мл, 1,245 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 40 мин. Реакционная смесь почти сразу потемнела даже при такой низкой температуре. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (75 мл). Этот раствор затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали 3-(5-бром-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксианилин (70 мг, 0,247 ммоль, 59,6% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 283,1/285,1 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 1,11 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 3.

3-(5-Бром-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метоксианилин (0,145 г, 0,512 ммоль) растворяли в этилацетате (5 мл) и добавляли 10% Pd на углеродном носителе (0,136 г, 0,128 ммоль). Эту смесь дегазировали и затем продували газообразным водородом. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. После перемешивания на протяжении ночи ЖХ-МС показала ~30%

превращение в целевой продукт. Добавляли дополнительные 10% Pd на углеродном носителе (0,136 г, 0,128 ммоль) и этанол (1 мл). Смесь повторно дегазировали, затем продували газообразным водородом и перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Через 3 ч реакция была завершена. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (78 мг, 0,374 ммоль, 73,1% выход) в виде рыжеватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 205,1 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 0,70 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 4.

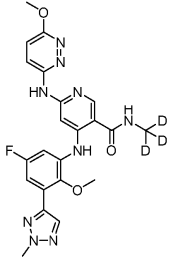
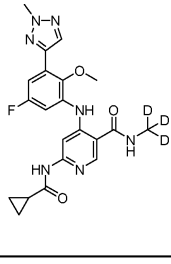
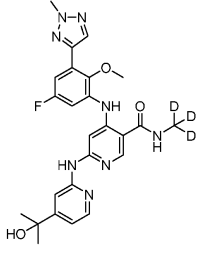
К раствору 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (270 мг, 1,292 ммоль) и 2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (290 мг, 1,421 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (3,23 мл, 3,23 ммоль) по каплям (<5 мин), используя шприц, и реакционную смесь перемешивали до завершения реакции по данным ЖХ-МС (~15 мин). Добавляли HCl (1М водн.) (0,484 мл, 1,937 ммоль), чтобы погасить остаточное основание, затем реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Водный слой промывали 1× этилацетатом, и затем объединенный органический слой промывали 1× хлоридом аммония (насыщенный), 1× соевым раствором. Затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного ацетилен в виде рыжеватого твердого вещества, которое повторно растворяли в DCM, затем загружали на 24 г колонку ISCO для очистки с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали 6-хлор-4-((2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамида (182 мг, 0,473 ммоль, 36,6% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 377,2 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 0,87 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 5.

Смесь 6-хлор-4-((2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамида (30 мг, 0,080 ммоль), Xantphos (9,21 мг, 0,016 ммоль) и 6-метоксипиридазин-3-амин (19,92 мг, 0,159 ммоль) в диоксане (1,5 мл) дегазировали барботированием азота через нее в течение 5 мин. Затем добавляли Cs₂CO₃ (104 мг, 0,318 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (7,29 мг, 7,96 мкмоль), сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 45 мин. По данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли DMF. Этот раствор затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Получали 4-((2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-((6-метоксипиридазин-3-ил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамида (22 мг, 0,046 ммоль, 58,2% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 466,2 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 0,69 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,30 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).

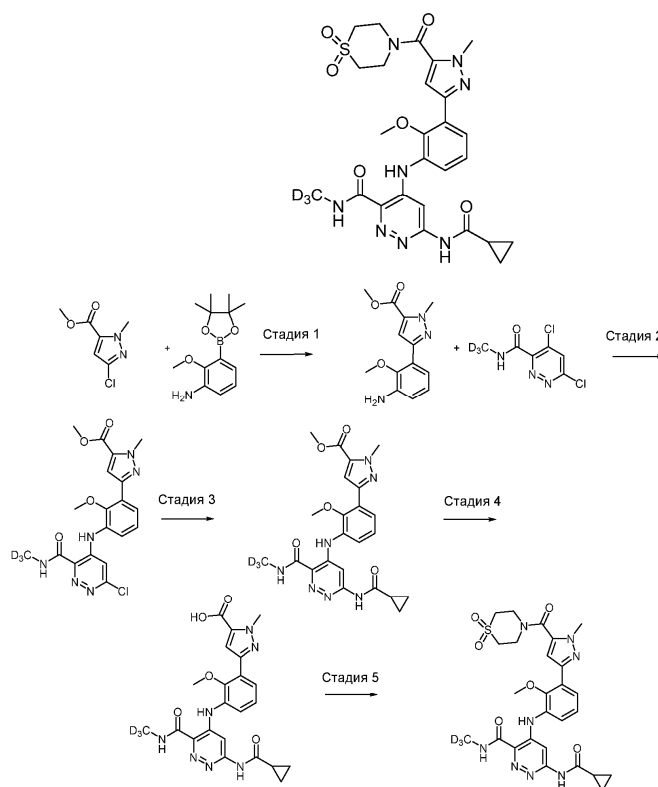
Примеры в табл. 8 получали способом, аналогичным для получения примера 451.

Таблица 8

При мер No.	Структура	MW	Набл. в МС нон	RT	QC Метод
452		482,5	483,2	1,57	QC-ACN-AA-XB
453		442,5	443,2	1,57	QC-ACN-AA-XB
454		509,6	510,1	1,59	QC-ACN-AA-XB

Пример 455.

6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-(5-(1,1-диокситиоморфолин-4-карбонил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид



Стадия 1.

Перемешанную смесь метил 3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (200 мг, 1,146 ммоль), 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (499 мг, 2,005 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (37,3 мг, 0,057 ммоль) в диоксане (6 мл) дегазировали барботированием азота через смесь в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М K_3PO_4 (водн.) (1,718 мл, 3,44 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 125°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением коричневого масла, которое хроматографировали на 24 г картридже с силикагелем ISCO, элюируя градиентом 0-50% EtOAc/гексаны. Очищенные фракции концентрировали с получением метил 3-(3-амино-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (89 мг, 0,337 ммоль, 29,4% выход) в виде рыжеватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 262,2 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,65 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 2.

К раствору 4,6-дихлор-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (72 мг, 0,344 ммоль) и метил 3-(3-амино-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (90 мг, 0,344 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям LiHMDS, 1 М (0,861 мл, 0,861 ммоль) в течение 5 мин. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь останавливали 1 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Полученную в результате смесь разделяли между EtOAc (30 мл) и насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали до янтарного масла, которое хроматографировали на 12 г картридже с силикагелем ISCO, элюируя градиентом 0-60% EtOAc/гексан. Очищенные фракции концентрировали с получением метил 3-(3-((6-хлор-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (79 мг, 0,178 ммоль, 51,8% выход) в виде рыжеватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 434,2 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,97 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 3.

Смесь 3-(3-((6-хлор-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (0,141 г, 0,325 ммоль), Xantphos (0,038 г, 0,065 ммоль) и циклопропанкарбоксамид (0,055 г, 0,650 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали барботированием азота через нее в течение 5 мин. Затем добавляли Cs_2CO_3 (0,424 г, 1,300 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,030 г, 0,032 ммоль), сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 45 мин. По данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали и сразу загружали на 12 г колонку ISCO для очистки с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-15% MeOH в DCM, с получением метил 3-(3-((6-циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (99 мг, 0,203 ммоль, 62,5% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 483,5 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,80 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод А). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,32 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,64 - 3,60 (m, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 0,86-0,79 (m, 4H).

Стадия 4.

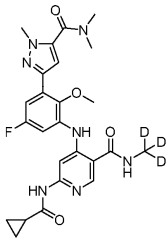
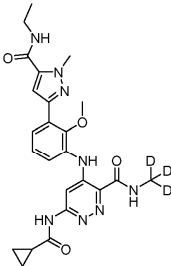
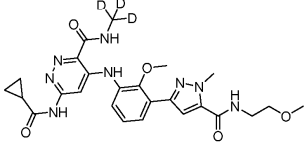
Смесь метил 3-(3-((6-циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (99 мг, 0,205 ммоль) и гидроксида лития моногидрата (10,34 мг, 0,246 ммоль) в THF (2 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом с получением 3-(3-((6-циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты, соли лития (96 мг, 0,192 ммоль, 93% выход) в виде желтого твердого вещества. Применяли как есть. ЖХ-МС m/z 469,4 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,70 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

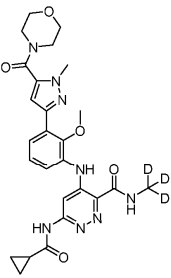
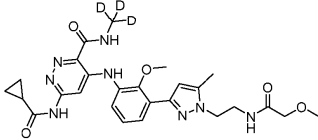
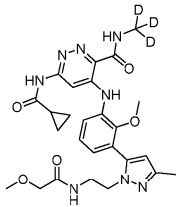
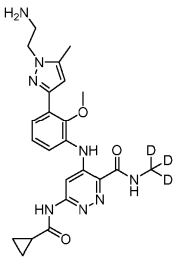
Стадия 5.

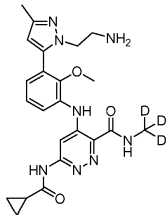
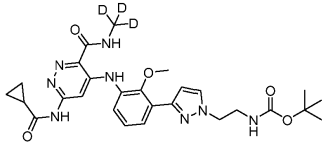
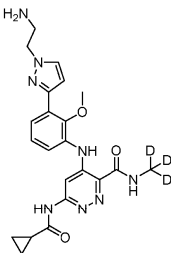
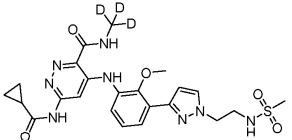
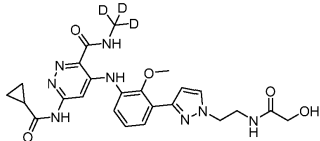
Смесь 3-(3-((6-циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты, соли лития (10 мг, 0,021 ммоль), тиоморфолина 1,1-диоксида (7,11 мг, 0,053 ммоль), BOR (12,09 мг, 0,027 ммоль) и Et₃N (0,015 мл, 0,105 ммоль) в DMF (0,2 мл) взбалтывали при комнатной температуре в течение 1 ч. По данным ЖХ-МС реакция была завершена. Затем реакционную смесь разбавляли до 1,5 мл метанолом, фильтровали и очищали. Получали 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-(5-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-карбонил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метоксифенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (8,1 мг, 0,013 ммоль, 60,5% выход). ЖХ-МС m/z 586,4 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,68 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод А). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,34 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,26 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,01 (br. s., 5H), 3,95 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,34 (br. s., 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 0,91-0,77 (m, 4H).

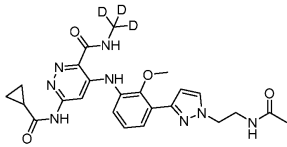
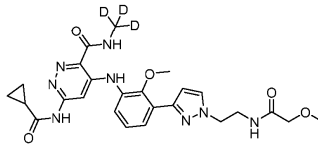
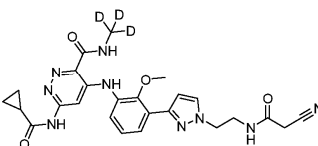
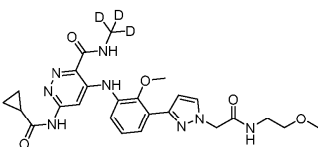
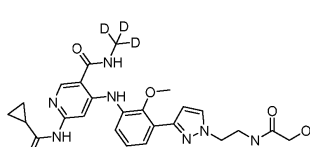
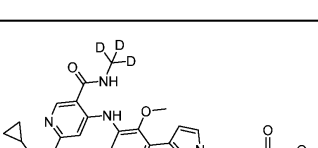
Примеры в табл. 9 получали способом, аналогичным для получения примера 455.

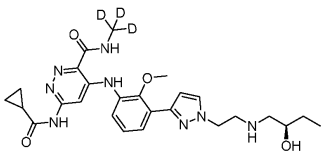
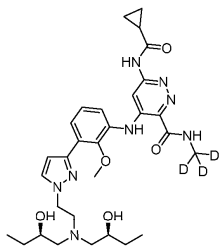
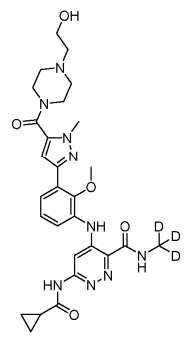
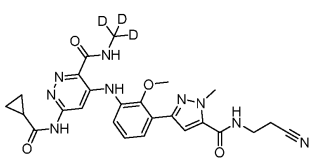
Таблица 9

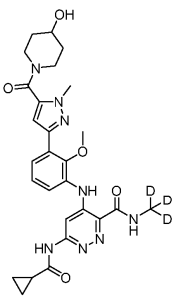
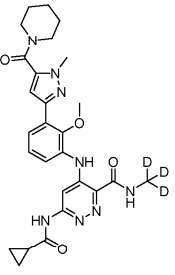
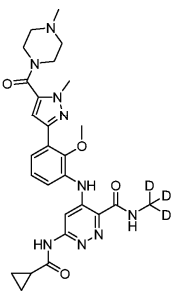
При мер №.	Структура	MW	Набл. в МС ион	RT	QC Метод
456		512,6	513,2	1,35	QC-ACN- AA-XB
457		495,6	496,2	1,49	QC-ACN- AA-XB
458		525,6	526,4	1,43	QC-ACN- AA-XB

459		537,6	538,4	1,35	QC-ACN-AA-XB
460		539,6	540,3	1,41	QC-ACN-AA-XB
461		539,6	540,3	1,36	QC-ACN-AA-XB
462		467,5	468,3	1,34	QC-ACN-AA-XB

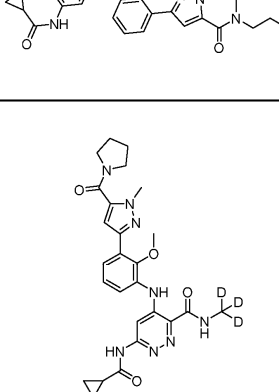
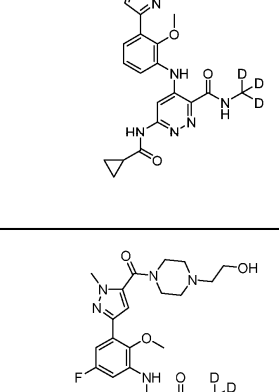
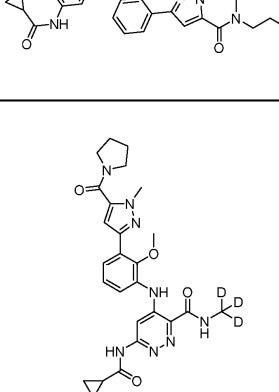
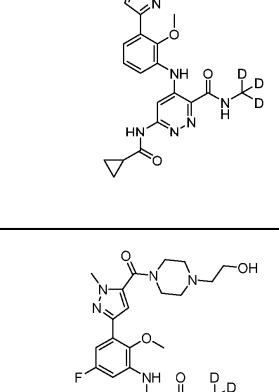
463		467,5	468,2	1,28	QC-ACN-AA-XB
464		553,6	554,3	1,69	QC-ACN-AA-XB
465		453,5	454,3	1,21	QC-ACN-AA-XB
466		531,6	532,2	1,24	QC-ACN-AA-XB
467		511,6	512,2	0,92	QC-ACN-TFA-XB

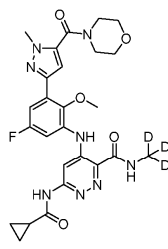
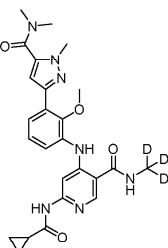
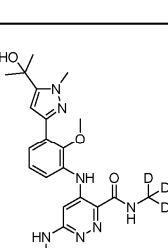
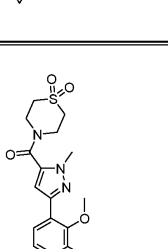
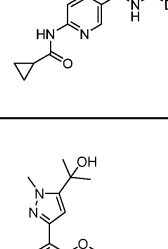
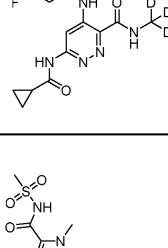
468		495,6	496,4	1,16	QC-ACN-AA-XB
469		525,6	526,2	1,23	QC-ACN-AA-XB
470		520,6	521,4	1,21	QC-ACN-AA-XB
471		525,6	526,4	1,23	QC-ACN-AA-XB
472		524,6	525,0	1,03	QC-ACN-TFA-XB
473		524,6	525,4	1,09	QC-ACN-TFA-XB

474		525,6	526,4	1,1	QC-ACN-AA-XB
475		597,7	598,3	1,63	QC-ACN-AA-XB
476		580,7	581,2	1,26	QC-ACN-AA-XB
477		520,6	521,2	1,4	QC-ACN-AA-XB

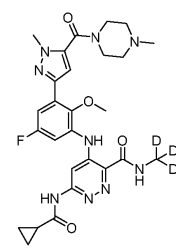
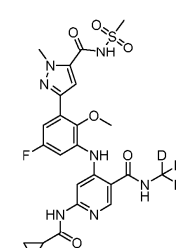
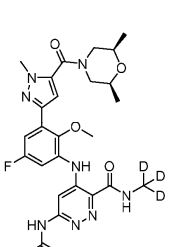
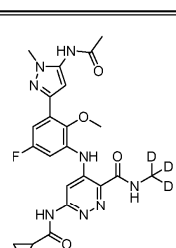
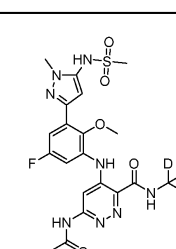
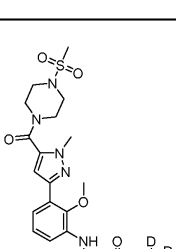
478		551,6	552,4	1,2	QC-ACN-AA-XB
479		535,6	536,2	1,57	QC-ACN-AA-XB
480		550,6	551,2	1,32	QC-ACN-AA-XB

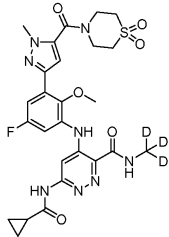
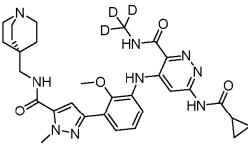
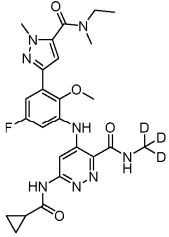
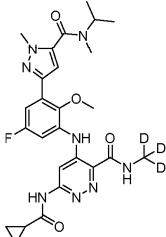
043896

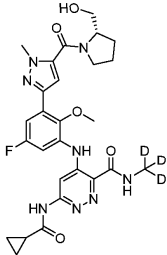
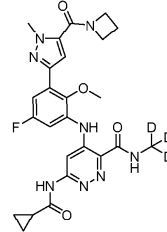
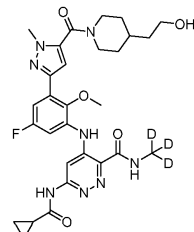
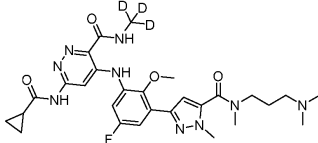
481		539,6	540,2	1,44	QC-ACN-AA-XB
482		521,6	522,2	1,51	QC-ACN-AA-XB
483		495,6	496,4	1,32	QC-ACN-AA-XB
484		598,7	599,2	1,29	QC-ACN-AA-XB

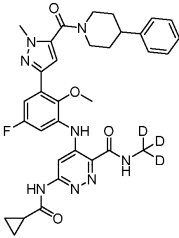
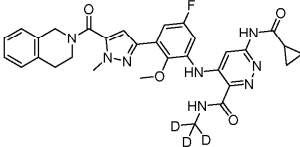
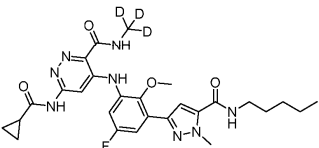
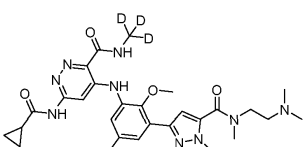
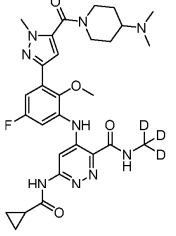
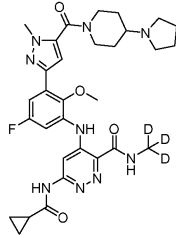
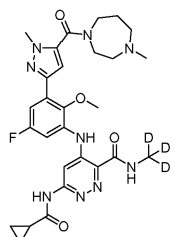
485		555,6	556,3	1,46	QC-ACN-AA-XB
486		494,6	495,3	1,21	QC-ACN-AA-XB
487		482,6	483,6	0,74	A
488		584,7	585,1	0,94	QC-ACN-TFA-XB
489		500,6	501,2	1,57	QC-ACN-AA-XB
490		545,6	546,4	1,18	QC-ACN-TFA-XB

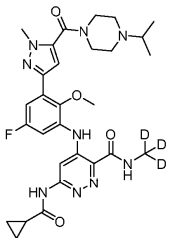
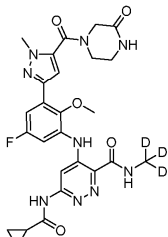
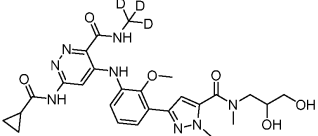
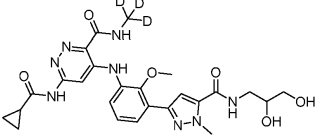
491		576,7	577,2	0,86	QC-ACN-TFA-XB
492		536,6	537,2	0,83	QC-ACN-TFA-XB
493		578,6	579,4	1,02	QC-ACN-TFA-XB
494		594,6	595,4	1,42	QC-ACN-AA-XB
495		513,5	514,1	1,49	QC-ACN-AA-XB
496		594,7	595,2	1,32	QC-ACN-AA-XB

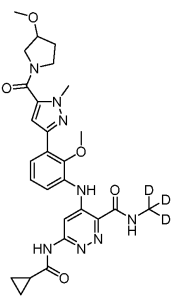
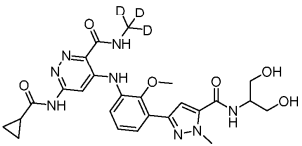
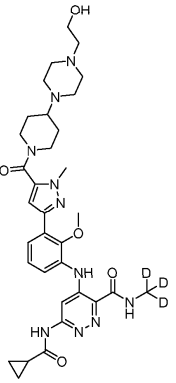
497		568,6	569,3	1,44	QC-ACN-AA-XB
498		562,6	563,3	1,14	QC-ACN-TFA-XB
499		583,6	584,3	1,72	QC-ACN-AA-XB
500		499,5	500,4	1,33	QC-ACN-AA-XB
501		535,6	536,2	1,25	QC-ACN-AA-XB
502		614,7	615,2	1,39	QC-ACN-AA-XB

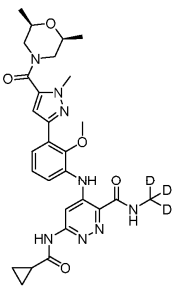
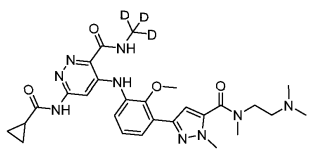
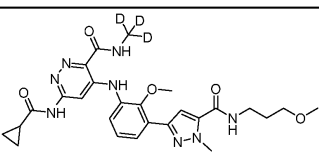
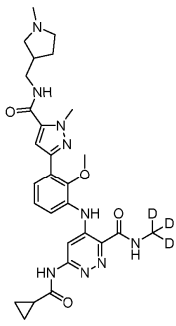
503		603,6	604,2	1,47	QC-ACN-AA-XB
504		590,7	591,4	0,93	QC-ACN-TFA-XB
505		527,6	528,3	1,62	QC-ACN-AA-XB
506		541,6	542,3	1,53	QC-ACN-TFA-XB

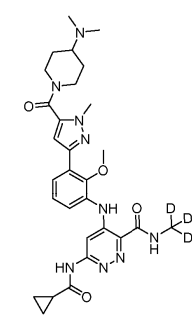
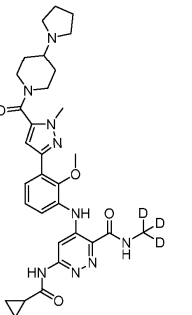
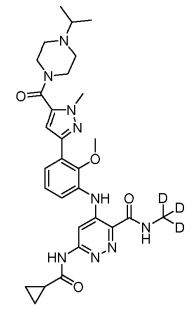
507		569,6	570,1	1,31	QC-ACN-TFA-XB
508		525,6	526,2	1,6	QC-ACN-AA-XB
509		597,7	598,3	1,27	QC-ACN-TFA-XB
510		584,7	585,5	1	QC-ACN-TFA-XB

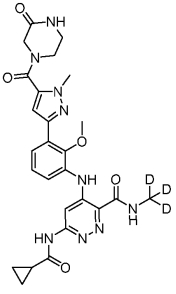
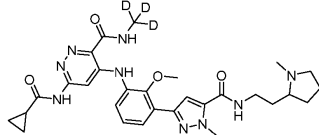
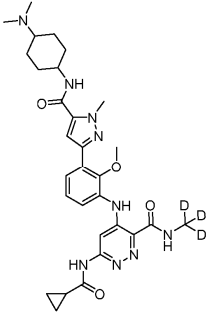
511		629,7	630,4	1,9	QC-ACN-TFA-XB
512		601,7	602,4	1,78	QC-ACN-TFA-XB
513		555,6	556,2	2,08	QC-ACN-AA-XB
514		570,6	571,4	1,29	QC-ACN-AA-XB
515		596,7	597,3	1,24	QC-ACN-AA-XB
516		622,7	623,5	1,25	QC-ACN-AA-XB
517		582,7	583,3	1,11	QC-ACN-TFA-XB

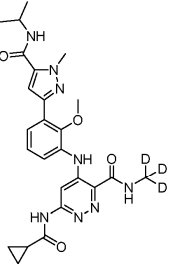
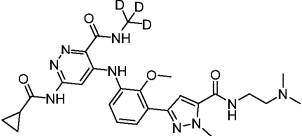
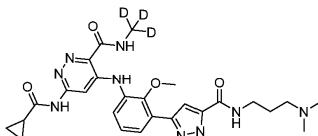
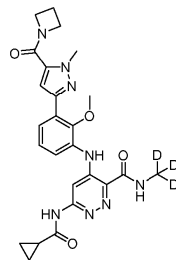
518		596,7	597,5	1,56	QC-ACN-AA-XB
519		568,6	569,3	1,31	QC-ACN-AA-XB
520		555,6	556,3	1,15	QC-ACN-AA-XB
521		541,6	542,3	1,2	QC-ACN-AA-XB

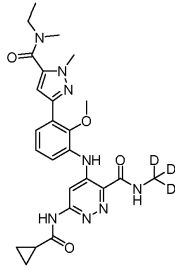
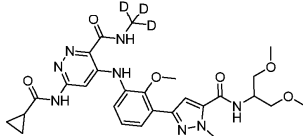
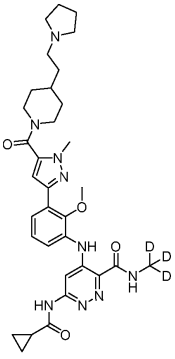
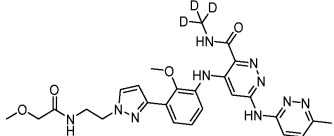
522		551,6	552,3	1,44	QC-ACN-AA-XB
523		541,6	542,3	0,92	QC-ACN-TFA-XB
524		663,8	664,4	0,79	QC-ACN-TFA-XB

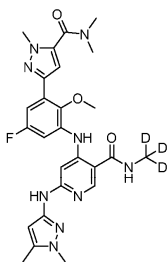
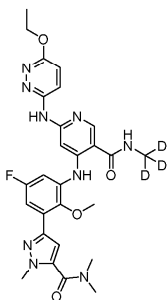
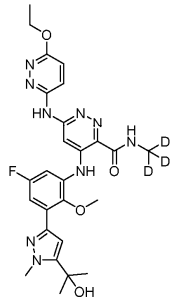
525		565,6	566,3	1,6	QC-ACN-AA-XB
526		552,7	553,4	0,99	QC-ACN-TFA-XB
527		539,6	540,2	1,22	QC-ACN-TFA-XB
528		564,7	565,2	1,21	QC-ACN-AA-XB

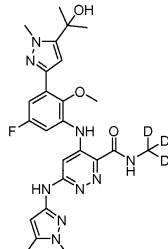
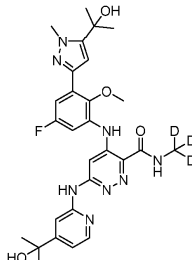
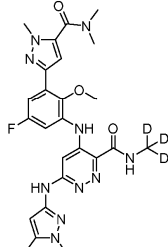
529		578,7	579,4	1,16	QC-ACN-AA-XB
530		604,7	605,4	1,19	QC-ACN-AA-XB
531		578,7	579,2	1,49	QC-ACN-AA-XB

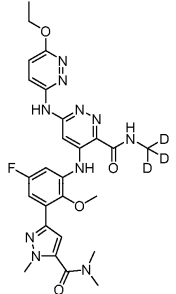
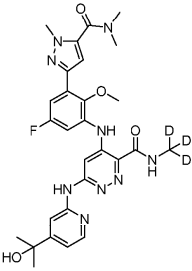
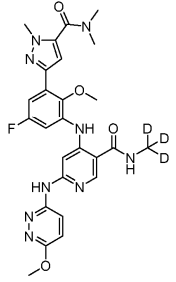
532		550,6	551,3	1,19	QC-ACN-AA-XB
533		578,7	579,2	1,24	QC-ACN-AA-XB
534		592,7	593,4	1,26	QC-ACN-AA-XB

535		509,6	510,3	1,64	QC-ACN-AA-XB
536		538,6	539,3	1,21	QC-ACN-AA-XB
537		552,7	553,3	1,19	QC-ACN-AA-XB
538		507,6	508,2	1,26	QC-ACN-TFA-XB

539		509,6	510,3	1,48	QC-ACN-AA-XB
540		569,6	570,2	1,23	QC-ACN-TFA-XB
541		632,8	633,4	1,22	QC-ACN-AA-XB
542		549,6	550,3	0,61	A

543		538,6	539,3	1,39	QC-ACN-AA-XB
544		566,6	567,0	1,61	QC-ACN-AA-XB
545		554,6	555,1	1,24	QC-ACN-TFA-XB

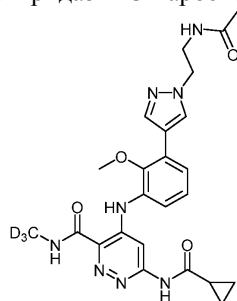
546		526,6	527,2	1,23	QC-ACN-TFA-XB
547		567,6	568,4	1,59	QC-ACN-AA-XB
548		539,6	540,2	1,51	QC-ACN-AA-XB

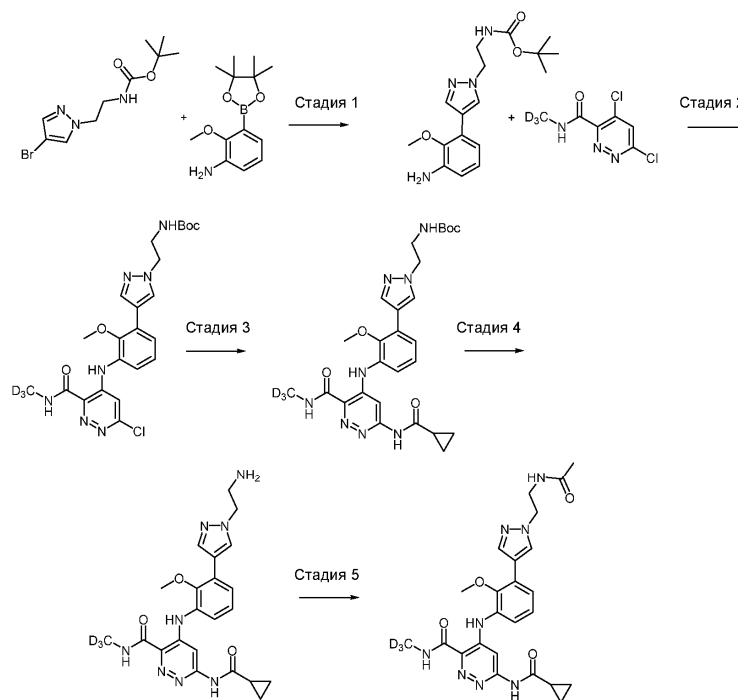
549		567,6	568,1	1,18	QC-ACN-TFA-XB
550		580,6	581,3	1,54	QC-ACN-AA-XB
551		552,6	553,2	1,43	QC-ACN-AA-XB

552		588,6	589,1	1,25	QC-ACN-TFA-XB
553		525,6	526,3	1,42	QC-ACN-AA-XB
554		553,6	554,1	1,51	QC-ACN-AA-XB
555		537,6	538,3	1,15	QC-ACN-TFA-XB

Пример 556.

4-((3-(1-(2-ацетидаэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид





Стадия 1.

Раствор трет-бутил (2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата (0,18 г, 0,620 ммоль), 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (0,170 г, 0,682 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (0,020 г, 0,031 ммоль) дегазировали барботированием азота через раствор в течение 5 мин. Затем добавляли 2 М K_3PO_4 (водн.) (0,931 мл, 1,861 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное преобразование в целевой продукт. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (75 мл). Этот раствор затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением трет-бутил (2-(4-(3-амино-2-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата (177 мг, 0,532 ммоль, 86% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 333,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ВЭЖХ t_R 0,68 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 2.

К раствору 4,6-дихлор-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамида (122 мг, 0,586 ммоль) и трет-бутил (2-(4-(3-амино-2-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата (177 мг, 0,532 ммоль) в THF (5 мл) добавляли LiHMDS, 1M в THF (2,130 мл, 2,130 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Неочищенную реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония, затем разбавляли EtOAc. Водный слой промывали 2×EtOAc, и объединенные слои EtOAc промывали 1× солевым раствором. Этот раствор затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество загружали на 24 г колонку ISCO для очистки с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Получали трет-бутил (2-(4-(3-((6-хлор-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамат (184 мг, 0,353 ммоль, 66,4% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 505,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); ВЭЖХ t_R 0,93 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод А); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,10 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,52 (dd, $J=7,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,95 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,39-3,34 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 9H).

Стадия 3.

Смесь трет-бутил (2-(4-(3-((6-хлор-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата (182 мг, 0,360 ммоль), Xantphos (41,7 мг, 0,072 ммоль) и циклопропанкарбоксамида (92 мг, 1,081 ммоль) в диоксане (3,5 мл) дегазировали барботированием азота через нее в течение 5 мин. Затем добавляли Cs_2CO_3 (470 мг, 1,442 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33,0 мг, 0,036 ммоль), сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 1 ч. По данным ЖХ-МС реакция была завершена, далее сырое вещество концентрировали, разбавляли EtOAc (75 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, затем загружали на 24 г колонку ISCO для очистки с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-15% MeOH в DCM, с получением трет-бутил (2-(4-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата (155 мг, 0,266 ммоль, 73,8% выход). ЖХ-МС m/z 554,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); ВЭЖХ t_R 0,81 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 4.

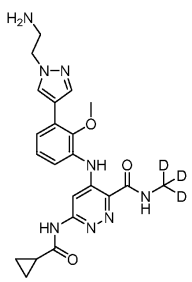
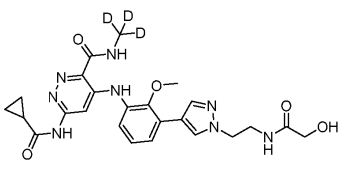
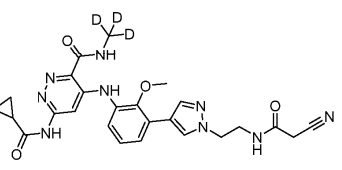
Раствор трет-бутил (2-(4-(3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(тридейтерометилкарбамоил)пиридазин-4-ил)амино)-2-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата (155 мг, 0,280 ммоль) в DCM (3 мл) и HCl, 4M в 1,4-диоксане (0,700 мл, 2,80 ммоль) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. После перемешивания на протяжении ночи реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали до желтого твердого вещества и применяли как есть на следующей стадии. Получали 4-((3-(1-(2-аминоэтил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (125 мг, 0,255 ммоль, 91% выход). ЖХ-МС m/z 454,3 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,61 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 5.

К раствору 4-((3-(1-(2-аминоэтил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (12 мг, 0,026 ммоль) в DMF (0,5 мл) и триэтиламин (0,011 мл, 0,079 ммоль) добавляли уксусный ангидрид (3,74 мкл, 0,040 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Гасили избыток уксусного ангидрида метанолом, затем концентрировали до твердого вещества, которое повторно растворяли в 2 мл метанола, фильтровали и очищали. Получали 4-((3-(1-(2-ацетидамидоэтил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (7,5 мг, 0,015 ммоль, 56,6% выход). ЖХ-МС m/z 496,2 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,64 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод А); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,46 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 4,22 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,47 (q, J=5,8 Гц, 1H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 0,88-0,77 (m, 4H).

Примеры в табл. 10 получали способом, аналогичным для получения примера 556.

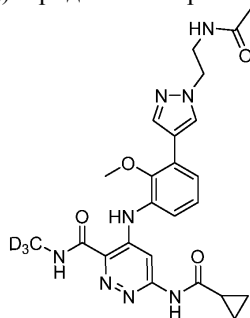
Таблица 10

Пример No.	Структура	MW	Набл. в МС ион	RT	QC Метод
557		453,5	454,3	0,98	QC-ACN-AA-XB
558		511,6	512,2	1,1	QC-ACN-AA-XB
559		520,6	521,3	1,25	QC-ACN-AA-XB

560		531,6	532,2	1,24	QC-ACN-AA-XB
561		553,6	554,3	1,6	QC-ACN-AA-XB
562		525,6	526,4	1,23	QC-ACN-AA-XB

Пример 563.

4-((3-(1-(2-ацетидаэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамида)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида

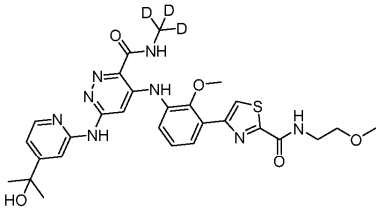
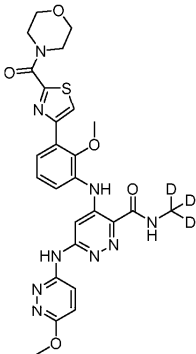
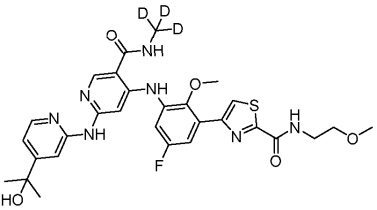


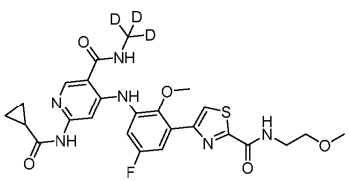
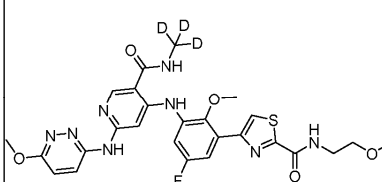
Примеры в табл. 11 получали способом, аналогичным для получения примера 563.

Таблица 11

Пример №.	Структура	MW	Набл. в МС ион	RT	QC Метод
564		580,6	581,2	1,71	QC-ACN- AA-XB
565		568,6	569,0	1,57	QC-ACN- AA-XB
566		528,6	529,3	1,5	QC-ACN- AA-XB
567		567,6	568,1	1,27	QC-ACN- TFA-XB

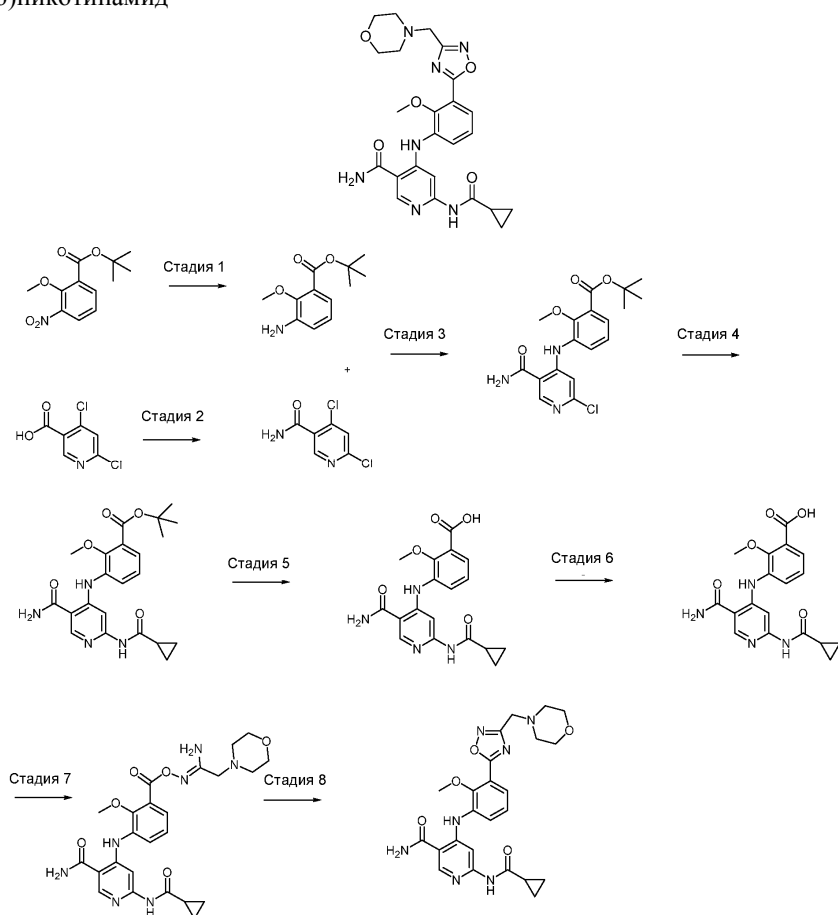
568		581,6	582,2	1,82	QC-ACN-AA-XB
569		527,6	528,1	1,24	QC-ACN-TFA-XB
570		568,6	569,2	1,71	QC-ACN-AA-XB

571		595,7	596,2	1,61	QC-ACN-AA-XB
572		580,6	581,2	1,66	QC-ACN-AA-XB
573		612,7	613,3	1,55	QC-ACN-AA-XB

574		545,6	546,1	1,66	QC-ACN-AA-XB
575		585,6	586,1	1,27	QC-ACN-TFA-XB

Пример 576.

6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(3-(морфолинометил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)амино)никотинамид



Стадия 1.

Смесь трет-бутил 2-метокси-3-нитробензоата (200 мг, 0,790 ммоль) и 10% палладия на углеродном

носителе (42,0 мг, 0,039 ммоль) в этилацетате (8 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Путем фильтрования через нейлоновый фильтр 0,45 микрон и концентрирования фильтрата получали трет-бутил 3-амино-2-метоксибензоат (165 мг, 0,739 ммоль, 94% выход) в виде желтого масла. ВЭЖХ t_R 1,43 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,11 (dd, $J=7,7$, 1,8 Гц, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

Стадия 2.

К гомогенному бесцветному раствору 4,6-дихлорникотиновой кислоты (1 г, 5,21 ммоль) в дихлорметане (35 мл) в атмосфере азота добавляли оксалидихлорид (0,585 мл, 6,77 ммоль) с последующим добавлением DMF (0,403 мл, 5,21 ммоль); произошло вскипание. Через 2 ч ЖХ-МС практически гомогенного раствора показала завершение реакции (останавливали этанолом, см. этиловый эфир M+H 219,9). Раствор концентрировали под вакуумом; добавляли DCE (20 мл), и раствор концентрировали под вакуумом. Эту процедуру повторяли дважды с получением неочищенного 4,6-дихлорникотиноил хлорида. Выливали 50 мл 28% гидроксида аммония в делительную воронку и экстрагировали 3×15 мл DCM. Объединенные слои DCM высушивали над сульфатом натрия, затем фильтровали и использовали этот аммиачный раствор в реакции как есть. Этот раствор добавляли к гомогенному желтому раствору 4,6-дихлорникотиноил хлорида (1,1 г, 5,23 ммоль) в 5 мл DCM при 0°C и TEA (2,186 мл, 15,68 ммоль). Через 15 мин по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Смесь разбавляли дихлорэтаном (100 мл) и промывали 1n. водной HCl. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорэтаном (2×50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество переносили в DCM, затем очищали с помощью флэш-хроматографии, применяя 40 г колонку с силикагелем, элюируя 0-100% этилацетата в гексанах. Соответствующие фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением 4,6-дихлорникотинамида (0,787 г, 3,91 ммоль, 74,9% выход). ЖХ-МС m/z 190,9 (M+H) $^+$; ВЭЖХ t_R 0,54 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,51-8,49 (m, 1H), 8,11 (br. s., 1H), 7,91-7,87 (m, 2H).

Стадия 3.

К раствору 4,6-дихлорникотинамида (192 мг, 1,008 ммоль) и трет-бутил 3-амино-2-метоксибензоата (225 мг, 1,008 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям LiHMDS, 1M (2,52 мл, 2,52 ммоль) в течение 1 мин. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь останавливали 1 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Полученную в результате смесь разделяли между EtOAc (30 мл) и насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали до янтарного масла, которое хроматографировали на 12 г картридже с силикагелем, элюируя градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Очищенные фракции концентрировали с получением трет-бутил 3-((5-карбамоил-2-хлорпиридин-4-ил)амино)-2-метоксибензоата (106 мг, 0,267 ммоль, 26,4% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 378,2 (M+H) $^+$; ВЭЖХ t_R 0,91 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=7,9$, 1,3 Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=7,8$, 1,4 Гц, 1H), 7,27 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

Стадия 4.

Смесь трет-бутил 3-((5-карбамоил-2-хлорпиридин-4-ил)амино)-2-метоксибензоата (22 мг, 0,058 ммоль), циклопропанкарбоксамида (49,6 мг, 0,582 ммоль), $Pd_2(dba)_3$, аддукта хлороформа (6,02 мг, 5,82 ммоль), Xantphos (6,74 мг, 0,012 ммоль) и Cs_2CO_3 (76 мг, 0,233 ммоль) в диоксане (1,5 мл) дегазировали барботированием азота через смесь в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл), и объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением желтого масла, которое хроматографировали на 12 г картридже с силикагелем, элюируя градиентом 0-100% этилацетата в гексанах. Очищенные фракции концентрировали с получением трет-бутил 3-((5-карбамоил-2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)-2-метоксибензоата (12 мг, 0,028 ммоль, 48,3% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 427,3 (M+H) $^+$; ВЭЖХ t_R 0,75 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 5.

Смесь трет-бутил 3-((5-карбамоил-2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)-2-метоксибензоата (35 мг, 0,082 ммоль) и HCl, 4n. в диоксане (0,205 мл, 0,821 ммоль) в DCM (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь оставляли стоять при комнатной температуре на протяжении выходных в морозильной камере. Летучие вещества удаляли под вакуумом, и остаток высушивали с получением 3-((5-карбамоил-2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты, HCl (36 мг, 0,080 ммоль, 97% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6.

Смесь 3-((5-карбамоил-2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты, HCl (35 мг, 0,089 ммоль), (Z)-N'-гидрокси-2-морфолиноацетимида (17,00 мг, 0,107 ммоль),

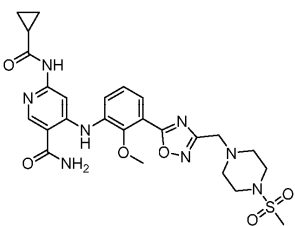
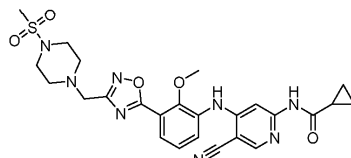
ВОР (59,0 мг, 0,133 ммоль) и Et₃N (0,037 мл, 0,267 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой промывали водой (2×20 мл) и соевым раствором (20 мл). После высушивания (Na₂SO₄) и фильтрования органический слой концентрировали с получением (Z)-4-((3-(((1-амино-2-морфолиноэтилиден)амино)окси)карбонил)-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)никотинамида (40 мг, 0,070 ммоль, 79% выход) в виде светло-желтого масла. Применяли как есть на следующей стадии. ЖХ-МС m/z 512,4 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 0,51 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 7.

Смесь (Z)-4-((3-(((1-амино-2-морфолиноэтилиден)амино)окси)карбонил)-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)никотинамида (40 мг, 0,070 ммоль) и TBAF, 1M в THF (0,106 мл, 0,106 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. После перемешивания на протяжении ночи реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали до масла, затем повторно растворяли в 1,5 мл DMF, фильтровали и очищали. Получали 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(3-(морфолинометил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)амино)никотинамид (12,4 мг, 0,024 ммоль, 34,6% выход). ЖХ-МС m/z 494,4 (M+H)⁺; ВЭЖХ t_R 0,53 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 2H), 10,80 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (br. s., 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,55 (br. s, 1H), 7,40 (t, J=7,9 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,57 (br. s., 2H), 1,36-1,27 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,79 (d, J=6,1 Гц, 4H).

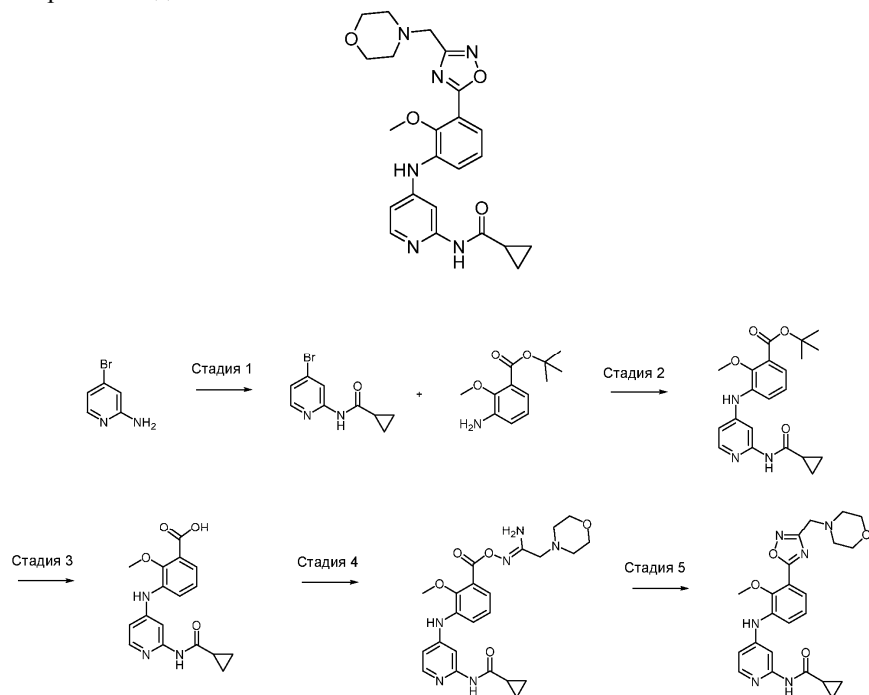
Примеры в табл. 12 получали способом, аналогичным для получения примера 576.

Таблица 12

При мер No.	Структура	MW	Набл. в МС ион	RT	QC Метод
577		570,6	571,2	1,26	QC-ACN-AA-XB
578		552,6	553,0	1,37	QC-ACN-AA-XB

Пример 579.

N-4-((2-метокси-3-(3-(морфолинометил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид



Стадия 1.

К раствору 4-бромпиридин-2-амин (300 мг, 1,734 ммоль) и триэтиламина (0,725 мл, 5,20 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C на ледяной бане добавляли по каплям циклопропанкарбонил хлорид (0,189 мл, 2,081 ммоль). После завершения добавления этот раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 ч реакция была завершена. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем экстрагировали 3×50 мл DCM. Высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Получали N-(4-бромпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид (401 мг, 1,580 ммоль, 91% выход) в виде кристаллического не совсем белого твердого вещества, которое сразу переносили как есть на следующую стадию. ВЭЖХ t_R 0,87 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 2.

Смесь N-(4-бромпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид (100 мг, 0,415 ммоль), Xantphos (48,0 мг, 0,083 ммоль) и трет-бутил 3-амино-2-метоксибензоата (185 мг, 0,830 ммоль) в диоксане (3,5 мл) дегазировали барботированием азота через нее в течение 5 мин. Затем добавляли Cs_2CO_3 (541 мг, 1,659 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38,0 мг, 0,041 ммоль), сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 45 мин. По данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали, разбавляли DCM и сразу загружали на 40 г колонку с силикагелем, элюируя 0-15% MeOH в DCM. Получали трет-бутил 3-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)-2-метоксибензоат (100 мг, 0,248 ммоль, 59,7% выход). ЖХ-МС m/z 384,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ВЭЖХ t_R 0,77 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 3.

Смесь трет-бутил 3-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)-2-метоксибензоата (108 мг, 0,282 ммоль) и HCl, 4н. в диоксане (0,704 мл, 2,82 ммоль) в DCM (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли под вакуумом, и остаток высушивали с получением 3-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты, HCl (100 мг, 0,261 ммоль, 93% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 328,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ВЭЖХ t_R 0,55 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 4.

Смесь 3-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)амино)-2-метоксибензойной кислоты, HCl (40 мг, 0,114 ммоль), (Z)-N'-гидрокси-2-морфолиноацетимида (21,81 мг, 0,137 ммоль), BOP (76 мг, 0,171 ммоль) и Et_3N (0,048 мл, 0,343 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой промывали водой (2×20 мл) и соевым раствором (20 мл). После высушивания (Na_2SO_4) и фильтрования органический слой концентрировали с получением (Z)-N-4-((3-(((1-амино-2-морфолиноэтилиден)амино)окси)карбонил)-2-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид (44 мг, 0,094 ммоль, 82% выход) в виде светло-желтого масла, которое

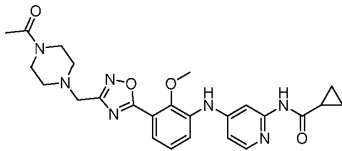
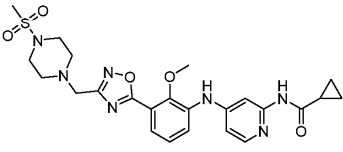
применяли как есть. ЖХ-МС m/z 469,2 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,50 мин (аналитическая ВЭЖХ, метод А).

Стадия 5.

Смесь (Z)-N-(4-((3-(((1-амино-2-морфолиноэтилиден)амино)окси)карбонил)-2-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (44 мг, 0,094 ммоль) и TBAF, 1М в THF (0,141 мл, 0,141 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении выходных. Реакция была не завершена, поэтому добавляли еще 300 мкл раствора TBAF, и реакцию оставляли перемешиваться в течение еще одной ночи при комнатной температуре. Теперь по данным ЖХ-МС реакция была завершена. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (30 мл) и солевым раствором. После высушивания (Na_2SO_4) и фильтрования органический слой концентрировали с получением желтого масла, которое растворяли в 2 мл метанола, затем фильтровали и очищали. Получали N-(4-((2-метокси-3-(3-(морфолинометил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)амино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (22,2 мг, 0,049 ммоль, 51,9% выход). ЖХ-МС m/z 451,2 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ t_R 0,51 мин (аналитическая ВЭЖХ, Метод А). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,66-10,37 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,95 (br d, J=5,4 Гц, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,63 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,60 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 4H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,57 (br s, 2H), 1,35-1,28 (m, 2H).

Примеры в табл. 13 получали способом, аналогичным для получения примера 579.

Таблица 13

При мер №.	Структура	MW	Набл. в МС ион	RT	QC Метод
580		491,6	492,3	1,26	QC-ACN- AA-XB
581		527,6	528,2	1,32	QC-ACN- AA-XB

Биологические анализы

Следующий анализ использовали для демонстрации активности соединений по изобретению.

Индукцированное IFN α фосфорилирование STAT в цельной крови человека.

После инкубации с соединением в течение часа цельную кровь человека (взятую либо с EDTA, либо с ACD-A в качестве антикоагулянта) стимулировали 1000 ед/мл рекомбинантным человеческим IFN α A/D (R&D Systems 11200-2) в течение 15 мин. Стимуляцию останавливали путем добавления буфера Fix/Lyse (BD 558049). Клетки окрашивали антителом CD3 FITC (BD 555916), промывали и пермеабелизовали на льду с применением буфера Perm III (BD 558050). Клетки затем окрашивали Alexa-Fluor 647 pSTAT5 (pY694) антителом (BD 612599) в течение 30 мин перед анализом на FACS Canto II. Уровень экспрессии pSTAT5 определяли количественно по средней интенсивности флуоресценции после гейтирования по CD3-позитивной популяции.

Данные по ингибированию IFN α -индуцированного фосфорилирования STAT в цельной крови человека ND - данные отсутствуют.

Таблица 14

Пример No.	IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT в цельной крови человека (IC ₅₀ , мкМ)
1	2,80
2	0,65
3	0,98
4	0,66
5	3,30
6	0,11
7	0,024
8	0,021
9	0,016
10	0,004
11	0,021
12	0,011
13	0,024
14	0,05
15	0,03
16	0,56
17	0,49
18	ND
19	0,25
20	1,50
21	0,022
22	ND
23	0,06
24	0,24
25	0,43
26	3,90
27	2,01
28	0,21
29	0,13
30	1,38
31	0,38
32	0,08
33	ND
34	1,01
35	0,12
36	0,03
37	0,018
38	0,03
39	0,023
40	0,012
41	0,06
42	0,23
43	0,17
44	0,009
45	0,16
46	0,14
47	0,14
48	0,025
49	0,05
50	0,07
51	0,16
52	0,09
53	0,21
54	ND
55	0,04
56	0,12
57	0,009
58	0,011

043896

59	0,013
60	0,023
61	0,06
62	0,08
63	0,03
64	0,11
65	0,016
66	0,03
67	0,06
68	0,023
69	0,03
70	0,014
71	0,025
72	0,08
73	0,28
74	0,17
75	0,03
76	0,03
77	0,04
78	0,07
79	0,16
80	0,11
81	0,18
82	0,07
83	0,11
84	0,13
85	0,24
86	0,30
87	0,46
88	0,23
89	0,03
90	0,06
91	0,05
92	0,03
93	0,05
94	0,011
95	0,021
96	0,015
97	0,03
98	0,023
99	0,04

043896

100	0,06
105	1,83
107	0,82
109	>10,00
115	3,49
116	4,97
118	3,80
119	>10,00
120	0,15
121	>10,00
122	>10,00
123	>10,00
124	0,21
125	0,06
126	0,63
127	0,26
128	0,03
129	0,26
130	0,49
131	0,74
132	0,30
133	0,10
134	0,11
135	2,01
136	1,13
137	2,64
138	0,18
139	0,41
140	0,33
141	0,24
142	5,31
143	0,32
144	1,00
145	0,27
146	0,21
147	1,72
148	1,82
149	1,95
150	>10,00
151	1,55
152	1,31

043896

153	>10,00
154	1,11
155	0,78
156	0,63
157	>10,00
158	0,40
159	1,08
160	1,79
161	9,42
162	2,73
163	1,76
164	0,20
165	0,53
166	ND
167	2,42
168	0,23
169	0,11
170	0,57
171	0,69
172	1,44
173	0,30
174	0,56
175	0,66
176	0,45
177	1,03
178	0,55
179	0,29
180	0,20
181	0,63
182	2,01
183	1,68
184	0,13
185	>10,00
186	0,79
187	1,13
188	1,27
189	0,10
190	2,36
191	0,41
192	0,87
193	7,36

043896

194	0,16
195	0,72
196	1,18
197	6,20
198	1,65
199	1,08
200	0,76
201	0,29
202	1,80
203	0,46
204	0,14
205	0,85
206	>10,00
207	0,48
208	1,27
209	1,37
210	0,22
211	0,44
212	0,32
213	4,44
214	0,39
215	0,15
216	0,32
217	0,18
218	0,39
219	5,24
220	0,20
221	0,16
222	1,48
223	0,69
224	0,88
225	0,35
226	1,16
227	0,62
228	0,18
229	>10,00
230	0,51
231	1,75
232	6,51
233	0,10
234	0,30

235	0,05
236	>10,00
237	0,07
238	0,08
239	0,05
240	0,18
241	0,62
242	0,021
243	0,09
244	0,12
245	0,11
246	0,03
247	0,10
248	2,24
250	0,64
251	ND
252	3,27
253	0,30
254	5,43
255	0,62
256	0,13
257	0,23
258	0,13
259	>10,00
260	0,54
261	0,68
262	2,69
263	0,83
264	1,55
265	0,53
266	2,53
267	0,15
268	0,10
269	0,04
270	0,10
271	0,09
272	0,16
273	0,07
274	0,05
275	0,15
276	0,69

277	0,24
278	ND
279	0,47
280	ND
281	>10,00
282	0,18
283	0,36
284	>10,00
285	ND
286	ND
287	1,26
288	0,09
289	0,15
290	0,10
291	0,11
292	0,16
293	0,03
294	0,07
295	0,06
296	>10,00
297	0,03
298	>10,00
299	0,014
300	0,33
301	0,03
302	0,11
303	0,10
304	0,13
305	0,22
306	0,44
307	0,03
309	>10,00
310	>10,00
311	0,20
312	0,07
313	0,07
314	0,26
315	0,022
316	0,33
317	0,03
318	0,08

043896

319	0,03
320	0,05
321	0,03
322	0,08
324	0,06
325	0,11
326	0,03
327	0,15
328	0,16
329	0,05
330	0,07
331	0,56
332	0,04
334	0,05
335	0,05
336	0,26
337	0,07
338	0,42
339	0,04
340	0,10
341	0,11
342	0,08
343	0,022
344	0,03
345	0,18
346	0,09
347	0,013
348	ND
349	0,07
350	0,04
351	0,06
352	0,07
353	0,17
354	0,08
355	0,38
356	0,08
357	0,88
358	0,21
359	0,34
360	0,27
361	0,19

043896

362	0,27
363	0,24
364	0,44
365	0,32
366	0,51
367	0,06
368	0,35
369	0,05
370	0,16
371	0,31
372	0,15
377	1,41
379	0,56
380	ND
381	0,13
382	0,10
383	0,03
384	0,04
385	0,18
386	0,49
387	0,27
388	>10,00
389	0,57
390	0,24
391	0,82
392	0,023
393	0,18
394	0,42
395	0,08
396	0,12
397	0,04
398	ND
399	0,18
400	0,03
401	0,18
402	0,04
403	0,19
404	0,11
405	0,09
406	0,18
407	0,16

043896

408	0,11
409	>10,00
410	0,26
411	1,80
412	4,62
413	0,17
414	0,31
415	0,04
416	0,46
418	0,13
419	0,20
420	0,22
421	0,29
422	0,59
423	ND
424	0,20
425	0,67
426	0,03
427	0,09
428	2,63
429	0,19
430	>10,00
431	>10,00
432	0,30
433	0,16
434	0,16
435	0,26
436	0,30
437	2,41
438	2,89
439	0,44
440	1,16
441	0,29
442	0,08
443	0,27
444	2,13
445	0,15
446	0,27
447	0,16
448	0,14
449	ND

043896

450	0,20
451	0,06
452	0,15
453	0,06
454	0,19
455	0,56
456	0,06
457	0,77
458	1,21
459	0,08
461	0,22
462	4,45
463	0,80
464	1,11
465	0,13
466	0,42
467	0,20
468	0,27
469	0,20
470	0,34
471	1,59
472	0,29
473	>10,00
474	3,56
475	2,32
476	0,06
477	1,10
478	0,15
479	0,11
480	0,07
481	0,39
482	0,15
483	0,06
484	0,10
485	0,13
486	0,06
487	0,20
488	0,53
489	0,29
491	0,26
492	0,15

043896

493	0,04
494	0,25
495	0,06
496	0,25
497	0,11
499	0,18
500	0,37
501	1,13
502	0,15
503	0,86
504	>10,00
505	0,18
506	0,25
507	0,11
508	ND
509	0,17
510	0,46
511	0,32
512	2,56
513	>10,00
514	0,87
515	0,29
516	0,17
517	0,35
518	0,15
519	0,57
520	0,77
521	2,41
522	0,19
523	1,68
524	3,40
525	0,24
526	0,52
527	0,95
528	0,84
529	0,20
530	0,20
531	0,06
532	0,47
533	0,53
534	0,47

535	1,50
536	0,65
537	0,70
538	0,39
539	0,12
540	0,46
541	1,39
542	0,89
543	ND
544	ND
545	0,22
546	0,11
547	0,40
548	0,17
549	ND
550	0,24
551	0,05
552	3,60
553	0,12
554	ND
555	0,04
556	1,07
557	0,72
558	1,30
559	0,83
560	2,21
561	4,36
562	0,65
563	3,12
564	>10,00
565	0,25
566	0,68
567	0,70
568	ND
569	0,59
570	0,93
571	1,76
573	2,00
574	0,70
575	ND
576	0,013
577	0,019
578	4,34
581	ND

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое представляет собой
6-циклопропанамидо-4-{[2-метокси-3-(5-{1-[(2-метоксиэтил)карбамоил]пропил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]амино}-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[2-метокси-3-(5-{1-(морфолин-4-ил)-1-оксопентан-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
6-циклопропанамидо-4-{[2-метокси-3-(5-{1-[(2-метоксиэтил)карбамоил]бутил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]амино}-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
трет-бутил N-[(1R,2R)-2-(трет-бутоксид)-1-{5-[3-(6-циклопропанамидо-3-[(2H3)метилкарбамоил]-пиридазин-4-ил]амино)-2-метоксифенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пропил]карбамат,
6-циклопропанамидо-4-{[3-{3-[(1R,2R)-1-ацетамидо-2-гидроксипропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил]амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
метил N-[(1R,2R)-1-{5-[3-(6-циклопропанамидо-3-[(2H3)метилкарбамоил]пиридазин-4-ил]амино)-2-метоксифенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-гидроксипропил]карбамат,
6-циклопропанамидо-4-{[3-{3-[(1R,2R)-2-гидроксид-1-пропанамидопропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил]амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
трет-бутил N-[(1R)-2-(трет-бутоксид)-1-{5-[3-(6-циклопропанамидо-3-[(2H3)метилкарбамоил]-пиридазин-4-ил]амино)-2-метоксифенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}этил]карбамат,

6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1R)-2-гидрокси-1-пропанамидоэтил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1R)-1-ацетамидо-2-гидроксиэтил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 (2R)-2-{5-[3-({6-циклопропанамидо-3-[(2H3)метилкарбамоил]пиридазин-4-ил}амино)-2-метоксифенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-ацетамидоэтилацетат,
 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1R)-2-гидрокси-1-(2-метоксиацетамидо)этил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1S,2S)-1-ацетамидо-2-гидроксипропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1S,2S)-2-гидрокси-1-(2-метоксиацетамидо)пропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 трет-бутил N-[(1S,2S)-2-(трет-бутокси)-1-{5-[3-({6-циклопропанамидо-3-[(2H3)метилкарбамоил]-пиридазин-4-ил}амино)-2-метоксифенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пропил]карбамат,
 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1S,2S)-2-гидрокси-1-пропанамидопропил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 трет-бутил N-[(1S)-2-(трет-бутокси)-1-{5-[3-({6-циклопропанамидо-3-[(2H3)метилкарбамоил]-пиридазин-4-ил}амино)-2-метоксифенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}этил]карбамат, или
 6-циклопропанамидо-4-[(3-{3-[(1S)-1-ацетамидо-2-гидроксиэтил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-2-метоксифенил)амино]-N-(2H3)метилпиридазин-3-карбоксамид,
 или его фармацевтически приемлемая соль.

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

3. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания.

4. Применение по п.3, где воспалительное или аутоиммунное заболевание представляет собой рассеянный склероз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, воспалительное заболевание кишечника, системную красную волчанку, псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона, синдром Шегрена или склеродермию.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2