

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293101 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.21

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.29

(54) ИНГИБИРУЮЩИЕ CD73 2,4-ДИОКСОПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 63/018,774; 63/149,803

(32) 2020.05.01; 2021.02.16

(33) US

(86) PCT/US2021/029828

(87) WO 2021/222522 2021.11.04

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бартлетт Марк Дж., Чин Грегори Ф.,
Кларк Майкл О., Косман
Дженнифер Л., Эсан Диба, Гоял
Бинду, Хо Стивен, Хуэй Хон К.,
Макман Ричард Л., Миш Майкл Р.,
Шрёдер Скотт Д., Шапиро Натан,
Сигель Дастиг С., Тан Дорис Т., Ян
Хай (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям пиримидиндиона и их фармацевтическим композициям для лечения рака, в том числе солидных опухолей. Соединения можно применять отдельно или в комбинации с другими противораковыми агентами.

A1

202293101

202293101

A1

ИНГИБИРУЮЩИЕ CD73 2,4-ДИОКСОПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка заявляет преимущество согласно 35 U.S.C. § 119(e) предварительной заявки США № 63/018774, поданной 1 мая 2020 г., и предварительной заявки США № 63/149803, поданной 16 февраля 2021 г., которые настоящим полностью включены в данный документ посредством ссылки для всех целей.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

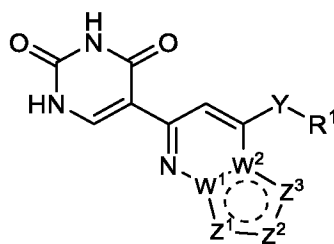
[0002] Гликозилфосфатидилинозитол-заякоренный антиген CD73 (также известный как кластер дифференцировки 73, экто-5'-нуклеотидаза, экто-5'-NT, 5'-NT и NT5E) считается ферментом, ограничивающим скорость образования внеклеточного аденозина (Stagg J, Smyth MJ. Extracellular adenosine triphosphate and adenosine in cancer. *Oncogene*. 2010;29:5346-58. doi:10.1038/onc.2010.292). CD73 представляет собой белок с молекулярной массой 70 кДа, заякоренный гликозилфосфатидилинозитолом (GPI), который обычно экспрессируется на эндотелиальных клетках и субпопуляциях гемопоэтических клеток. CD73 вместе с CD39 регулирует метаболизм аденозинтрифосфата (ATP). CD39 (NTPDase-1) превращает ATP в AMP с высвобождением лишь следовых количеств ADP, в то время как CD73 катализирует превращение AMP в аденозин (Ado).

[0003] Внеклеточный Ado накапливается в раковых тканях и представляет собой важный механизм ускользания опухоли от иммунитета. Помимо других эффектов, Ado, полученный из опухоли, глубоко ингибирует инфильтрирующие эффекторные Т-клетки. Было показано, что расщепление ATP в Ado посредством CD39 и CD73, совместно экспрессируемых на мышинных Treg (регуляторных CD4+ Т-клетках), отвечает за иммуносупрессию опухоли.

[0004] CD73 конститутивно экспрессируется на высоких уровнях в различных типах раковых клеток. Предполагается, что аденозин, генерируемый CD73, подавляет адаптивные противоопухолевые иммунные ответы, тем самым способствуя росту опухоли и метастазированию. И исследования на животных моделях показали, что блокировка активности CD73 подавляет рост опухоли и продлевает выживаемость за счет стимуляции противоопухолевого адаптивного иммунитета (Forte et al. (2012) *J Immunol*. 189(5):2226-33). Учитывая необходимость лечения рака, необходимы новые композиции и способы регуляции активности CD73 и родственных терапевтических средств. Настоящее изобретение соответствует этой и другим потребностям.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой связь, -C₁₋₆алкил, -C₂₋₆алкенил, -C₂₋₆алкинил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₆алкил-O-, -
 5 C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил-O-, -C₃₋₇циклоалкил-O-, -O-C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₃алкил, -S(=O)₂-, -S(=O)₂CH₂-, -CH₂S(=O)₂-, -N(R^a)-, -
 N(R^a)CH₂-, -C₁₋₆алкил-N(R^b)-, -C₃₋₇циклоалкил-N(R^b)-, -N(R^a)C(=O)-, -C₁₋₃алкилN(R^a)C(=O)-, гетероциклоалкил-C(=O)-, гетероциклоалкил-N(H)C(=O)-, гетероциклоалкил,
 гетероциклоалкил-C₁₋₆алкил-O- или гетероциклоалкил-O-, причем каждый алкил,
 10 циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя галогенами и дополнительно необязательно замещен одной или двумя группами, независимо
 выбранными из -CN, -C₁₋₃алкила и -C₁₋₃галогеналкила;

один или два из Z¹, Z² и Z³ представляют собой CR² и оставшиеся один или два из Z¹, Z² и Z³
 представляют собой N;

один из W¹ и W² представляет собой N, а другой представляет собой C;

R¹ представляет собой водород, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₆₋₁₂арил, -C₁₋₆алкил-C₆₋₁₂арил, -
 C₁₋₆алкил-гетероарил, гетероциклоалкил, гетероарил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, причем
 каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно
 замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или
 20 двумя R³;

каждый R² независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₁₀циклоалкил, -O-
 C₁₋₆алкил, -C(=O)OR^a, -C(=O)гетероциклоалкил, -C(=O)N(R^b)C₆₋₁₂арил, -
 C(=O)N(R^b)гетероарил, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C₁₋₆алкил-S(=O)₂C₆₋₁₂арил, -N(R^b)(R^b), -C₆₋₁₂арил,
 гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил,
 25 арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно
 необязательно замещен одним-тремя R⁴;

R³ представляет собой галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₃алкил-C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₃алкил-гетероциклоалкил, -N(R^b)(R^b), -N(H)C(=O)O-R^c, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C(=O)OC₁₋₆алкил,
 -C(=O)OC₁₋₆алкилC₆₋₁₂арил, -C(=O)C₁₋₃алкил, -C(=O)C₃₋₇циклоалкил, -
 C(=O)гетероциклоалкил, -OC(=O)гетероциклоалкил, -OC(=O)N(H)C₁₋₆алкил, -
 OC(=O)N(H)C₃₋₇циклоалкил, -OC(=O)OC₁₋₆алкил, -OC(=O)N(H)C₆₋₁₂арил или -OR^c, причем
 каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или арил необязательно замещен одним-
 30 тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^c;

R⁴ представляет собой галоген, -CN, -OR^c, -C₁₋₆алкил, -N(R^b)(R^b) или -C₁₋₆галогеналкил;

каждый R^a независимо представляет собой водород или -C₁₋₃алкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-7} циклоалкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил- $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{3-7}$ галогенциклоалкил или $-C(=O)C_{1-6}$ алкил; и

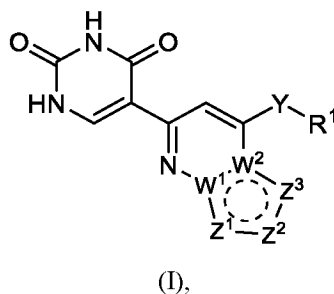
каждый R^c независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{1-3}$ алкил- $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{1-3}$ алкил- $-C_{3-7}$ циклоалкил-галогеналкил, $-OC_{1-6}$ алкил или $-C_{3-7}$ галогенциклоалкил; и

где каждый гетероциклоалкил или гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S;

где каждый гетероциклоалкил имеет от 4 до 15 членов кольца; и

где каждый гетероарил имеет от 5 до 15 членов кольца.

[0006] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой связь, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил-O-, $-C_{1-6}$ алкил-O- $-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил-O-, $-O-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил- $-C_{1-3}$ алкил-, $-S(=O)_2$ -, $-S(=O)_2CH_2$ -, $-CH_2S(=O)_2$ -, $-N(R^a)$ -, $-N(R^a)CH_2$ -, $-C_{1-6}$ алкил- $-N(R^b)$ -, $-C_{3-7}$ циклоалкил- $-N(R^b)$ -, $-N(R^a)C(=O)$ -, $-C_{1-3}$ алкил- $-N(R^a)C(=O)$ -, гетероциклоалкил- $-C(=O)$ -, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил-O-, причем каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя галогенами и дополнительно необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из $-CN$ и $-C_{1-3}$ алкила;

один или два из Z^1 , Z^2 и Z^3 представляют собой CR^2 и оставшиеся один или два из Z^1 , Z^2 и Z^3 представляют собой N;

один из W^1 и W^2 представляет собой N, а другой представляет собой C;

R^1 представляет собой водород, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{6-12}$ арил, гетероциклоалкил, гетероарил или $-C_{1-6}$ алкил-O- $-C_{1-6}$ алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^3 ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)C_{6-12}$ арил, $-C(=O)N(R^b)$ гетероарил, $-C(=O)N(R^b)(R^b)$, $-C_{1-6}$ алкил- $-S(=O)_2C_6$ арил, $-N(R^b)(R^b)$, $-C_{6-12}$ арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно

замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R⁴;

R³ представляет собой водород, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил, -N(R^b)(R^b), -C(=O)OC₁₋₆алкил, -OC(=O)N(H)C₁₋₆алкил, -OC(=O)OC₁₋₆алкил или -OR^c;

5 R⁴ представляет собой галоген, -CN, -OR^c, -C₁₋₆алкил, -N(R^b)(R^b) или -C₁₋₆галогеналкил;

каждый R^a независимо представляет собой водород или -C₁₋₃алкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₁₋₆алкил-C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇галогенциклоалкил или -C(=O)C₁₋₆алкил; и

10 каждый R^c независимо представляет собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил или -C₃₋₇галогенциклоалкил; и

где каждый гетероциклоалкил или гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S;

где каждый гетероциклоалкил имеет от 4 до 10 членов кольца; и

где каждый гетероарил имеет от 5 до 10 членов кольца.

15 [0007] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

20 [0008] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ ингибирования CD73 у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

25 [0009] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

30 [0010] «Алкил» представляет собой линейный или разветвленный насыщенный одновалентный углеводород. Например, алкильная группа может иметь 1–18 атомов углерода (т. е. C₁₋₁₈ алкил), или 1–8 атомов углерода (т. е. C₁₋₈ алкил), или 1–6 атомов углерода (т. е. C₁₋₆ алкил), или 1–4 атома углерода (т. е. C₁₋₄ алкил). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me, -CH₃), этил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропил (*n*-Pr, *n*-пропил, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (*i*-Pr, *i*-пропил, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (*n*-Bu, *n*-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (*i*-Bu, *i*-бутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (*s*-Bu, *s*-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (*t*-Bu, *t*-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (*n*-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃),

1-гексил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-метил-2-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Другие алкильные группы включают гептил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил, пентадецил, гексадецил, гептадецил и октадецил.

[0011] «Алкилен» относится к линейному или разветвленному, насыщенному, алифатическому радикалу, имеющему указанное число атомов углерода и связывающему по меньшей мере две другие группы, т. е. двухвалентному углеводородному радикалу. Два фрагмента, связанные с алкиленом, могут быть связаны с одним и тем же атомом или разными атомами алкиленовой группы. Например, линейный алкилен может представлять собой двухвалентный радикал $-(\text{CH}_2)_n-$, где n равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Типовые алкиленовые группы включают, но не ограничиваются этим, метилен, этилен, пропилен, изопропилен, бутилен, изобутилен, втор-бутилен, пентилен и гексилен. Алкиленовые группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0012] «Алкенил» относится к линейному или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере 2 атома углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Алкенил может содержать любое количество атомов углерода, например, C_2 , C_{2-3} , C_{2-4} , C_{2-5} , C_{2-6} , C_{2-7} , C_{2-8} , C_{2-9} , C_{2-10} , C_3 , C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_4 , C_{4-5} , C_{4-6} , C_5 , C_{5-6} и C_6 . Алкенильные группы могут иметь любой подходящее число двойных связей, включая, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5 или более. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил (этенил), пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутенил, бутадиенил, 1-пентенил, 2-пентенил, изопентенил, 1,3-пентадиенил, 1,4-пентадиенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 1,3-гексадиенил, 1,4-гексадиенил, 1,5-гексадиенил, 2,4-гексадиенил или 1,3,5-гексатриенил. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0013] «Алкинил» относится к линейному или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере 2 атома углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Алкинил может содержать любое количество атомов углерода, например, C_2 , C_{2-3} , C_{2-4} , C_{2-5} , C_{2-6} , C_{2-7} , C_{2-8} , C_{2-9} , C_{2-10} , C_3 , C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_4 , C_{4-5} , C_{4-6} , C_5 , C_{5-6} и C_6 . Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, ацетиленил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, бутадиинил, 1-пентинил, 2-пентинил, изопентинил, 1,3-пентадиинил, 1,4-пентадиинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 1,3-гексадиинил, 1,4-гексадиинил, 1,5-гексадиинил, 2,4-гексадиинил или 1,3,5-гексатриинил. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0014] «Алкокси» относится к алкильной группе, имеющей атом кислорода, который соединяет алкильную группу с точкой присоединения: алкил-О-. Как и в случае алкильной группы, алкокси-группы могут иметь любое подходящее число атомов углерода, например C_{1-6} . Алкокси-группы включают, например, метокси, этокси, пропокси, изо-пропокси, бутокси, 2-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, гексокси и т. д. Алкокси-группы могут быть дополнительно замещены рядом заместителей, описанных в связи с ними. Алкокси-группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0015] «Алкоксиалкил» относится к алкокси-группе, связанной с алкильной группой, которая связана с оставшейся частью соединения, так что алкильная группа является двухвалентной. Алкоксиалкил может иметь любое подходящее число атомов углерода, например 2–6 (C_{2-6} алкоксиалкил), 2–5 (C_{2-5} алкоксиалкил), 2–4 (C_{2-4} алкоксиалкил) или 2–3 (C_{2-3} алкоксиалкил). Алкокси и алкил соответствуют

определению выше, где алкил является двухвалентным, и могут включать, но не ограничиваются этим, метоксиметил (CH_3OCH_2-), метоксиэтил ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$) и другие.

[0016] «Алкокси-алкокси» относится к алкокси-группе, связанной со второй алкокси-группой, которая связана с оставшейся частью соединения. Алкокси соответствует определению выше и может включать, но не ограничивается этим, метокси-метокси ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$), метокси-этокси ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$) и другие.

[0017] В контексте данного документа «гало» или «галоген» относится к фтору (-F), хлору (-Cl), брому (-Br) и йоду (-I).

[0018] В контексте данного документа «галогеналкил» относится к алкилу по определению в данном документе, где один или более атомов водорода алкила независимо замещены заместителем-галогеном, который может быть одинаковым или отличаться. Например, C_{1-4} галогеналкил представляет собой C_{1-4} алкил, где один или более атомов водорода C_{1-4} алкила были замещены заместителем-галогеном. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются этим, фторметил, фторхлорметил, дифторметил, дифторхлорметил, трифторметил, 1,1,1-трифторэтил и пентафторэтил.

[0019] «Галогеналкокси» относится к алкокси-группе, в которой некоторые или все атомы водорода замещены атомами галогенов. Как и в случае алкильной группы, галогеналкокси-группы могут иметь любое подходящее число атомов углерода, например, C_{1-6} . Алкокси-группы могут быть замещены 1, 2, 3 или более галогенами. Когда все атомы водорода замещены галогеном, например, фтором, соединения являются перзамещенными, например, перфторированными. Галогеналкокси включает, но не ограничивается этим, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, перфторэтокси и т. д.

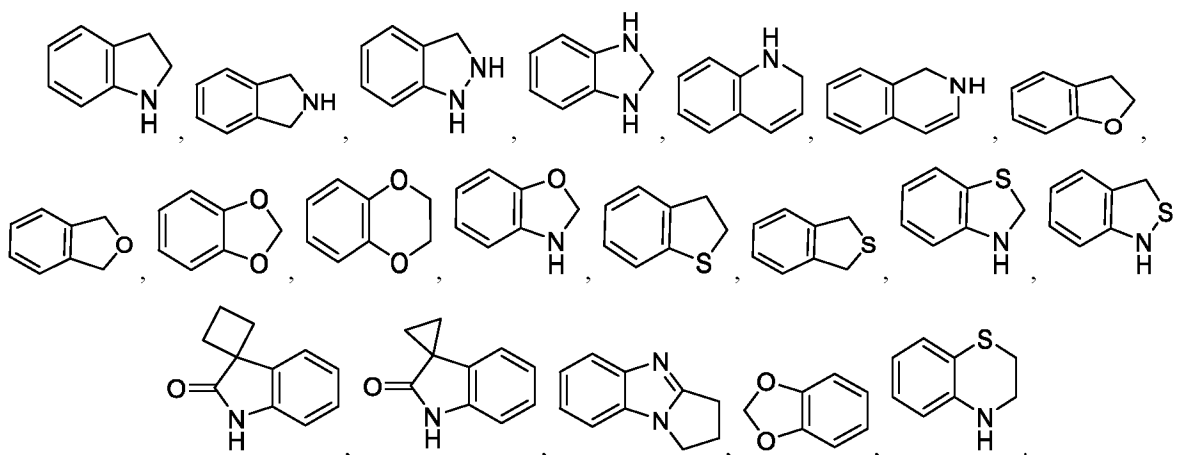
[0020] «Циклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному углеродному кольцу, имеющему 3–20 кольцевых атомов углерода (т. е. C_{3-20} циклоалкил), например 3–12 кольцевых атомов, например 3–10 кольцевых атомов или 3–8 кольцевых атомов, или 3–6 кольцевых атомов, или 3–5 кольцевых атомов, или 3–4 кольцевых атома. Термин «циклоалкил» также включает множественные конденсированные, насыщенные и частично ненасыщенные полностью углеродные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 карбоциклических кольца). Соответственно, циклоалкил включает мультициклические карбоциклы, такие как бициклические карбоциклы (например, бициклические карбоциклы, имеющие 6–12 кольцевых атомов углерода, такие как бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[2.1.1]гексан), и полициклические карбоциклы (например, трициклические и тетрациклические карбоциклы, содержащие до 20 кольцевых атомов углерода). Кольца множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных, спиро- и мостиковых связей, если это позволяет валентность. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил и 1-циклогекс-3-енил.

[0021] «Алкил-циклоалкил» относится к радикалу, имеющему алкильный компонент и циклоалкильный компонент, где алкильный компонент связывает циклоалкильный компонент с точкой присоединения. Алкильный компонент соответствует определению в данном документе за исключением того, что алкильный компонент является по меньшей мере двухвалентным, алкиленом, чтобы связываться с циклоалкильным компонентом и с точкой присоединения. В некоторых случаях алкильный компонент

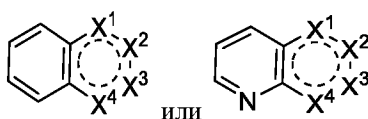
может отсутствовать. Алкильный компонент может содержать любое количество атомов углерода, например, C₁₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ и C₅₋₆. Циклоалкильный компонент соответствует определению в данном документе. Типовые алкил-циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются этим, метил-циклопропил, метил-циклобутил, метил-циклопентил и метил-циклогексил.

[0022] В контексте данного документа «гетероциклил», или «гетероцикл», или «гетероциклоалкил» относятся к одному насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу или системе из нескольких колец, имеющим по меньшей мере один гетероатом в кольце (т. е. по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы), причем система из нескольких колец содержит по меньшей мере неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом. Система из нескольких колец также может содержать другие ароматические кольца или неароматические кольца. Если не указано иное, гетероциклильная группа имеет 3–20 кольцевых атомов, например 3–12 кольцевых атомов, например 3–10 кольцевых атомов, или 3–8 кольцевых атомов, или 3–6 кольцевых атомов, или 3–5 кольцевых атомов, или 4–6 кольцевых атомов, или 4–5 кольцевых атомов. Таким образом, этот термин включает одиночные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3, 4, 5, 6 или 7-членные кольца), имеющие в кольце 1–6 кольцевых атомов углерода и 1–3 кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Гетероатомы могут быть необязательно окисленными с образованием –N(–OH)–, =N(–O–)–, –S(=O)– или –S(=O)₂–. Кольца множественной конденсированной кольцевой (например, бициклический гетероциклил) системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных, спиро- и мостиковых связей, если это позволяет валентность. Гетероциклы включают, но не ограничиваются этим, азетидин, азиридин, имидазолидин, морфолин, оксиран (эпоксид), оксетан, тиепан, пиперазин, пиперидин, пиразолидин, пиперидин, пирролидин, пирролидинон, тетрагидрофуран, тетрагидротиюфен, дигидропиридин, тетрагидропиридин, хинуклидин, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил, 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил, 2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-ил, 2-азабицикло[2.1.1]гексан-ил, 2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, 4-азаспиро[2.4]гептан-ил, 5-азаспиро[2.4]гептан-ил, пиразолидин-3-он, пиперазин-2-он, оксазолидин-2-он и т. п.

[0023] Гетероциклоалкильные кольца также включают 9–15-членные конденсированные кольцевые гетероциклоалкилы, имеющие 2, 3 или более колец, где по меньшей мере одно кольцо является арильным кольцом и по меньшей мере одно кольцо является неароматическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом. Типовые конденсированные бициклические гетероциклоалкилы включают, но не ограничиваются этим, индолин (дигидроиндол), изоиндолин (дигидроизоиндол), индазол (дигидроиндазол), бензо[d]имидазол, дигидрохинолин, дигидроизохинолин, дигидробензофуран, дигидроизобензофуран, бензо[d][1,3]диоксол, дигидробензо[b]диоксин, дигидробензо[d]оксазол, дигидробензо[b]тиофен, дигидроизобензо[c]тиофен, дигидробензо[d]тиазол, дигидробензо[c]изотиазол, спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он, спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол, бензо[d][1,3]диоксол и бензо[b][1,4]тиазин, как показано на структурах ниже:



Конденсированные бициклические гетероциклоалкилы также могут быть представлены следующей структурой:



где каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо отсутствует, представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ или $-\text{S}-$, по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ или $-\text{S}-$, а пунктирное кольцо представляет насыщенное или частично ненасыщенное неароматическое кольцо. Конденсированные бициклические гетероциклоалкилы являются необязательно замещенными.

[0024] «Алкил-гетероциклоалкил» относится к радикалу, имеющему алкильный компонент и гетероциклоалкильный компонент, где алкильный компонент связывает гетероциклоалкильный компонент с точкой присоединения. Алкильный компонент соответствует определению в данном документе за исключением того, что алкильный компонент является по меньшей мере двухвалентным, алкиленом, чтобы связываться с гетероциклоалкильным компонентом и с точкой присоединения. Алкильный компонент может содержать любое количество атомов углерода, например, C_{0-6} , C_{1-2} , C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-5} , C_{1-6} , C_{2-3} , C_{2-4} , C_{2-5} , C_{2-6} , C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_{4-5} , C_{4-6} и C_{5-6} . В некоторых случаях алкильный компонент может отсутствовать. Гетероциклоалкильный компонент соответствует определению выше. Алкил-гетероциклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0025] В контексте данного документа «арил» относится к одному полностью углеродному ароматическому кольцу или множественной конденсированной полностью углеродной кольцевой системе, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Например, в некоторых вариантах осуществления, арильная группа имеет 6–20 атомов углерода, 6–14 атомов углерода или 6–12 атомов углерода. Арил включает фенилрадикал. Арил также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), имеющие 9–20 атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, а другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими (т. е. карбоцикл). Такие множественные конденсированные кольцевые системы необязательно замещены одной или более (например, 1, 2 или 3) оксогруппами на любой части карбоцикла множественной конденсированной кольцевой системы. Кольца множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством

конденсированных, спиро- и мостиковых связей, если это позволяет валентность. Следует также понимать, что когда идет речь об ариле с определенным диапазоном числа атомов (например, 6–10-членный арил), диапазон числа атомов относится ко всем атомам арила. Например, 6-членный арил может включать фенил, 10-членный арил будет включать нафтил и 1,2,3,4-тетрагидронафтил. Неограничивающие примеры арильных групп включают, но не ограничиваются этим, фенил, инденил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, антраценил и т. п.

[0026] «Алкил-арил» относится к радикалу, имеющему алкильный компонент и арильный компонент, где алкильный компонент связывает арильный компонент с точкой присоединения. Алкильный компонент соответствует определению в данном документе за исключением того, что алкильный компонент является по меньшей мере двухвалентным, алкиленом, чтобы связываться с арильным компонентом и с точкой присоединения. Алкильный компонент может содержать любое количество атомов углерода, например, C₀₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ и C₅₋₆. В некоторых случаях алкильный компонент может отсутствовать. Арильный компонент соответствует определению выше. Примеры алкил-арильных групп включают, но не ограничиваются этим, бензил и этилбензол. Алкил-арильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0027] В контексте данного документа «гетероарил» относится к одному ароматическому кольцу, имеющему в кольце по меньшей мере один атом, отличный от углерода, где атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; «гетероарил» также включает системы с множественными конденсированными кольцами, которые имеют по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо; такие системы с множественными конденсированными кольцами дополнительно описаны ниже. Таким образом, «гетероарил» содержит одинарные ароматические кольца, содержащие 1–6 атомов углерода и 1–4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Атомы серы и азота могут также присутствовать в окисленной форме при условии, что кольцо является ароматическим. Примеры гетероарильных кольцевых систем включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, оксазолил или фурил. «Гетероарил» также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), где гетероарильная группа по определению выше конденсирована с одним или более кольцами, выбранными из гетероариллов (с образованием, например, 1,8-нафтиридинила), гетероциклов (с образованием, например, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинила), карбоциклов (с образованием, например, 5,6,7,8-тетрагидрохинолила) и арилов (с образованием, например, индазолила), с образованием множественной конденсированной кольцевой системы. Таким образом, гетероарил (одно ароматическое кольцо или множественная конденсированная кольцевая система) может иметь 1–20 атомов углерода и 1–6 гетероатомов в гетероарильном кольце. Такие множественные конденсированные кольцевые системы могут быть необязательно замещены одной или более (например, 1, 2, 3 или 4) оксогруппами на частях карбоцикла или гетероцикла конденсированного кольца. Кольца множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных, спиро- и мостиковых связей, если это позволяет валентность. Следует понимать, что отдельные кольца множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Следует понимать, что точка присоединения гетероарила или гетероарильной множественной конденсированной кольцевой системы может находиться на любом подходящем атоме гетероарила или гетероарильной множественной конденсированной кольцевой системы, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). Также следует понимать, что когда делается ссылка на гетероарил с определенным диапазоном атомов (например, 5–10-членный гетероарил), диапазон

атомов относится ко всем атомам кольца гетероарила и включает атомы углерода и гетероатомы. Например, 5-членный гетероарил включает тиазолил, а 10-членный гетероарил включает хинолил. Типовые гетероарилы включают, но не ограничиваются этим, пиридил, пирролил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, пиазолил, тиенил, индолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, хинолил, изохинолил, бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, хиназолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил, бензофуранил, бензимидазолил, тианафтенил, пирроло[2,3-b]пиридинил, хиназолинил-4(3H)-он, пиридин-2(1H)-он, изохинолин-1(2H)-он и триазолил.

[0028] «Алкил-гетероарил» относится к радикалу, имеющему алкильный компонент и гетероарильный компонент, где алкильный компонент связывает гетероарильный компонент с точкой присоединения. Алкильный компонент соответствует определению в данном документе за исключением того, что алкильный компонент является по меньшей мере двухвалентным, алкиленом, чтобы связываться с гетероарильным компонентом и с точкой присоединения. Алкильный компонент может содержать любое количество атомов углерода, например, C₀₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ и C₅₋₆. В некоторых случаях алкильный компонент может отсутствовать. Гетероарильный компонент соответствует определению в данном документе. Алкил-гетероарильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0029] «Соединение по настоящему изобретению» включает соединения, раскрытые в данном документе, например соединение по настоящему изобретению, включая соединения формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d), включая соединения из примеров.

[0030] В контексте данного документа подразумевается, что «композиция» включает продукт, содержащий указанные компоненты в указанных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно получают из комбинации указанных компонентов в указанных количествах. Под «фармацевтически приемлемым» подразумевается, что носитель, разбавитель или эксципиент должен быть совместимым с другими ингредиентами состава и безвредным для реципиента.

[0031] «Фармацевтически эффективное количество» относится к количеству соединения по настоящему изобретению в составе или его комбинации, которое обеспечивает необходимый терапевтический или фармацевтический результат.

[0032] «Фармацевтически приемлемый эксципиент» включает, помимо прочего, любой адъювант, носитель, эксципиент, глидант, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США как приемлемый для использования на людях или домашних животных.

[0033] В контексте данного документа термин «лечение», или «лечить», или «лечащий» относится к подходу, направленному на получение благоприятных или необходимых результатов. В целях настоящего изобретения полезные или необходимые результаты включают, помимо прочего, облегчение симптома и/или уменьшение выраженности симптома и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах осуществления термин «лечение», или «лечить» включает одно или более из следующего: а) ингибирование заболевания или состояния (например,

ослабление одного или более симптомов, появляющихся в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); b) замедление или прекращение развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизацию заболевания или состояния, задержку ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния); и c) облегчение заболевания или состояния, например, обеспечение регрессии клинических симптомов, облегчение болезненного состояния, задержку прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или продление выживаемости.

[0034] В контексте данного документа термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к количеству, эффективному для получения необходимого биологического или медицинского ответа, включая количество соединения, которого при введении субъекту для лечения заболевания достаточно для обеспечения такого лечения заболевания. Эффективное количество может варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, массы и т. д. субъекта, подлежащего лечению. Эффективное количество может включать некоторый диапазон количеств. Как известно в данной области техники, эффективное количество может быть представлено в одной или более дозах, т. е. для достижения необходимого результата лечения может потребоваться однократная доза или многократные дозы. Эффективное количество можно рассматривать в контексте введения одного или более терапевтических средств, а одно средство можно считать вводимым в эффективном количестве, если в сочетании с одним или более другими средствами достигается или может быть достигнут необходимый или благоприятный результат. Подходящие дозы любых совместно вводимых соединений могут быть необязательно снижены из-за комбинированного действия (например, аддитивных или синергических эффектов) соединений.

[0035] «Введение» относится к пероральному введению, введению в виде суппозитория, местному контакту, парентеральному, внутривенному, внутрибрюшинному, внутримышечному, внутриочаговому, интраназальному или подкожному введению, интратекальному введению или имплантации устройства для замедленного высвобождения, например, осмотического мининасоса, субъекту. Введение можно проводить в соответствии с планом, определяющим частоту введения, вводимую дозу и другие факторы.

[0036] В контексте данного документа термин «совместное введение» относится к введению стандартных доз соединений, описанных в данном документе, до или после введения стандартных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов, например, введению соединения, описанного в данном документе, в течение секунд, минут или часов после введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения по настоящему изобретению, а затем в течение нескольких секунд или минут вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других альтернативных вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, после чего в течение нескольких секунд или минут вводят стандартную дозу соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения по настоящему изобретению, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу соединения по настоящему изобретению. Совместное введение соединения, описанного в данном документе, с одним или более дополнительными терапевтическими агентами обычно относится к одновременному или последовательному введению соединения, описанного в данном документе, и одного или

более дополнительных терапевтических агентов, так чтобы в организме пациента присутствовали терапевтически эффективные количества каждого агента.

[0037] «Субъект» относится к животным, таким как млекопитающие, включая, но не ограничиваясь этим, приматов (например, людей), коров, овец, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и т. п. В определенных вариантах осуществления субъект является человеком.

[0038] «Заболевание» или «состояние» относится к общему состоянию или состоянию здоровья пациента или субъекта, которых можно лечить соединением, фармацевтической композицией или способом, предложенными в данном документе. В вариантах осуществления заболевание представляет собой рак (например, рак легкого, рак яичника, остеосаркому, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак печени, рак почки, рак кожи (например, карциному из клеток Меркеля), рак яичка, лейкоз, лимфому, рак головы и шеи, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, меланому, рак молочной железы, нейробластому). Заболевание может быть аутоиммунным, воспалительным, раком, инфекционным, метаболическим, связанным с развитием, сердечно-сосудистым, печеночным, кишечным, эндокринным, неврологическим или другим заболеванием.

[0039] «Рак» относится ко всем типам рака, новообразованиям или злокачественным опухолям, встречающимся у млекопитающих, включая лейкозы, лимфомы, меланомы, нейроэндокринные опухоли, карциномы и саркомы. Типовые виды рака, которые можно лечить соединением, фармацевтической композицией или способом, предложенными в данном документе, включают лимфому, саркому, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желудка, рак головы и шеи, рак почки, миелому, рак щитовидной железы, лейкоз, рак предстательной железы, рак молочной железы (например, трижды негативный, ER-положительный, ER-отрицательный, резистентный к химиотерапии, резистентный к герцептину, HER2-положительный, резистентный к доксорубину, резистентный к тамоксифену, протоковую карциному, лобулярную карциному, первичный, метастатический), рак яичника, рак поджелудочной железы, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), рак легкого (например, немелкоклеточную карциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, аденокарциному, крупноклеточную карциному легкого, мелкоклеточную карциному легкого, карциноид, саркому), мультиформную глиобластому, глиому, меланому, меланому, рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, глиобластому, рак яичника, рак легкого, плоскоклеточную карциному (например, головы, шеи или пищевода), колоректальный рак, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, лимфому, В-клеточную лимфому или множественную миелому.

[0040] Дополнительные примеры включают рак щитовидной железы, эндокринной системы, головного мозга, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, головы и шеи, пищевода, печени, почек, легкого, немелкоклеточный рак легкого, меланому, мезотелиомы, яичника, саркому, рак желудка, матки или медуллобластому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичника, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичка, лимфомы, рак щитовидной железы, нейробластому, рак пищевода, рак мочеполовой системы, злокачественную гиперкальцемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования

эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, рак щитовидной железы медуллярного типа, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному, рак соска молочной железы, листовидную цистосаркому, лобулярную карциному, протоковую карциному, рак звездчатых клеток поджелудочной железы, рак жиронакапливающих клеток печени или рак предстательной железы.

[0041] «Лейкоз» в широком смысле относится к прогрессирующим, злокачественным заболеваниям органов кроветворения и обычно характеризуется искаженной пролиферацией и развитием лейкоцитов и их предшественников в крови и костном мозге. В общем случае лейкоз классифицируют на основании (1) длительности и характера заболевания — острый или хронический; (2) типа вовлеченных клеток; миелоидный (миелогенный), лимфоидный (лимфогенный) или моноцитарный; и (3) увеличения или отсутствия увеличения числа аномальных клеток в крови — лейкемический или нелейкемический (сублейкемический). Типовые лейкозы, которые можно лечить соединением, фармацевтической композицией или способом, предложенными в данном документе, включают, например, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых, нелейкемический лейкоз, лейкоцитемический лейкоз, базофильный лейкоз, недифференцируемый лейкоз, лейкоз крупного рогатого скота, хронический миелоцитарный лейкоз, гематодермию, эмбриональный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкоз Гросса, волосатоклеточный лейкоз, гемобластный лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитарный лейкоз, лейкоз стволовых клеток, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфолейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфоидный лейкоз, лейкоз из клеток лимфосаркомы, тучноклеточный лейкоз, мегакариоцитный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоцитарный лейкоз, миелоидный миелолейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкоз Негели, плазмоклеточный лейкоз, множественную миелому, плазмочитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, лейкоз из клеток Ридера, лейкоз Шиллинга, недифференцированный бластный лейкоз, сублейкемический лейкоз или лейкоз из недифференцированных клеток.

[0042] «Саркома» в общем случае относится к опухоли, которая состоит из вещества, подобного эмбриональной соединительной ткани, и обычно состоит из плотно упакованных клеток, встроенных в фибриллярное или гомогенное вещество. Саркомы, которые можно лечить соединением, фармацевтической композицией или способом, предложенными в данном документе, включают хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абемети, инфильтрирующую липому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластосаркому, ботрионидную саркому, хлорлейкоз, хориокарциному, эмбриональную саркому, саркому опухоли Вильмса, саркому эндометрия, стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластную саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В-клеток, лимфому, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Дженсена, саркому Капоши, саркому Купфера, ангиосаркому, лейкосаркому, злокачественную мезенхимому, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Руса, цистосаркому, синовиальную саркому или телеангиэктальтическую саркому.

[0043] Под «меланомой» понимают опухоль, возникающую из меланоцитарной системы кожи и других органов. Меланомы, которые можно лечить соединением, фармацевтической композицией или

способом, предложенными в данном документе, включают, например, акральную лентигинозную меланому, амеланотическую меланому, эпителиоидный невус, меланому Клодмана, меланому S91, меланому Хардинга — Пасси, ювенильную меланому, меланому типа злокачественного лентиги, злокачественную меланому, узловатую меланому, подногтевую меланому или поверхностную распространяющуюся меланому.

[0044] «Карцинома» относится к злокачественному новообразованию, состоящему из эпителиальных клеток, имеющих свойство проникать в окружающие ткани и вызывать метастазы. Типовые карциномы, которые можно лечить соединением, фармацевтической композицией или способом, предложенными в данном документе, включают, например, медуллярную карциному щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную аденокарциному, аденокарциному, аденокистозную карциному, аденоидо-кистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечника, авеолярную карциному, аденоматоз легких, базальноклеточную карциному, базально-клеточную карциному, базалоидную карциному, базоспиноцеллюлярную карциному, бронхоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, мозговидную карциному, холангиоцеллюлярный рак, хориокарциному, перстневидно-клеточный рак, комедонную карциному, карциному туловища, решетчатую карциному, распространенную карциному плевры, рак кожи, цилиндрическую карциному, карциному из цилиндрических клеток, протоковую карциному, карциному протокового эпителия, карциному твердую, эмбриональную карциному, энцефалоидную карциному, эпидермоидную карциному, карциному эпителия аденоидов, экзофитную карциному, карциному из язвы, фиброзную карциному, слизеподобную карциному, слизеобразующую карциному, гигантоклеточную карциному, карциному из гигантских клеток, аденокарциному, гранулезоклеточную опухоль, базально-клеточную карциному, гематоидную карциному, злокачественную карциному, аденому из клеток Гюртле, гиалоидную карциному, гипернефроидную карциному, детскую тератокарциному, внутриэпителиальный рак, внутриэпидермальную карциному, внутриэпителиальный рак, карциному Кромпечера, карциному из клеток Кульчицкого, крупноклеточный рак, чечевицеобразную карциному, хрусталиковую карциному, липоматозную карциному, лобулярную карциному, лимфоэпителиальную карциному, медуллярную карциному, костномозговую карциному, меланотическую карциному, карциному неба, муцинозную карциному, мукоидную карциному, мукоцеллюлярную карциному, мукоэпидермоидную карциному, карциному слизистых оболочек, слизеобразующую карциному, миксоматозную карциному, носоглоточную карциному, овсяно-клеточный рак, карциному с оссификацией, остеонидную карциному, папиллярную карциному, околопортальную карциному, преинвазивный рак, карциному из щипцовых клеток, флегмонозную карциному, светлоклеточный рак почки, карциному из резервных клеток, саркомоподобную карциному, карциному слизистой носа, скirrosную карциному, карциному мошонки, перстневидно-клеточную карциному, недифференцированную карциному, мелкоклеточную карциному, соленоидную карциному, карциному из сферических клеток, псевдосаркому, губчатую карциному, плоскоклеточную карциному, карциному из плоских клеток, шовную карциному, карциному telangiectaticum, карциному из гладких мышечных волокон и сосудистой ткани, переходно-клеточную карциному, бугристую карциному, тубулярную карциному, туберозную карциному, бородавчатую карциному или ворсинчатую карциному.

[0045] Термины «метастазы», «метастатический» и «метастатический рак» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к распространению пролиферативного заболевания или нарушения, например рака, из одного органа в другие не смежные орган или часть тела. Рак возникает в месте происхождения,

например, молочной железе, которое называется первичной опухолью, например, первичным раком молочной железы. Некоторые раковые клетки в первичной опухоли или месте происхождения приобретают способность проникать и инфильтрировать окружающую нормальную ткань в локальной области и/или способность проникать через стенки лимфатической системы или сосудистой системы, циркулируя по системе в другие участки и ткани организма. Вторая клинически определяемая опухоль, образованная из раковых клеток первичной опухоли, называется метастатической или вторичной опухолью. Когда раковые клетки метастазируют, метастатическая опухоль и ее клетки предположительно являются аналогичными клеткам оригинальной опухоли. Таким образом, если рак легкого метастазирует в молочную железу, вторичная опухоль в участке молочной железы состоит из аномальных клеток легких, а не аномальных клеток молочной железы. Вторичная опухоль в молочной железе называется метастатическим раком легкого. Таким образом, выражение «метастатический рак» относится к заболеванию, при котором субъект имеет или имел первичную опухоль и имеет одну или более вторичных опухолей. Выражение «неметастатический рак» или касающиеся субъектов, имеющих рак, который не является метастатическим, относятся к заболеваниям, при которых субъекты имеют первичную опухоль, но не имеют одну или более вторичных опухолей. Например, метастатический рак легкого относится к заболеванию у субъекта с первичной опухолью легкого или ее анамнезом и с одной или более вторичными опухолями во втором участке или нескольких участках, например, в молочной железе.

[0046] «Связанный» или «связанный с» в контексте вещества или активности или функции вещества, связанной с заболеванием (например, диабетом, раком (например раком предстательной железы, раком почки, метастатическим раком, меланомой, кастрационно-резистентным раком предстательной железы, раком молочной железы, трижды негативным раком молочной железы, глиобластомой, раком яичника, раком легкого, плоскоклеточной карциномой (например, головы, шеи или пищевода), колоректальным раком, лейкозом, острым миелоидным лейкозом, лимфомой, В-клеточной лимфомой или множественной миеломой)), означает, что заболевание (например рак легкого, рак яичника, остеосаркома, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак печени, рак почки, рак кожи (например, карцинома из клеток Меркеля), рак яичка, лейкоз, лимфома, рак головы и шеи, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, меланома, рак молочной железы, нейробластома) вызвано (полностью или частично), или симптом заболевания вызван (полностью или частично) веществом или активностью или функцией вещества.

[0047] Также предложены фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, таутомерные формы, полиморфы и пролекарства соединений, описанных в данном документе. Термин «фармацевтически приемлемый» или «физиологически приемлемый» относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые используют для получения фармацевтической композиции, приемлемой для ветеринарии или фармацевтического применения для человека.

[0048] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены и/или составлены в виде фармацевтически приемлемых солей или, когда это уместно, в виде свободного основания. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой нетоксичные соли формы свободного основания соединения, которые обладают необходимой фармакологической активностью свободного основания. Эти соли можно получать из неорганических или органических кислот или оснований. Например, соединение, которое содержит основной азот, можно получать в виде фармацевтически приемлемой соли путем приведения в контакт соединения с неорганической или органической кислотой. Неограничивающие

примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаоаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, fumarаты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксиленсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Перечни других подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

[0049] Примеры «фармацевтически приемлемых солей» соединений, описанных в данном документе, также включают соли, полученные из соответствующего основания, например щелочного металла (например, натрия, калия), щелочноземельного металла (например, магния), аммония и NX_4^+ (где x представляет собой C_1 – C_4 алкил). Также включены соли присоединения оснований, такие как соли натрия или калия.

[0050] Также предложены соединения, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, изомеры или смеси, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, могут быть заменены атомом дейтерия или D, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области техники, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повышать устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть полезны для продления времени полужизни соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, изомеров или смесей при введении млекопитающему. См., например, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например, используя исходные материалы, в которых один или более атомов водорода были замещены дейтерием.

[0051] Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные соединения, также включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, например, 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , можно использовать в исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецепторов субстрата. Изотопно-меченые соединения формулы (I), как правило, можно получать обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в примерах, которые изложены ниже, с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо ранее используемого немеченого реагента.

[0052] Соединения по вариантам осуществления, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут приводить к образованию энантимеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии, как (*R*)-, или (*S*)-, или как (*D*)-,

или (L)- для аминокислот. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)-и (S)-или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или растворяться с использованием традиционных методик, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разрешения рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры. Аналогично, также предполагается включение всех таутомерных форм. Если соединения представлены в хиральной форме, следует понимать, что вариант осуществления включает, но не ограничивается этим, специфическую диастеремерно или энантимерно обогащенную форму. Если хиральность не указана, но присутствует, следует понимать, что вариант осуществления относится к специфическому диастеремерно или энантимерно обогащенному формату; или рацемической или скалемической смеси такого(-их) соединения(-ий). В контексте данного документа «скалемическая смесь» представляет собой смесь стереоизомеров в соотношении, отличном от 1 : 1.

[0053] «Рацематы» относятся к смеси энантиомеров. Смесь может содержать одинаковые или неодинаковые количества каждого энантиомера.

[0054] «Стереоизомер» и «стереоизомеры» относятся к соединениям, которые отличаются по хиральности одного или более стереоцентров. Стереомеры включают энантимеры и диастереомеры. Соединения могут существовать в стереоизомерной форме, если они имеют один или более асимметрических центров или двойную связь с асимметрической заменой и, следовательно, могут быть получены в виде отдельных стереоизомеров или в виде смесей. Если не указано иное, подразумевается, что это описание включает отдельные стереоизомеры, а также смеси. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (смотрите, например, Chapter 4 of Advanced Organic Chemistry, 4th ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

[0055] «Таутомер» относится к альтернативным формам соединения, которые отличаются по положению протона, таким как кето-енольные и имин-сенаминные таутомеры, или таутомерным формам гетероарильных групп, содержащих кольцевой атом, присоединенный как к кольцу -NH-, так и к кольцу =N-, таким как пиразолы, имидазолы, бензимидазолы, триазолы и тетразолы.

[0056] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Тире в начале или конце химической группы ставят в целях удобства; химические группы можно изображать с одним или более тире или без него без утраты их обычного значения. Волнистой линией, пересекающей линию структуры, указывают точку присоединения группы. Волнистой линией указывают необязательную связь. Если это не является необходимым с химической или структурной точки зрения, порядок, в котором записана химическая группа, или точка, в которой она присоединена к оставшейся части молекулы, не указывают на направленность и не подразумевают ее. Например, группа «-SO₂CH₂-» эквивалентна «-CH₂SO₂-», и обе могут быть соединены в любом направлении. Аналогично, «арилалкильная группа»,

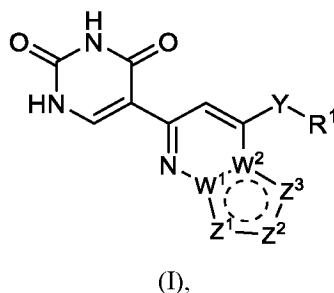
например, может быть присоединена к оставшейся части молекулы в любой из арильной или алкильной частей группы. Префикс, такой как «C_{u-v}» или (C_u-C_v), указывает, что следующая группа содержит от u до v атомов углерода. Например, как «C₁₋₆алкил», так и «C₁-C₆ алкил» указывают, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода.

5 [0057] В контексте данного документа термин «сольват» относится к результату взаимодействия растворителя и соединения. Также предложены сольваты солей соединений, описанных в данном документе. Также предложены гидраты соединений, описанных в данном документе.

[0058] В контексте данного документа термин «пролекарство» относится к производному лекарственного средства, которое при введении в организм человека превращается в исходное
10 лекарственное средство в соответствии с некоторыми химическими или ферментативными путями.

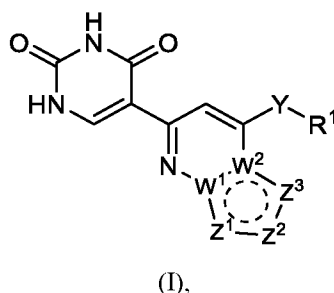
II. СОЕДИНЕНИЯ

[0059] В настоящем изобретении предложены соединения, которые являются ингибиторами CD73. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены соединения формулы (I), описанные в данном документе, и/или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах
15 осуществления предложено соединение, имеющее структуру формулы (I):



и/или его фармацевтически приемлемая соль (соли). В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, имеющее структуру формулы (I).

20 [0060] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль, где

Y представляет собой связь, -C₁₋₆алкил, -C₂₋₆алкенил, -C₂₋₆алкинил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₆алкил-O-, -
25 C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил-O-, -C₃₋₇циклоалкил-O-, -O-C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₃алкил, -S(=O)₂-, -S(=O)₂CH₂-, -CH₂S(=O)₂-, -N(R^a)-, -N(R^a)CH₂-, -C₁₋₆алкил-N(R^b)-, -C₃₋₇циклоалкил-N(R^b)-, -N(R^a)C(=O)-, -C₁₋₃алкилN(R^a)C(=O)-, гетероциклоалкил-C(=O)-, гетероциклоалкил-N(H)C(=O)-, гетероциклоалкил,

гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил-О- или гетероциклоалкил-О-, причем каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя галогенами и дополнительно необязательно замещен одной или двумя группами, независимо
выбранными из -CN, - C_{1-3} алкила и - C_{1-3} галогеналкила;

5 один или два из Z^1 , Z^2 и Z^3 представляют собой CR^2 и оставшиеся один или два из Z^1 , Z^2 и Z^3 представляют собой N;

один из W^1 и W^2 представляет собой N, а другой представляет собой C;

10 R^1 представляет собой водород, -CN, - C_{1-6} алкил, - C_{3-7} циклоалкил, - C_{6-12} арил, - C_{1-6} алкил- C_{6-12} арил, - C_{1-6} алкил-гетероарил, гетероциклоалкил, гетероарил или - C_{1-6} алкил-О- C_{1-6} алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^3 ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, -CN, - C_{1-6} алкил, - C_{3-10} циклоалкил, -О- C_{1-6} алкил, - $C(=O)OR^a$, - $C(=O)$ гетероциклоалкил, - $C(=O)N(R^b)C_{6-12}$ арил, -
15 $C(=O)N(R^b)$ гетероарил, - $C(=O)N(R^b)(R^b)$, - C_{1-6} алкил- $S(=O)_2C_{6-12}$ арил, - $N(R^b)(R^b)$, - C_{6-12} арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R^4 ;

20 R^3 представляет собой галоген, -CN, - C_{1-6} алкил, - C_{3-7} циклоалкил, - C_{1-3} алкил- C_{3-7} циклоалкил, - C_{1-3} алкил-гетероциклоалкил, - $N(R^b)(R^b)$, - $N(H)C(=O)O-R^c$, - $C(=O)N(R^b)(R^b)$, - $C(=O)OC_{1-6}$ алкил, - $C(=O)OC_{1-6}$ алкил- C_{6-12} арил, - $C(=O)C_{1-3}$ алкил, - $C(=O)C_{3-7}$ циклоалкил, -
25 $C(=O)$ гетероциклоалкил, - $OC(=O)$ гетероциклоалкил, - $OC(=O)N(H)C_{1-6}$ алкил, - $OC(=O)N(H)C_{3-7}$ циклоалкил, - $OC(=O)OC_{1-6}$ алкил, - $OC(=O)N(H)C_{6-12}$ арил или - OR^c , причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или арил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^c ;

R^4 представляет собой галоген, -CN, - OR^c , - C_{1-6} алкил, - $N(R^b)(R^b)$ или - C_{1-6} галогеналкил; каждый R^a независимо представляет собой водород или - C_{1-3} алкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, - C_{1-6} алкил, - C_{1-6} галогеналкил, - C_{1-6} алкил- C_{3-7} циклоалкил, - C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} галогеналкил, - C_{3-7} циклоалкил, - C_{3-7} галогенциклоалкил
30 или - $C(=O)C_{1-6}$ алкил; и

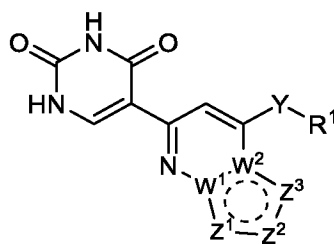
каждый R^c независимо представляет собой водород, - C_{1-6} алкил, - C_{1-6} галогеналкил, - C_{3-7} циклоалкил, - C_{1-3} алкил- C_{3-7} циклоалкил, - C_{1-3} алкил- C_{3-7} циклогалогеналкил, - OC_{1-6} алкил или - C_{3-7} галогенциклоалкил; и

35 где каждый гетероциклоалкил или гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S;

где каждый гетероциклоалкил имеет от 4 до 15 членов кольца; и

где каждый гетероарил имеет от 5 до 15 членов кольца.

[0061] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой



(I),

и/или его фармацевтически приемлемую соль, где

Y представляет собой связь, -C₁₋₆алкил, -C₂₋₆алкенил, -C₂₋₆алкинил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₆алкил-O-, -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил-O-, -O-C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₃алкил-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂CH₂-, -CH₂S(=O)₂-, -N(R^a)-, -N(R^a)CH₂-, -C₁₋₆алкил-N(R^b)-, -C₃₋₇циклоалкил-N(R^b)-, -N(R^a)C(=O)-, -C₁₋₃алкилN(R^a)C(=O)-, гетероциклоалкил-C(=O)-, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил-O-, причем каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя галогенами и дополнительно необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из -CN и -C₁₋₃алкила;

один или два из Z¹, Z² и Z³ представляют собой CR² и оставшиеся один или два из Z¹, Z² и Z³ представляют собой N;

один из W¹ и W² представляет собой N, а другой представляет собой C;

R¹ представляет собой водород, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₆₋₁₂арил, гетероциклоалкил, гетероарил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R³;

каждый R² независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₁₀циклоалкил, -O-C₁₋₆алкил, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)C₆₋₁₂арил, -C(=O)N(R^b)гетероарил, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C₁₋₆алкил-S(=O)₂C₆арил, -N(R^b)(R^b), -C₆₋₁₂арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R⁴;

R³ представляет собой водород, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил, -N(R^b)(R^b), -C(=O)OC₁₋₆алкил, -OC(=O)N(H)C₁₋₆алкил, -OC(=O)OC₁₋₆алкил или -OR^c;

R⁴ представляет собой галоген, -CN, -OR^c, -C₁₋₆алкил, -N(R^b)(R^b) или -C₁₋₆галогеналкил;

каждый R^a независимо представляет собой водород или -C₁₋₃алкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₁₋₆алкил-C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇галогенциклоалкил или -C(=O)C₁₋₆алкил; и

каждый R^c независимо представляет собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил или -C₃₋₇галогенциклоалкил; и

где каждый гетероциклоалкил или гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S;

где каждый гетероциклоалкил имеет от 4 до 10 членов кольца; и

где каждый гетероарил имеет от 5 до 10 членов кольца.

[0062] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение, имеющее структуру формулы (I), и/или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой связь, -C₁₋₆алкил, -C₂₋₆алкенил, -C₂₋₆алкинил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₆алкил-O-, -O-C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил-O-, -O-C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₃алкил-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂CH₂-, -CH₂S(=O)₂-, -N(R^a)-, -N(R^a)CH₂-, -C₁₋₆алкил-N(R^b)-, -C₃₋₇циклоалкил-N(R^b)-, -N(R^a)C(=O)-, -C₁₋₃алкилN(R^a)C(=O)-, гетероциклоалкил-C(=O)-, -O-C₁₋₆алкил-O-, гетероциклоалкил-N(H)C(=O)-, гетероциклоалкил-C₁₋₆алкил-O- или гетероциклоалкил, причем каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя галогенами и дополнительно необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из -CN -C₁₋₃алкила и -C₁₋₃галогеналкила;

R¹ представляет собой водород, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₆₋₁₂арил, -C₁₋₆алкил-C₆₋₁₂арил, -C₁₋₆алкил-гетероарил, гетероциклоалкил, гетероарил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R³;

R³ представляет собой галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₃алкил-C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₃алкил-гетероциклоалкил, -N(R^b)(R^b), -N(H)C(=O)O-R^c, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C(=O)OC₁₋₆алкилC₆₋₁₂арил, -C(=O)C₁₋₃алкил, -C(=O)C₃₋₇циклоалкил, -C(=O)гетероциклоалкил, -OC(=O)гетероциклоалкил, -OC(=O)N(H)C₃₋₇циклоалкил, -OC(=O)N(H)C₆₋₁₂арил или -OR^c;

каждый R^b независимо представляет собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇галогенциклоалкил или -C(=O)C₁₋₆алкил; и

где Z¹, Z², Z³, W¹, W², R², R⁴, R^a и R^c являются такими, как описано в данном документе.

[0063] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено соединение, имеющее структуру формулы (I), и/или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой связь, -C₁₋₆алкил, -C₂₋₆алкенил, -C₂₋₆алкинил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₆алкил-O-, -O-C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил-O-, -O-C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₃алкил-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂CH₂-, -CH₂S(=O)₂-, -N(R^a)-, -N(R^a)CH₂-, -C₁₋₆алкил-N(R^b)-, -C₃₋₇циклоалкил-N(R^b)-, -N(R^a)C(=O)-, -C₁₋₃алкилN(R^a)C(=O)-, гетероциклоалкил-C(=O)- или гетероциклоалкил, причем каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя галогенами и дополнительно необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из -CN и -C₁₋₃алкила;

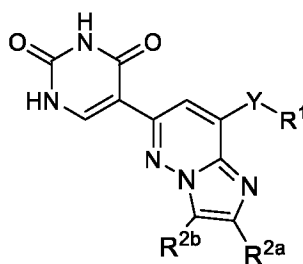
R¹ представляет собой водород, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₆арил, гетероциклоалкил, гетероарил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R³;

R³ представляет собой галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил, -N(R^b)(R^b) или -OR^c;

каждый R^b независимо представляет собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇галогенциклоалкил или -C(=O)C₁₋₆алкил; и

где Z^1 , Z^2 , Z^3 , W^1 , W^2 , R^2 , R^4 , R^a и R^c являются такими, как описано в данном документе.

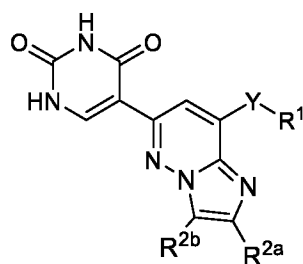
[0064] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру формулы (II-a):



(II-a)

и/или его фармацевтически приемлемая соль, где Y , R^1 , R^{2a} и R^{2b} являются такими, как описано в данном документе.

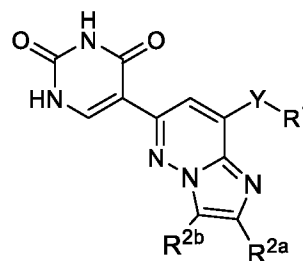
[0065] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру формулы (II-a):



(II-a)

где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)$ гетероциклоалкил, $-C(=O)N(R^b)C_{6-12}$ арил, $-C(=O)N(R^b)(R^b)$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(=O)_2C_{6-12}$ арил, $-N(R^b)(R^b)$, $-C_{6-12}$ арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R^4 , и причем R^1 и Y являются такими, как описано в данном документе.

[0066] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру формулы (II-a):

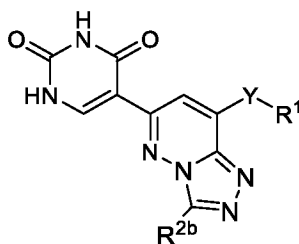


(II-a)

и/или его фармацевтически приемлемая соль,

где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)C_{6-12}$ арил, $-C(=O)N(R^b)(R^b)$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(=O)_2C_6$ арил, $-N(R^b)(R^b)$, $-C_{6-12}$ арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и
 5 дополнительно необязательно замещен одним-тремя R^4 ,
 и причем R^1 и Y являются такими, как описано в данном документе.

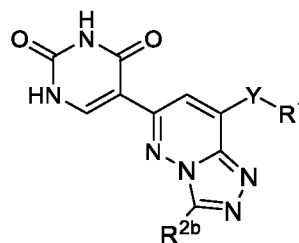
[0067] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру формулы (II-b):



(II-b)

и/или его фармацевтически приемлемая соль, где Y , R^1 и R^{2b} являются такими, как описано в данном документе.

[0068] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру формулы (II-b):

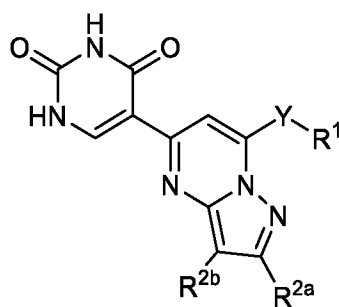


(II-b)

и/или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^{2b} независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)C_{6-12}$ арил, $-C(=O)N(R^b)$ гетероарил, $-C(=O)N(R^b)(R^b)$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(=O)_2C_6$ арил, $-N(R^b)(R^b)$, $-C_{6-12}$ арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R^4 ,
 20 и причем R^1 и Y являются такими, как описано в данном документе.

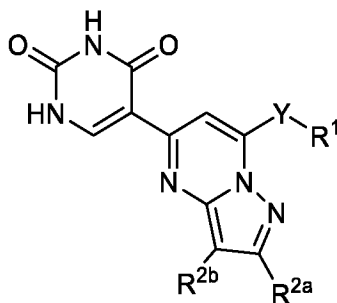
[0069] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру формулы (II-c):



(II-c)

и/или его фармацевтически приемлемая соль, где Y, R¹, R^{2a} и R^{2b} являются такими, как описано в данном документе.

- 5 [0070] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру формулы (II-c):

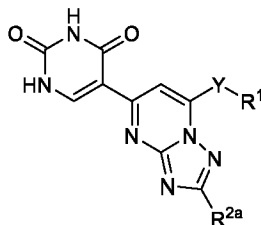


(II-c)

и/или его фармацевтически приемлемая соль,

- 10 где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₁₀циклоалкил, -O-C₁₋₆алкил, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)C₆₋₁₂арил, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C₁₋₆алкил-S(=O)₂C₆арил, -N(R^b)(R^b), -C₆₋₁₂арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R^d,
- 15 и причем R¹ и Y являются такими, как описано в данном документе.

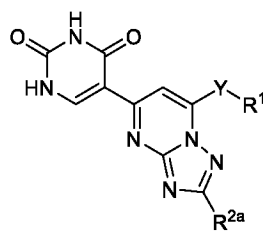
[0071] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру формулы (II-d):



(II-d)

- 20 и/или его фармацевтически приемлемая соль, где Y, R¹ и R^{2a} являются такими, как описано в данном документе.

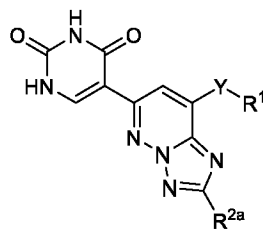
[0072] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру формулы (II-d):



(II-d)

5 и/или его фармацевтически приемлемая соль,
где R^{2a} представляет собой водород, галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₁₀циклоалкил, -O-C₁₋₆алкил, -C(=O)OR^a, -
C(=O)N(R^b)C₆₋₁₂арил, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C₁₋₆алкил-S(=O)₂C₆арил, -N(R^b)(R^b), -C₆₋₁₂арил,
гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или
гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен
10 одним-тремя R^d,
и причем R¹ и Y являются такими, как описано в данном документе.

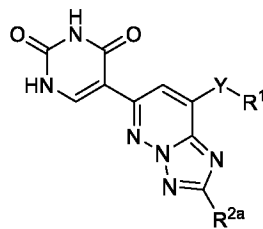
[0073] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру формулы (II-e):



(II-e)

15 и/или его фармацевтически приемлемая соль, где Y, R¹ и R^{2a} являются такими, как описано в данном документе.

[0074] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, имеющее структуру формулы (II-e):



(II-e)

и/или его фармацевтически приемлемая соль,
где R^{2a} независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₁₀циклоалкил, -O-C₁₋₆алкил, -
C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)C₆₋₁₂арил, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C₁₋₆алкил-S(=O)₂C₆арил, -N(R^b)(R^b), -C₆₋₁₂арил,
25 гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или

гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R⁴,

и причем R¹ и Y являются такими, как описано в данном документе.

[0075] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, имеющее структуру формулы (II-a), (II-b), (II-c), (II-d) или (II-e), где R¹ необязательно замещен одним или двумя R³; и где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₁₀циклоалкил, -O-C₁₋₆алкил, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)C₆₋₁₂арил, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C₁₋₆алкил-S(=O)₂C₆арил, -N(R^b)(R^b), -C₆₋₁₂арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R⁴.

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, где R¹ представляет собой -C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₆₋₁₂арил, гетероциклоалкил, гетероарил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R³. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, где R¹ представляет собой -C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₆₋₁₂арил, гетероциклоалкил, гетероарил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-четырьмя галогенами.

[0077] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, где R¹ представляет собой -C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₆арил, гетероциклоалкил, гетероарил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R³. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, где R¹ представляет собой -C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₆арил, гетероциклоалкил, гетероарил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-четырьмя галогенами.

[0078] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, где R¹ представляет собой изопропил, -F, -CF₃, пирролидинил, морфолинил, имидазолил, фенил, пиридинил, -CH₂OCH₃, -C(CH₃)₃ или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен, в пределах валентности, одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R³. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹ представляет собой изопропил, -F, -CF₃, пирролидинил, морфолинил, имидазолил, фенил, пиридинил, -CH₂OCH₃, -C(CH₃)₃ или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен, в пределах валентности, одним-тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹ представляет собой изопропил, -F, -CF₃, пирролидинил, морфолинил, имидазолил, фенил, пиридинил, -CH₂OCH₃, -C(CH₃)₃ или циклопропил.

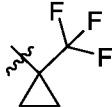
[0079] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, в котором R¹ представляет собой:

гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R⁴.

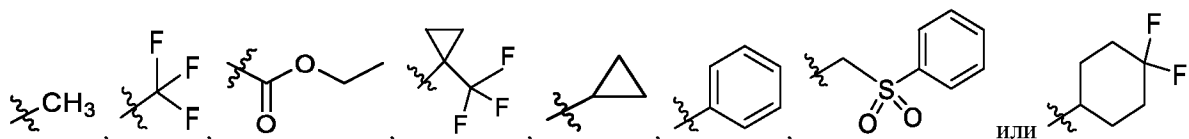
[0082] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₁₀циклоалкила, -O-C₁₋₆алкила, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)C₆₋₁₂арил, -C(=O)N(R^b)гетероарила, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C₁₋₆алкил-S(=O)₂C₆арила, -N(R^b)(R^b), -C₆₋₁₂арила, гетероциклоалкила или гетероарила, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R⁴.

[0083] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, где каждый из R², R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород, галоген, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил, -C(=O)OR^a, -C₁₋₆алкил-S(=O)₂C₆арил, гетероарил или C₆арил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероарил или арил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R⁴.

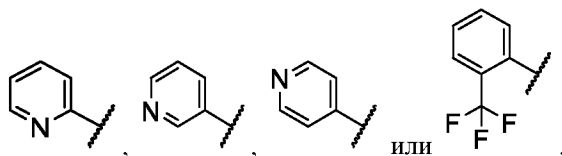
[0084] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, где каждый из R², R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой -H, -F, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃,

фенил, -CH₂SO₂Ph, -C(=O)OCH₂CH₃, циклопропил или .

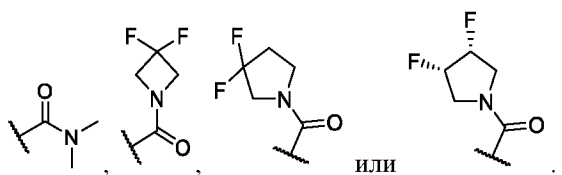
[0085] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, в котором R², R^{2a} или R^{2b} представляет собой:



[0086] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, в котором R², R^{2a} или R^{2b} представляет собой:

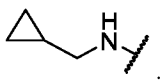


[0087] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, в котором R², R^{2a} или R^{2b} представляет собой:



[0088] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, в котором R^3 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, циклопропил, $-OCF_3$ или $-CN$.

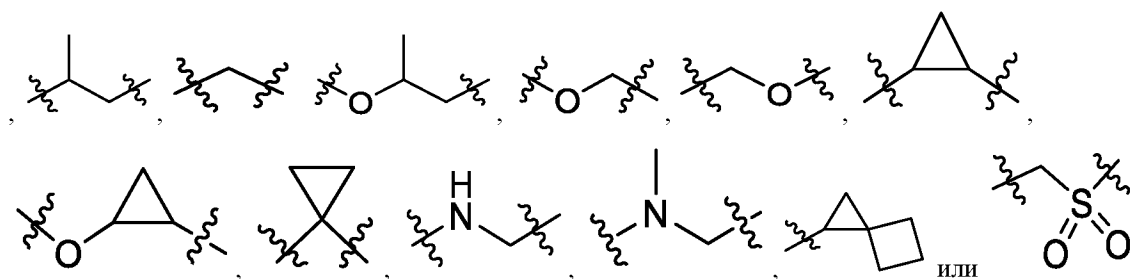
[0089] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет

5 собой соединение, где R^3 представляет собой $-O-CH_3$ или .

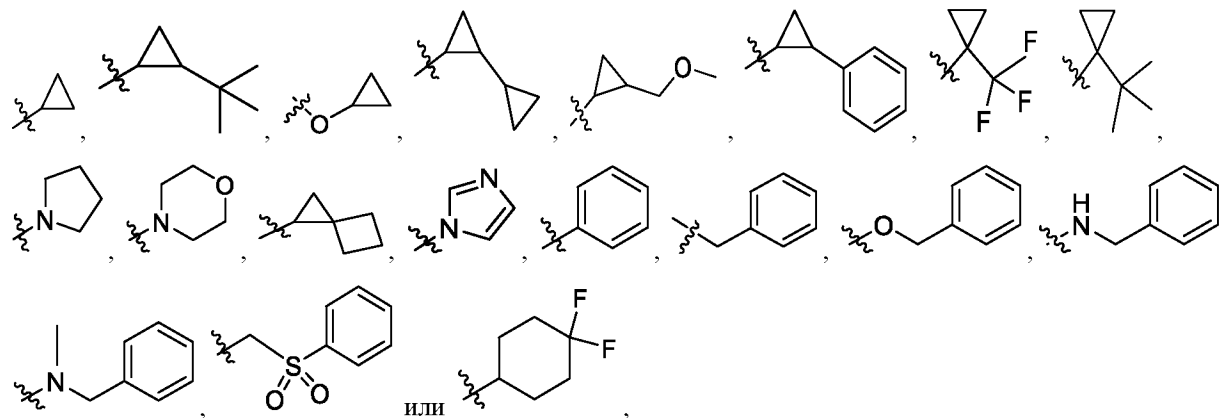
[0090] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, где R^4 представляет собой $-F$ или $-CF_3$.

[0091] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, где Y представляет собой связь.

10 [0092] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, в котором Y представляет собой:

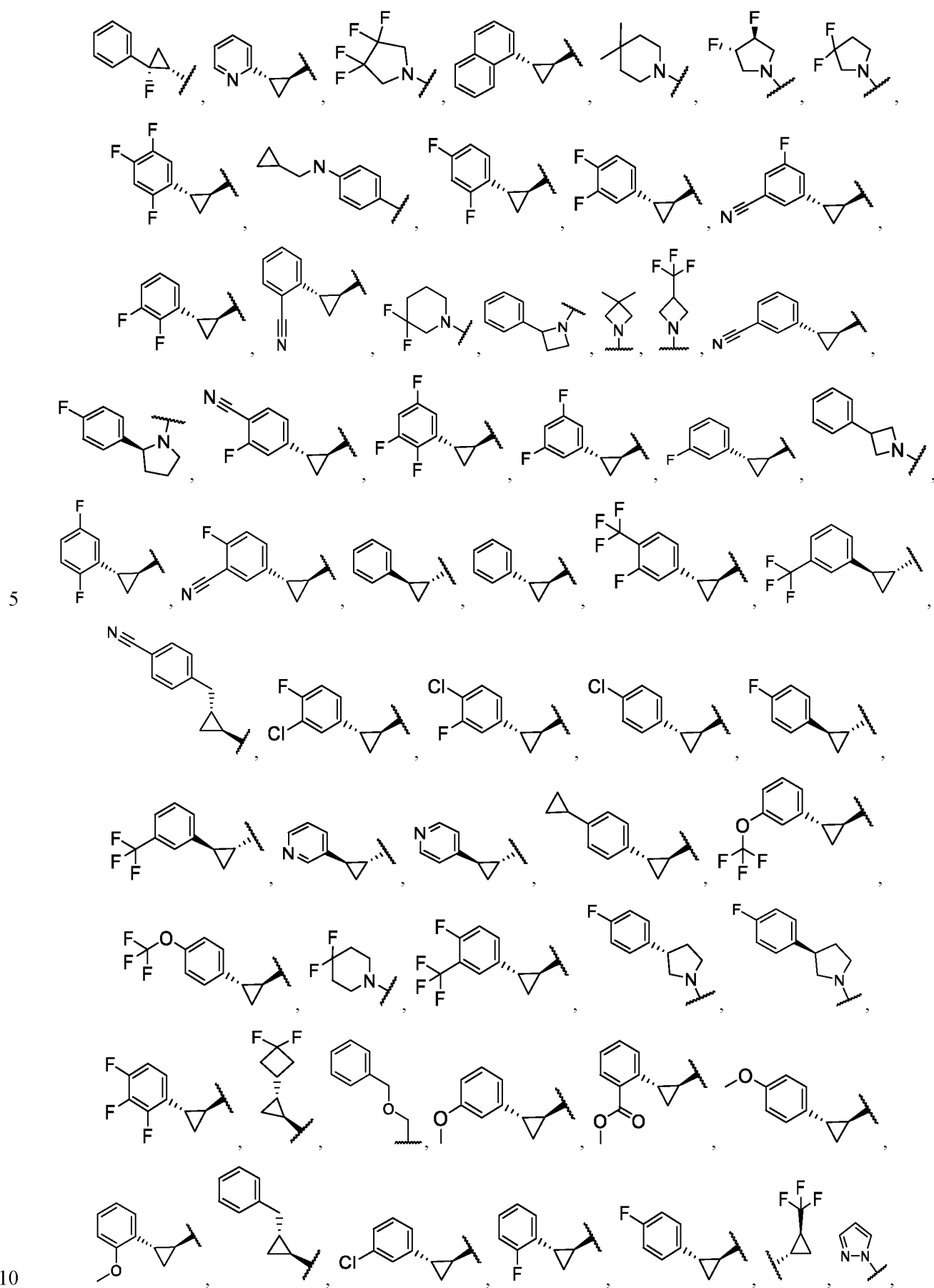


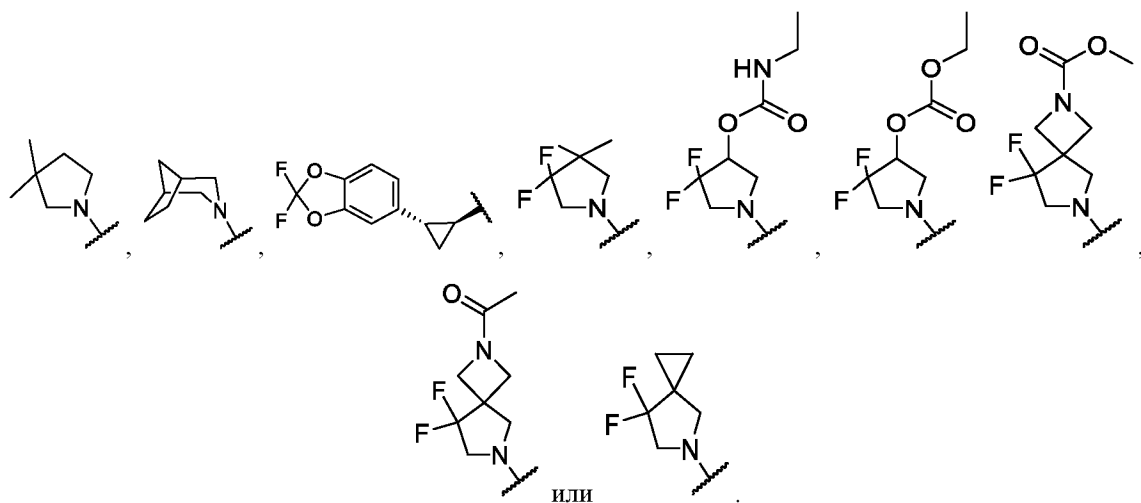
15 [0093] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, где $Y-R^1$ представляет собой: $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, изопропил, $-O$ -изопропил, $-OPh$,



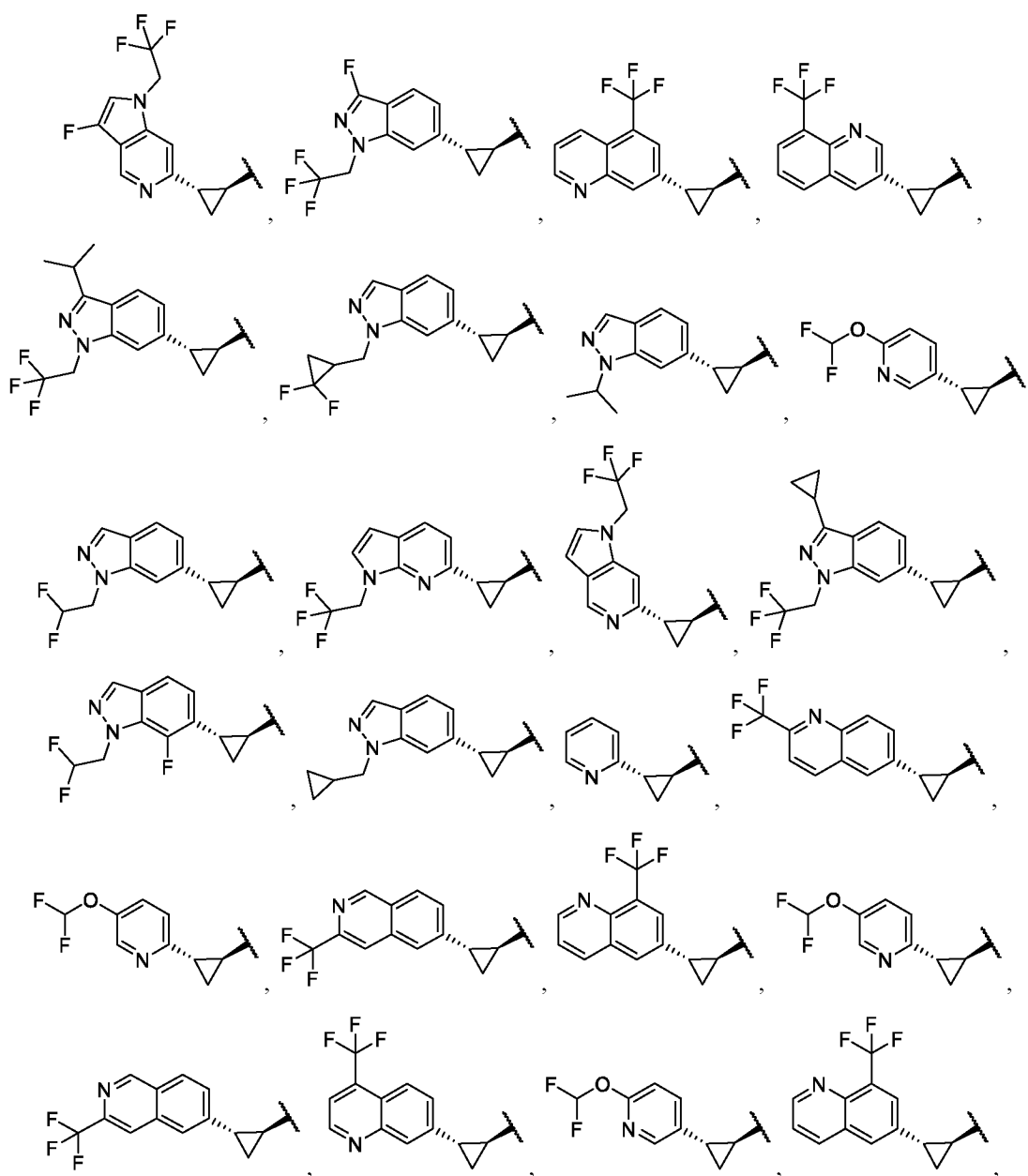
каждый из которых необязательно замещен одним или двумя R^3 .

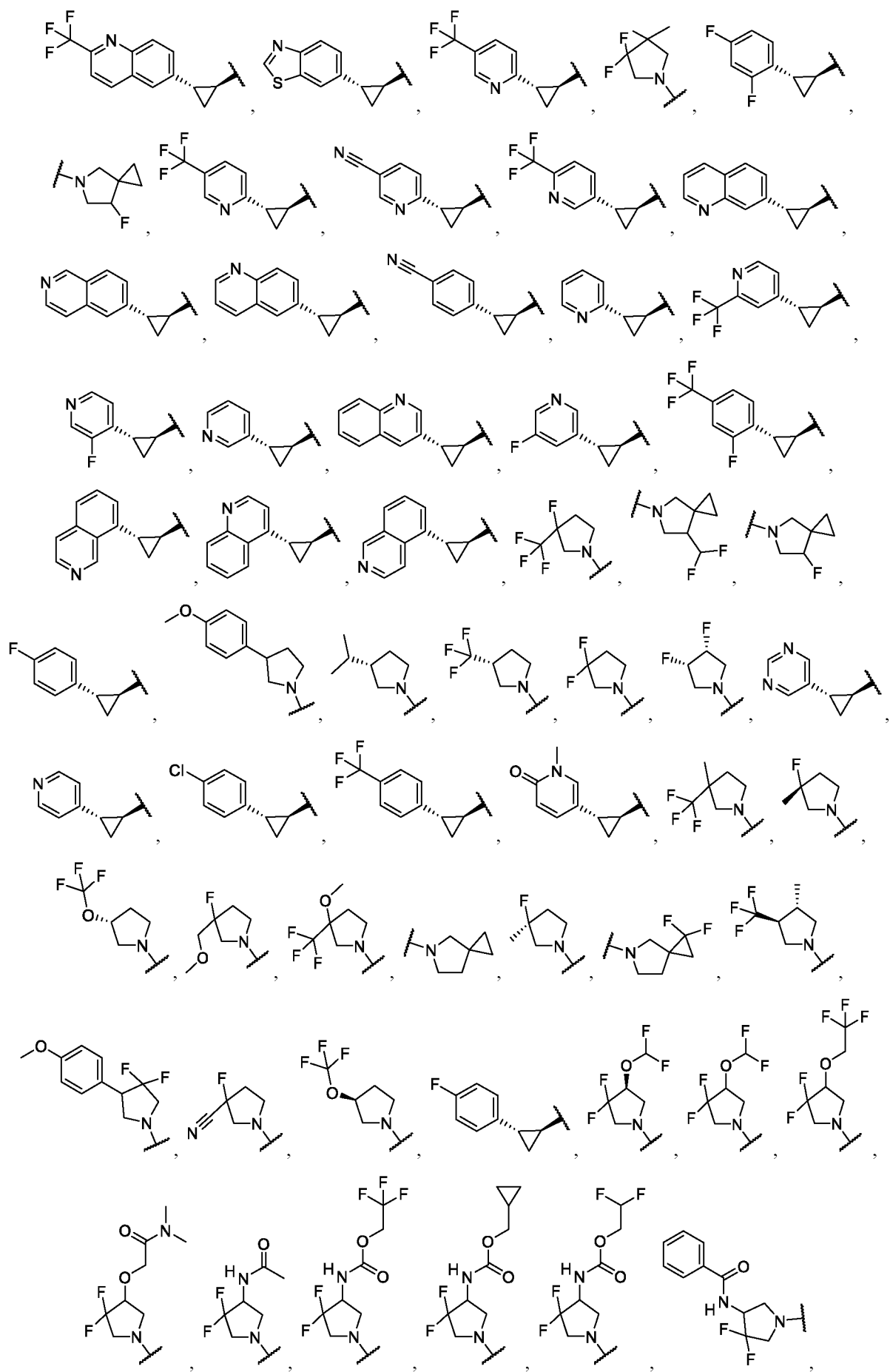
20 [0094] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, где $Y-R^1$ представляет собой:

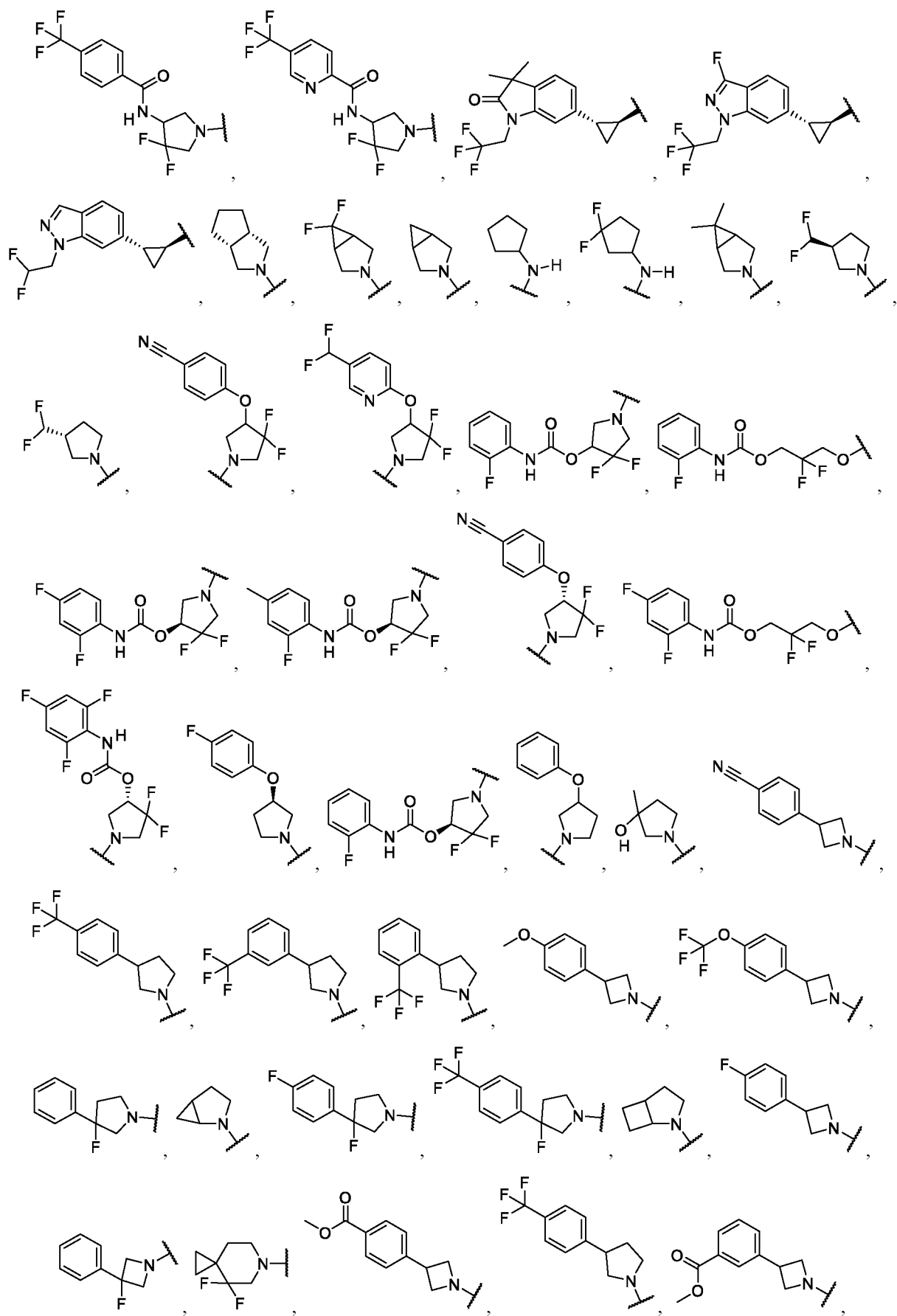


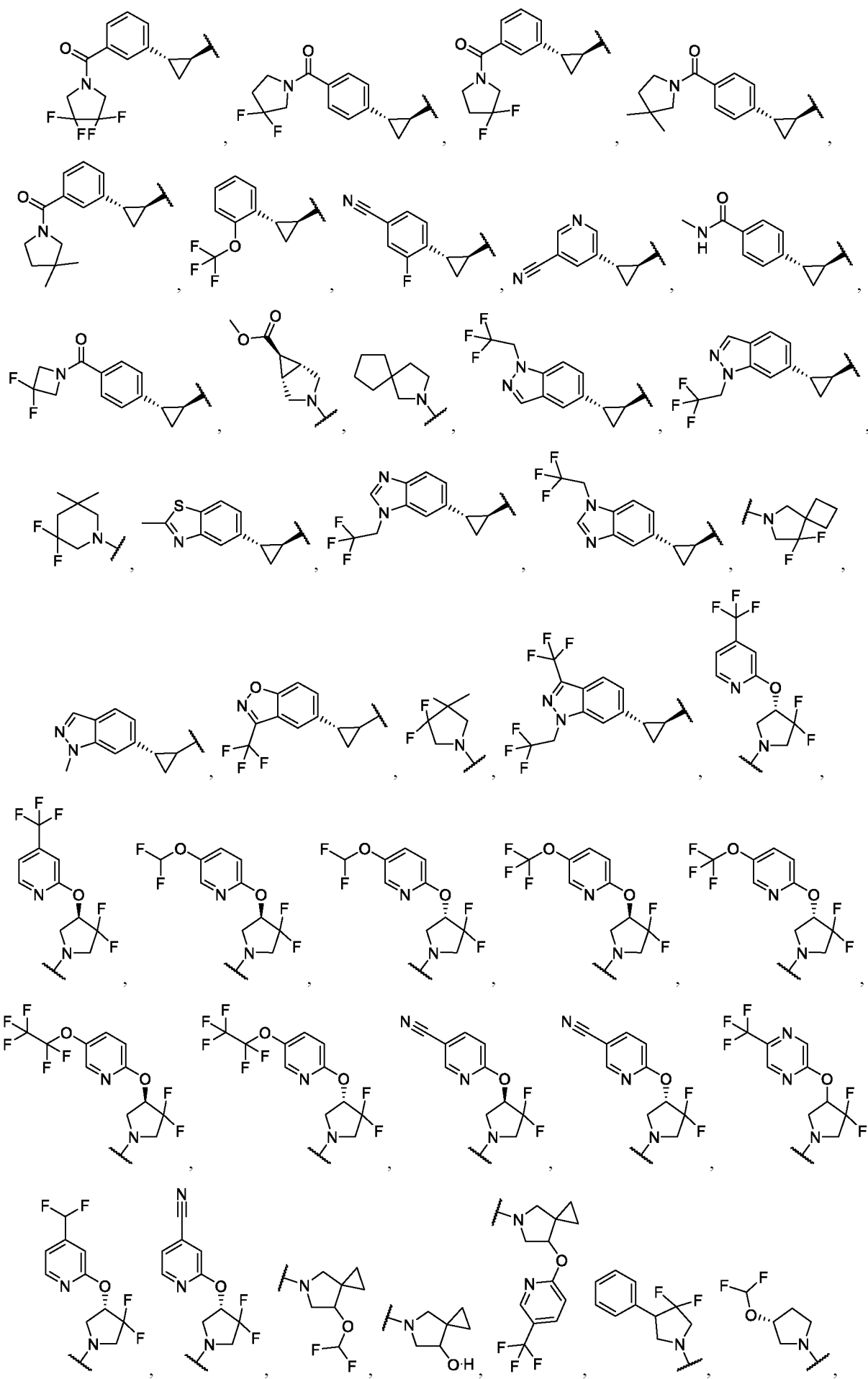


[0095] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, где Y-R¹ представляет собой:



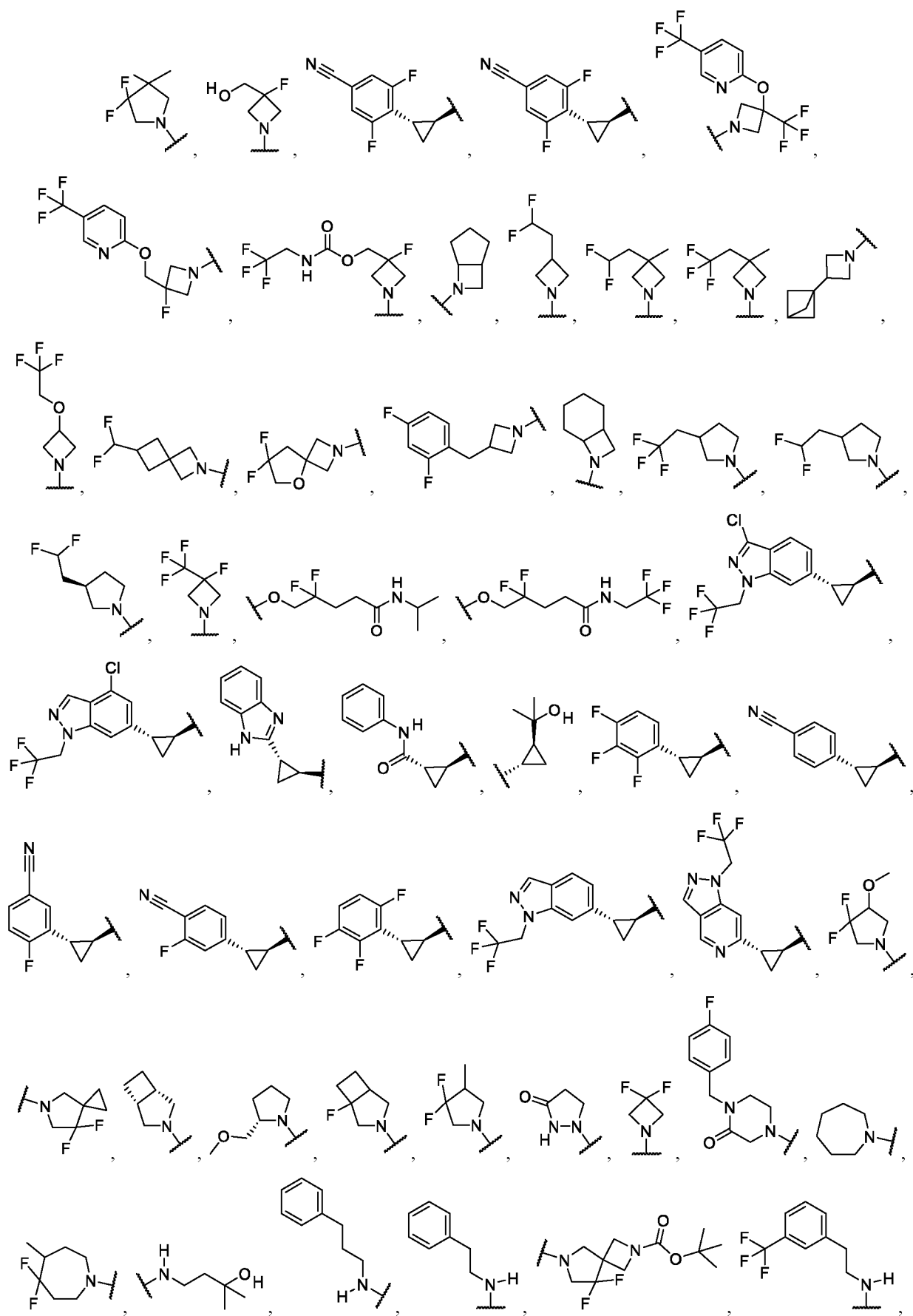


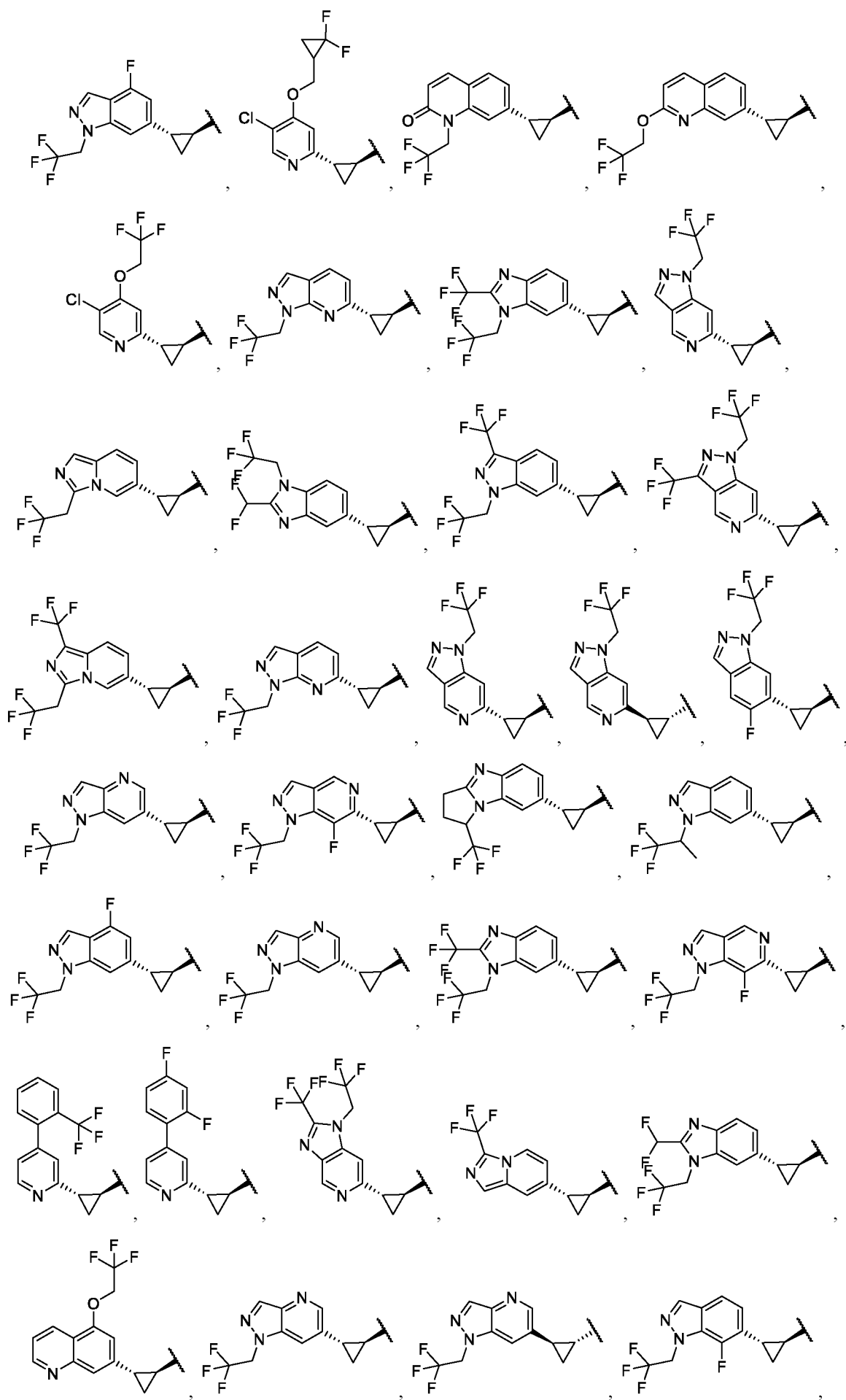


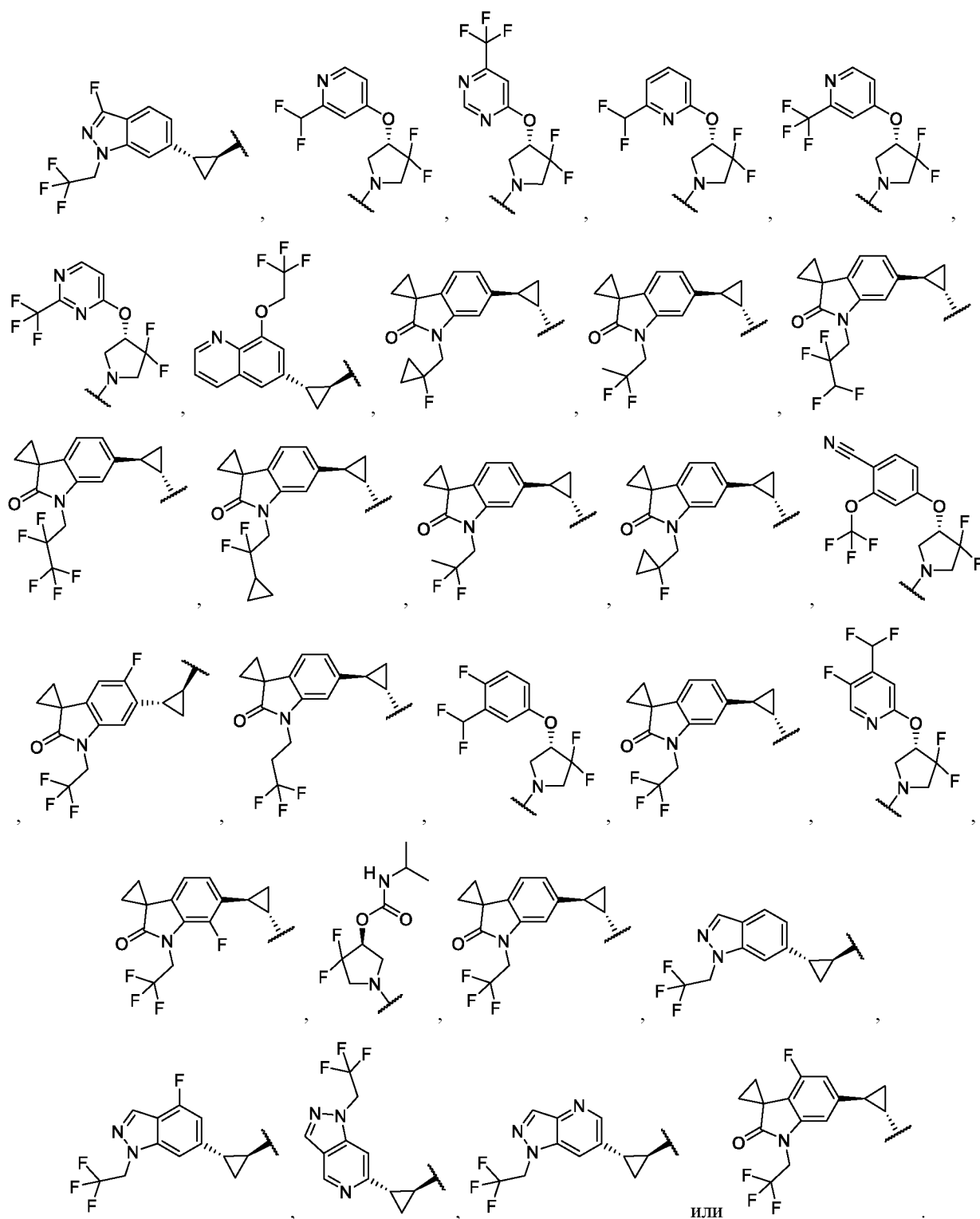


5

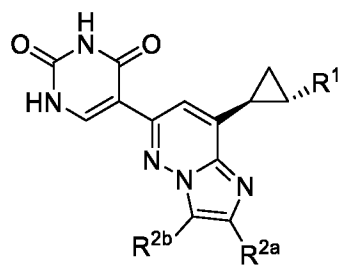
5







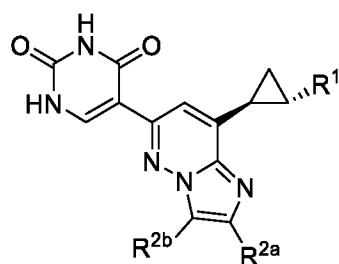
[0096] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II-f):



(II-f)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^{2a} и R^{2b} являются такими, как описано в данном документе.

- 5 [0097] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II-f):

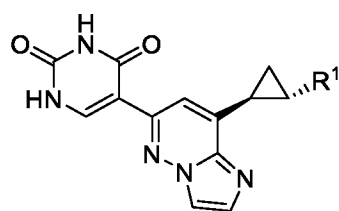


(II-f)

или его фармацевтически приемлемую соль,

- 10 где R^1 представляет собой фенил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^3 , каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород или галоген.

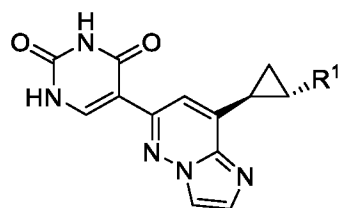
[0098] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-a):



(III-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 является таким, как описано в данном документе.

[0099] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-a):

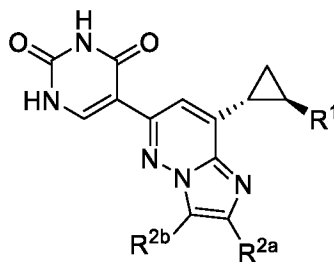


(III-a)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^1 представляет собой фенил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^3 .

- 5 [0100] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II-g):

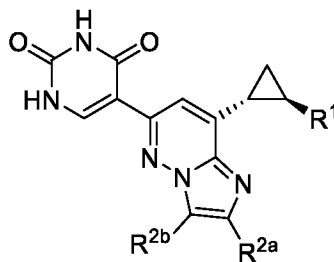


(II-g)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^{2a} и R^{2b} являются такими, как описано в данном документе.

10

- [0101] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II-g):



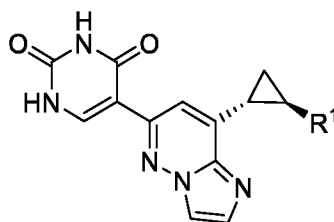
(II-g)

- 15 или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^1 представляет собой фенил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^3 , каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород или галоген.

- [0102] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-b):

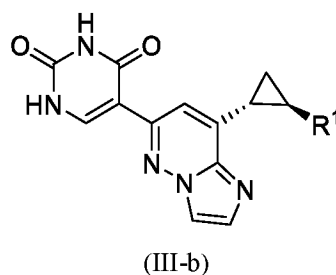
20



(III-b)

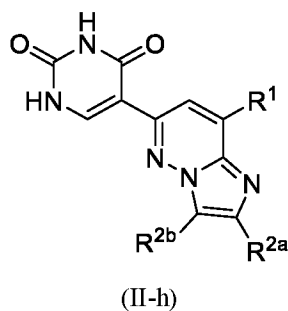
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 является таким, как описано в данном документе.

[0103] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-b):



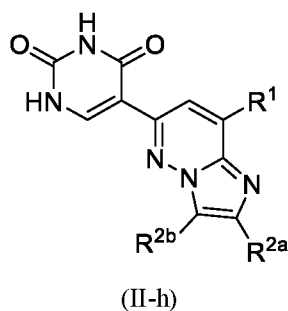
5 или его фармацевтически приемлемую соль,
где R¹ представляет собой фенил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R³.

[0104] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II-h):



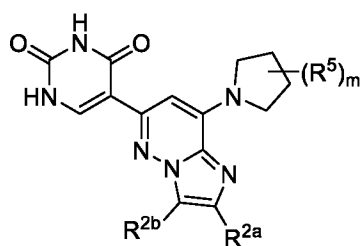
10 или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹, R^{2a} и R^{2b} являются такими, как описано в данном документе.

[0105] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II-h):



15 или его фармацевтически приемлемую соль,
где R¹ представляет собой C₃₋₇-циклоалкил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R³,
каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород или галоген.

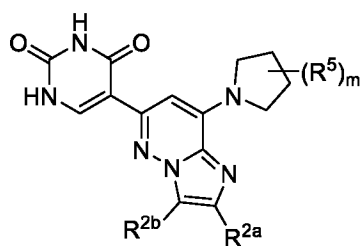
[0106] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-c):



(III-с)

или его фармацевтически приемлемую соль, где m , R^5 , R^{2a} и R^{2b} являются такими, как описано в данном документе.

- 5 [0107] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-с):

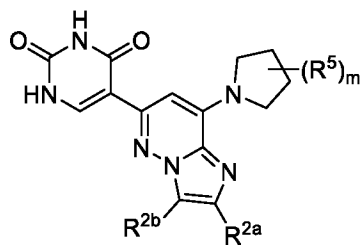


(III-с)

где

- 10 каждый R^5 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}_{3-7}$ циклоалкил, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{N}(\text{R}^d)(\text{R}^d)$, $-\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкил, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкил, $-\text{O}-\text{C}_{6-12}$ арил, $-\text{O}$ -гетероарил или $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкил, или два фрагмента R^5 объединены вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца, причем кольцо
- 15 необязательно замещено одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещено одним-тремя R^6 ;
- R^6 представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкил, $-\text{C}_{3-7}$ циклоалкил, $-\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкил, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкил или $-\text{OR}^c$; и
- m равно 0, 1, 2, 3 или 4;
- и причем R^{2a} и R^{2b} являются такими, как описано в данном документе.

- 20 [0108] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-с):



(III-с)

или его фармацевтически приемлемую соль,

- 25 где

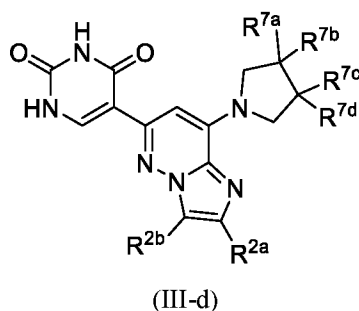
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- $N(R^d)(R^d)$, $-OR^c$, $-N(R^b)(R^b)$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил, $-OC(=O)N(H)C_{1-6}$ алкил, $-OC(=O)OC_{1-6}$ алкил или $-C_{1-6}$ галогеналкил или два фрагмента R^5 объединены вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца, причем кольцо необязательно замещено одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещено одним-тремя R^6 ;

R^6 представляет собой галоген, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-N(R^b)(R^b)$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил, $-OC(=O)N(H)C_{1-6}$ алкил, $-OC(=O)OC_{1-6}$ алкил или $-OR^c$; и

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

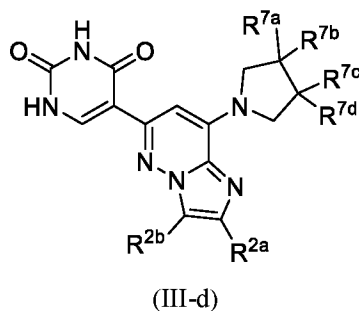
и причем R^{2a} и R^{2b} являются такими, как описано в данном документе.

- 10 [0109] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-d):



- 15 или его фармацевтически приемлемую соль, где R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{2a} и R^{2b} являются такими, как описано в данном документе.

[0110] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-d):



- 20 или его фармацевтически приемлемую соль,
- где R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} и R^{7d} представляют собой галоген, $-C_{1-6}$ алкил или $-C_{1-6}$ галогеналкил, или два из фрагментов R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} или R^{7d} объединены с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца, причем кольцо необязательно замещено одним-тремя галогенами,
- и причем R^{2a} и R^{2b} являются такими, как описано в данном документе.

- 25 [0111] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II-f), (II-g), (III-a) или (III-b), или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 представляет собой фенил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II-f), (II-g), (III-a) или (III-b),

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 представляет собой фенил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя R^3 . В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II-f), (II-g), (III-a) или (III-b), где R^1 представляет собой фенил или гетероарил, замещенный одним или двумя R^3 .

5 [0112] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II-h), или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II-h), или его фармацевтически приемлемую
10 соль, где R^1 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя R^3 . В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II-h), где R^1 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил или гетероциклоалкил, замещенный одним или двумя R^3 .

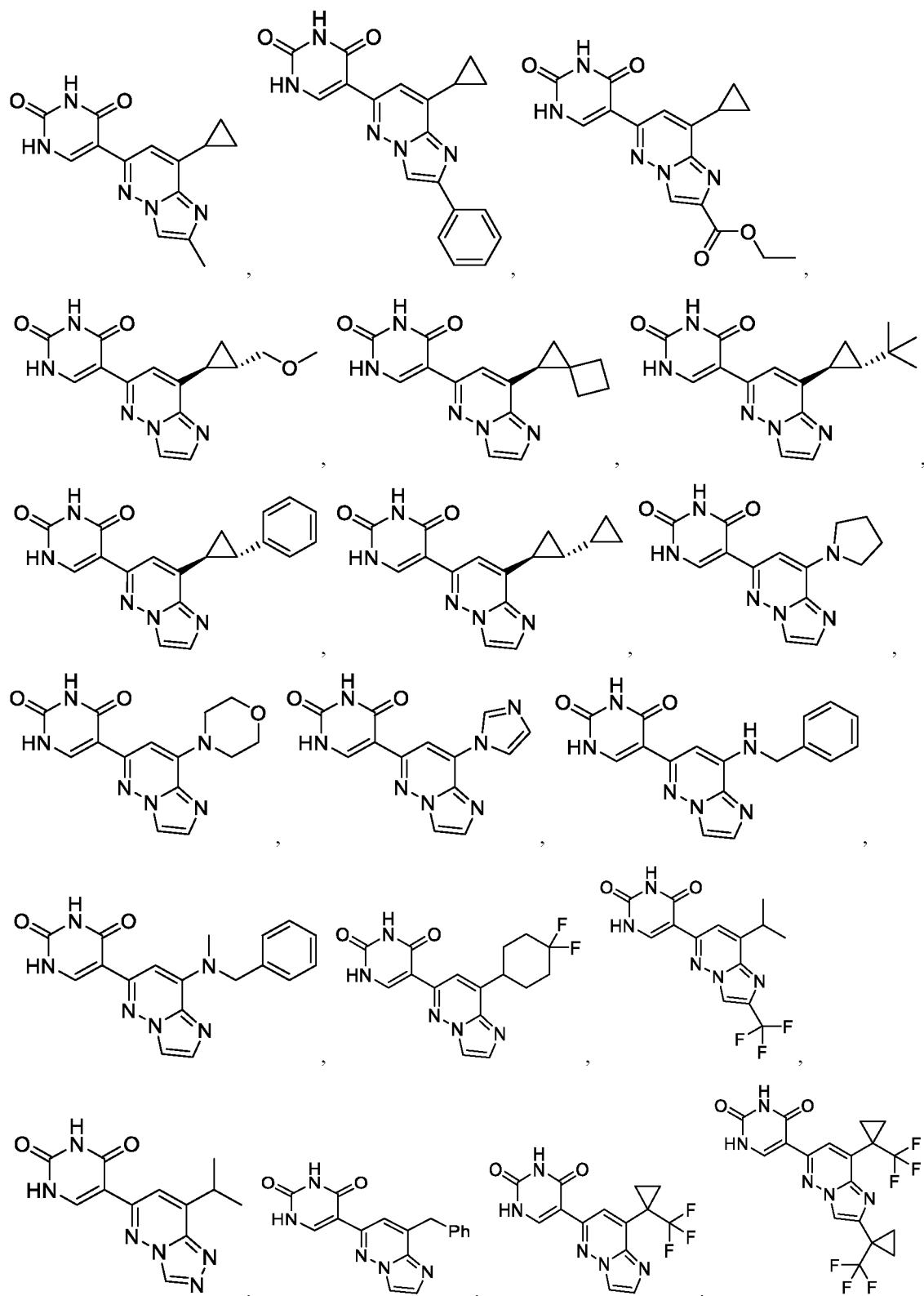
[0113] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет
15 собой соединение, имеющее структуру формулы (III-C), или его фармацевтически приемлемую соль, где R^5 независимо представляет собой галоген, -CN, - C_{1-6} -алкил, - C_{3-7} -циклоалкил, - C_{1-6} -алкил- $N(R^d)(R^d)$, -OR^c, - $N(R^b)(R^b)$, -C(=O) C_{1-6} -алкил, -C(=O)OC $_{1-6}$ -алкил, -OC(=O)N(H) C_{1-6} -алкил, -OC(=O)OC $_{1-6}$ -алкил, -O- C_{6-12} -арил, -O-гетероарил или - C_{1-6} -галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-c), или его
20 фармацевтически приемлемую соль, где R^5 независимо представляет собой галоген, - C_{1-6} -алкил, -C(=O)OC $_{1-6}$ -алкил или -OC(=O)N(H) C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-c), или его фармацевтически приемлемую соль, где два фрагмента R^5 объединены с образованием 3-6-членного циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца, причем кольцо необязательно замещено одним-тремя
25 атомами галогена и дополнительно необязательно замещено одним-тремя R^6 . В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-c), где два фрагмента R^5 объединены с образованием 3-6-членного циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца.

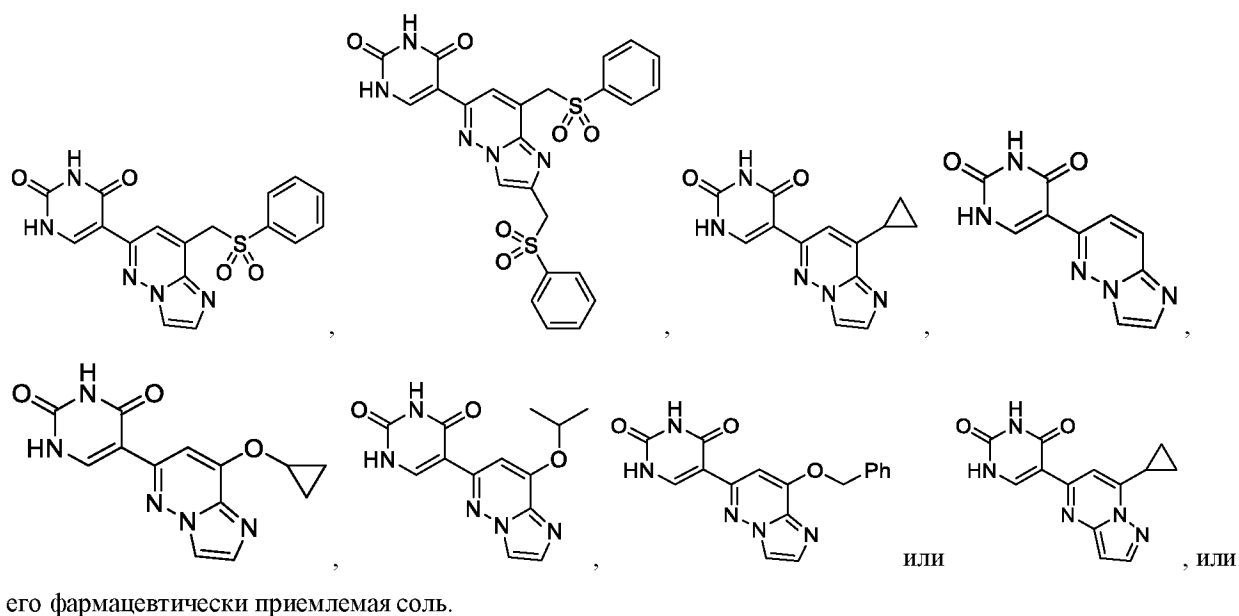
[0114] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет
30 собой соединение, имеющее структуру формулы (III-d), или его фармацевтически приемлемую соль, где R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} и R^{7d} независимо представляют собой галоген, - C_{1-6} -алкил или - C_{1-6} -галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-d), или его фармацевтически приемлемую соль, где R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} и R^{7d} независимо выбраны из галогена, - C_{1-6} -алкила или - C_{1-6} -галогеналкила и два из фрагментов R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} или R^{7d} объединены с образованием
35 3-6-членного циклоалкильного кольца, причем кольцо необязательно замещено одним-тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (III-d), или его фармацевтически приемлемую соль, причем два из фрагментов R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} или R^{7d} объединены с образованием 3-6-членного циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца.

[0115] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e),
40 (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) представляет собой соединение, описанное в таблице 2,

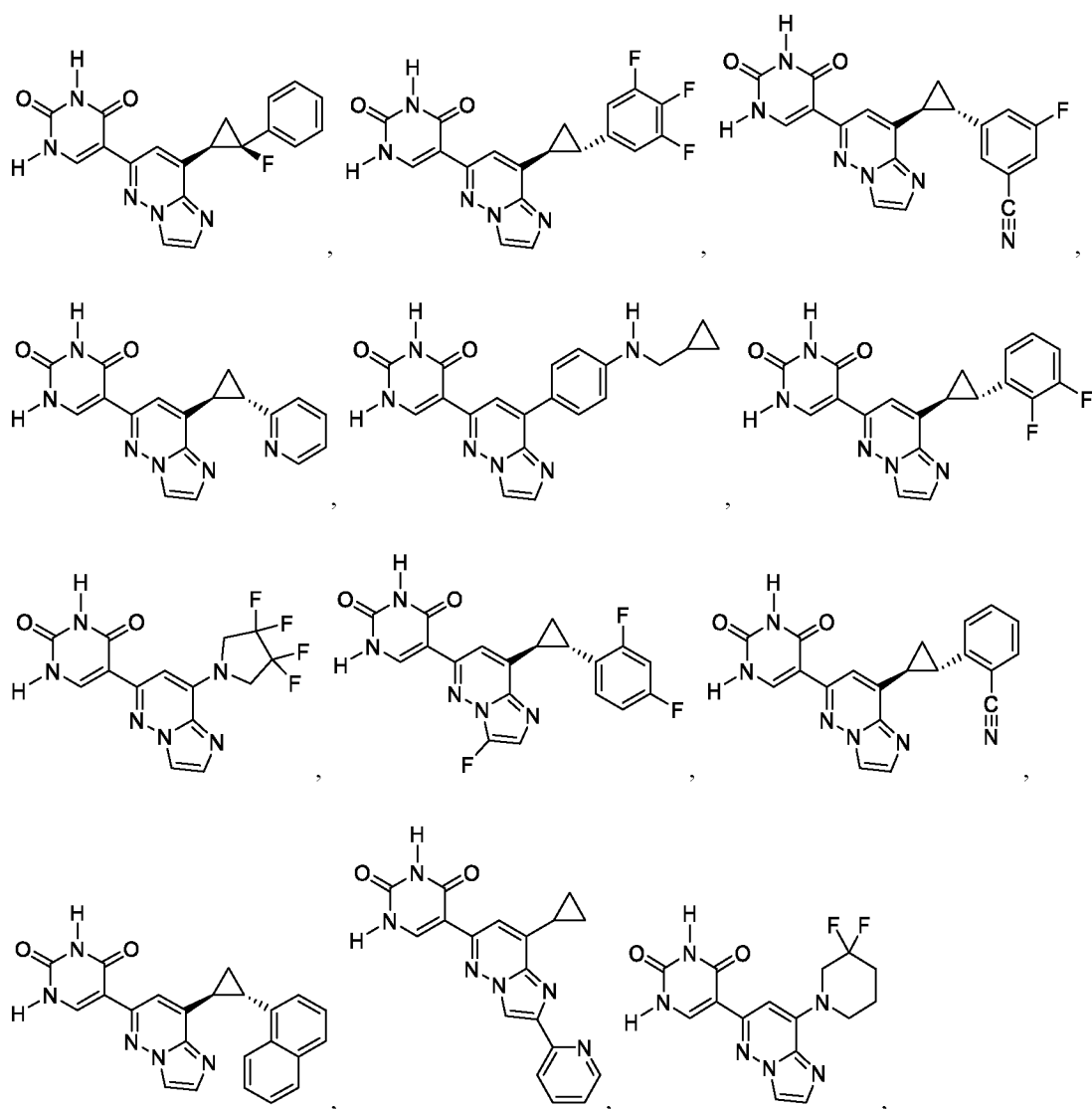
или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) представляет собой соединение, описанное в таблице 2.

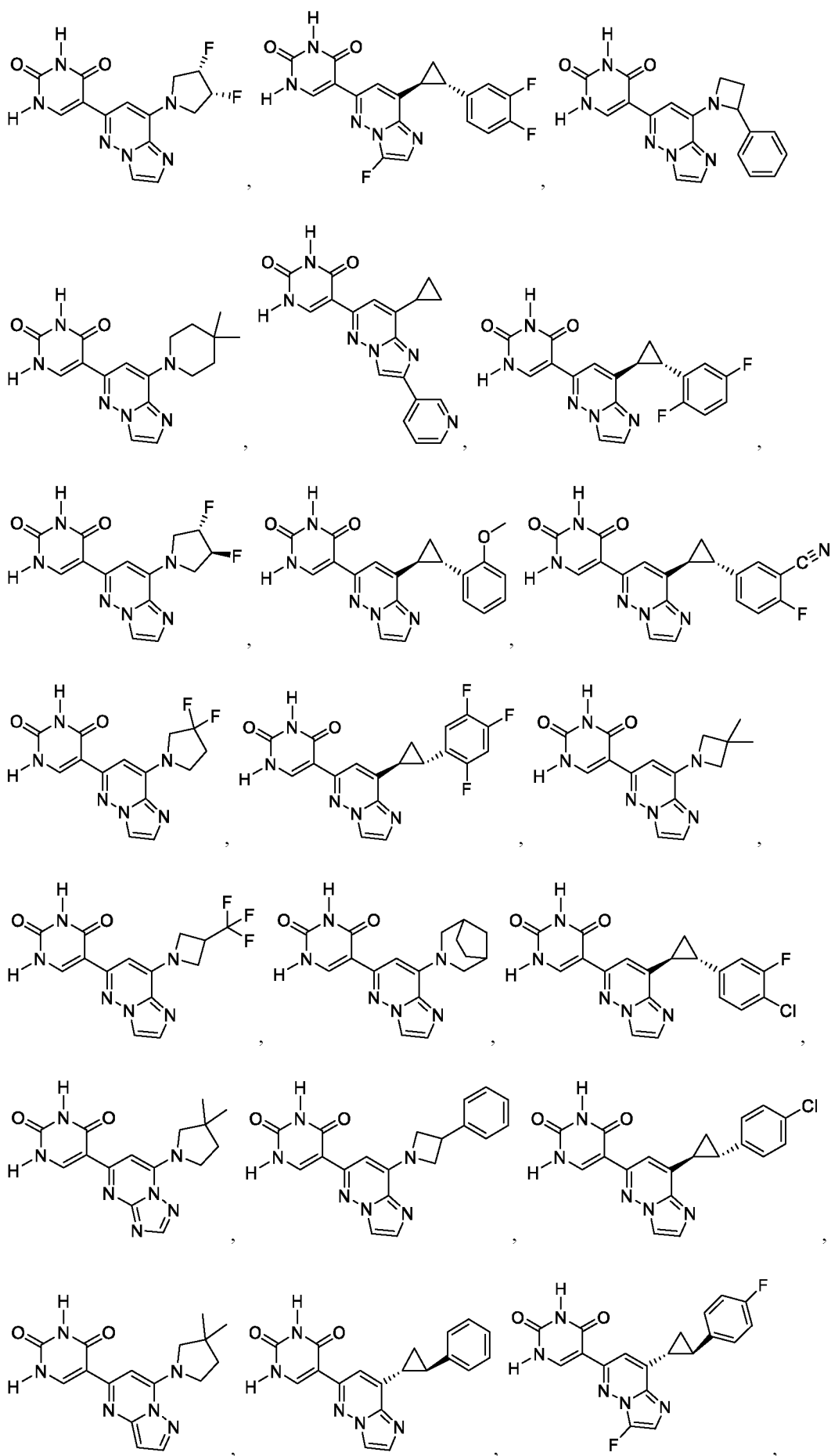
5 [0116] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) представляет собой соединение, имеющее структуру:



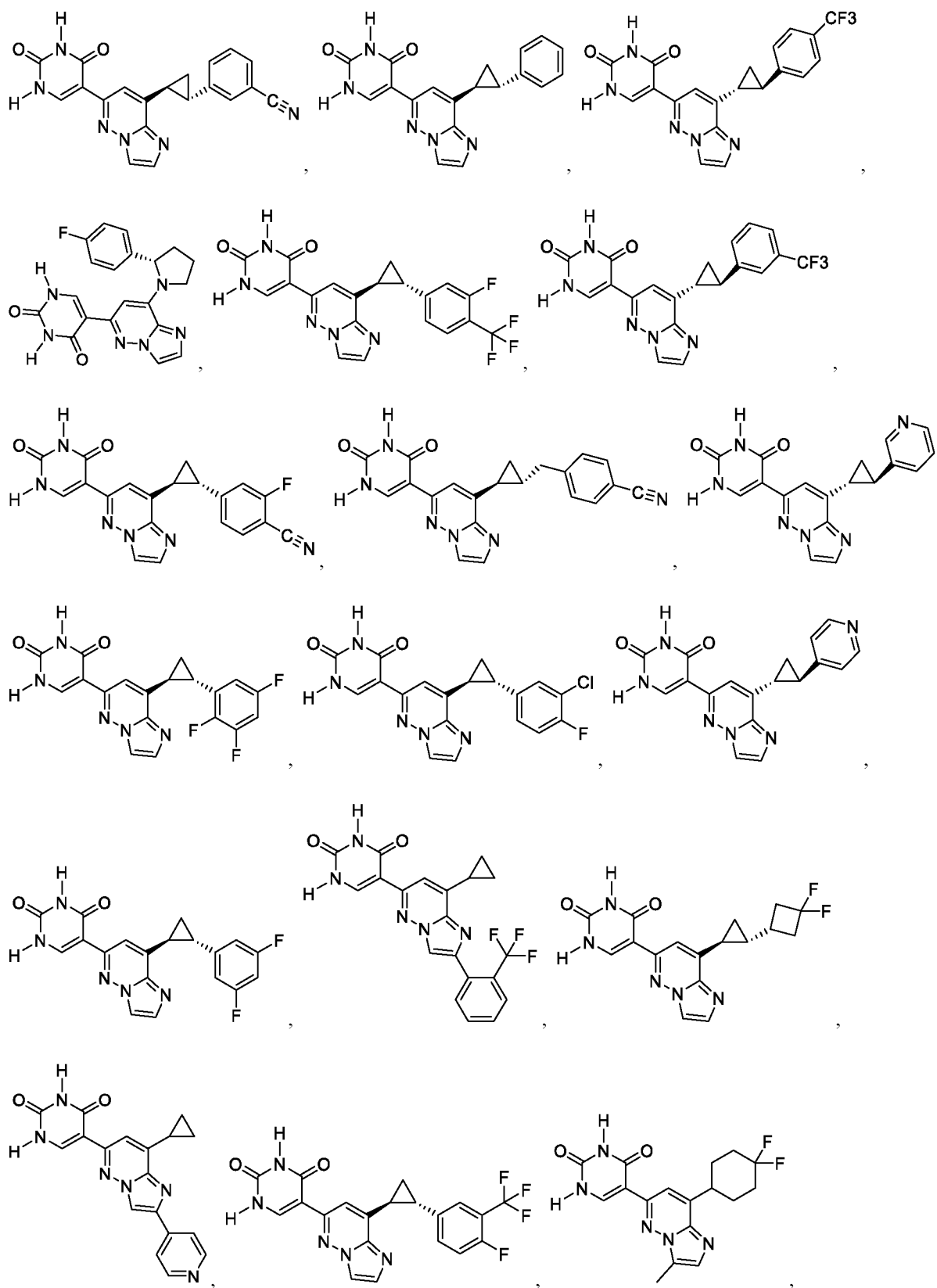


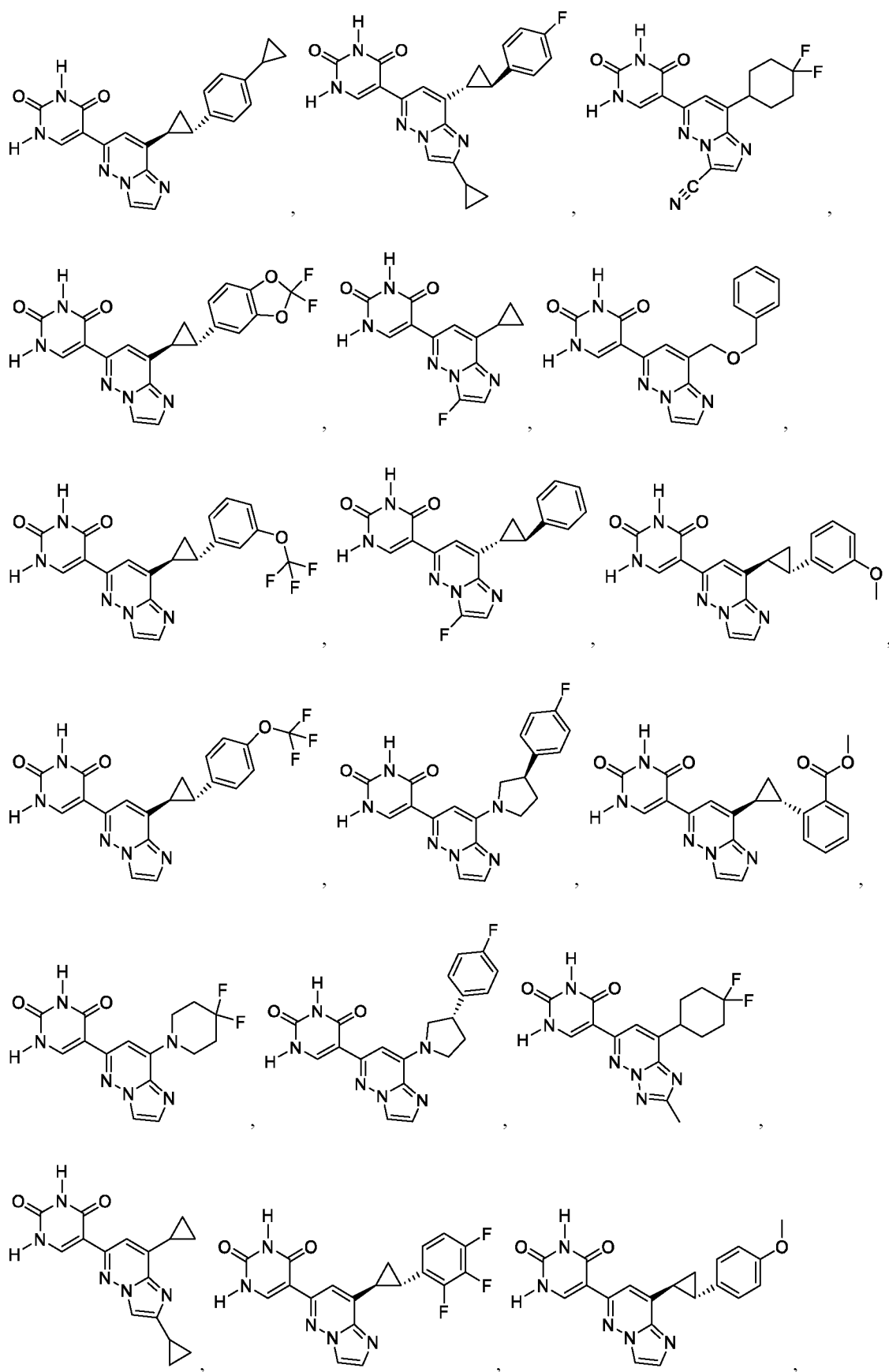
[0117] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) представляет собой соединение, имеющее структуру:

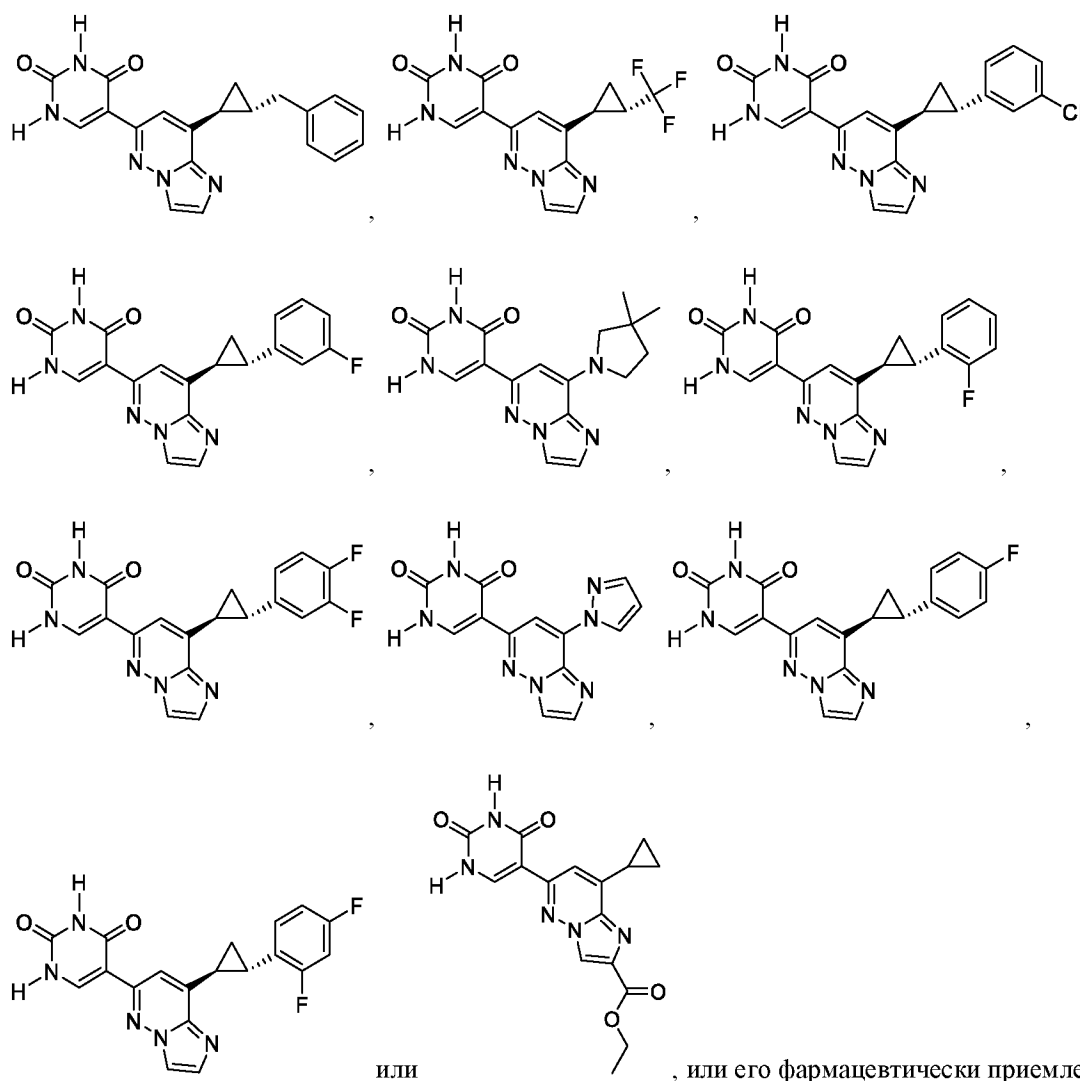




5

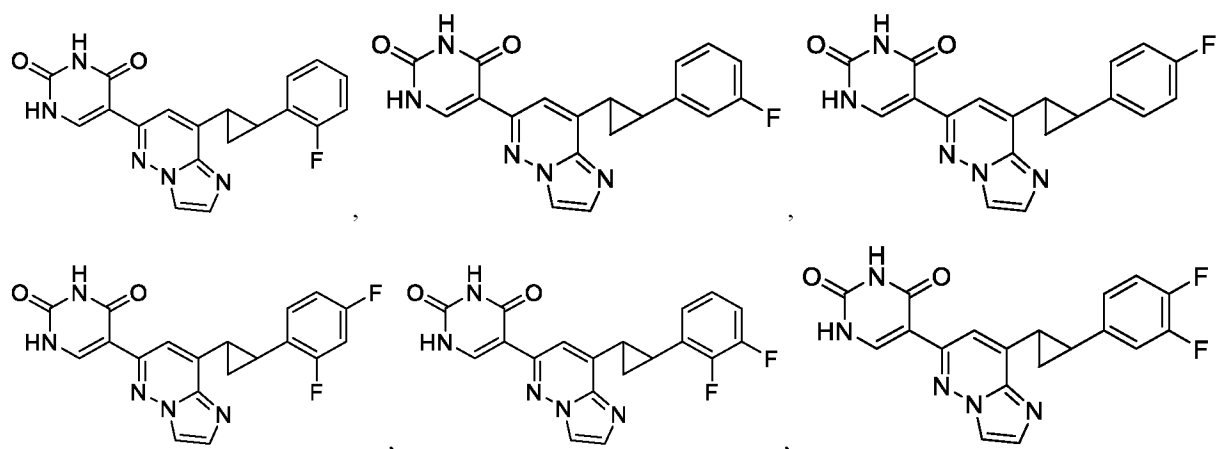


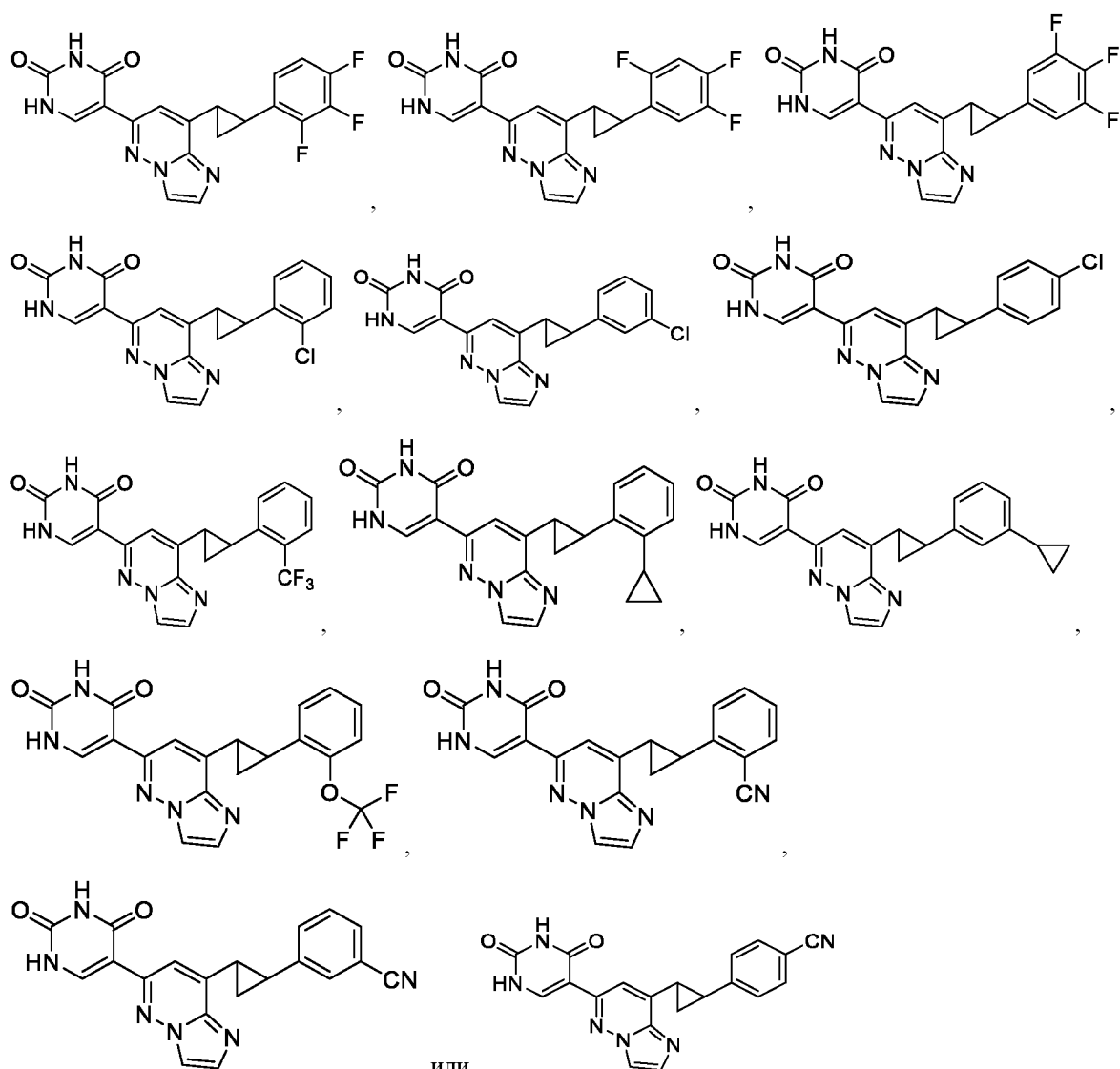




5 [0118] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) представляет собой соединение, имеющее структуру:

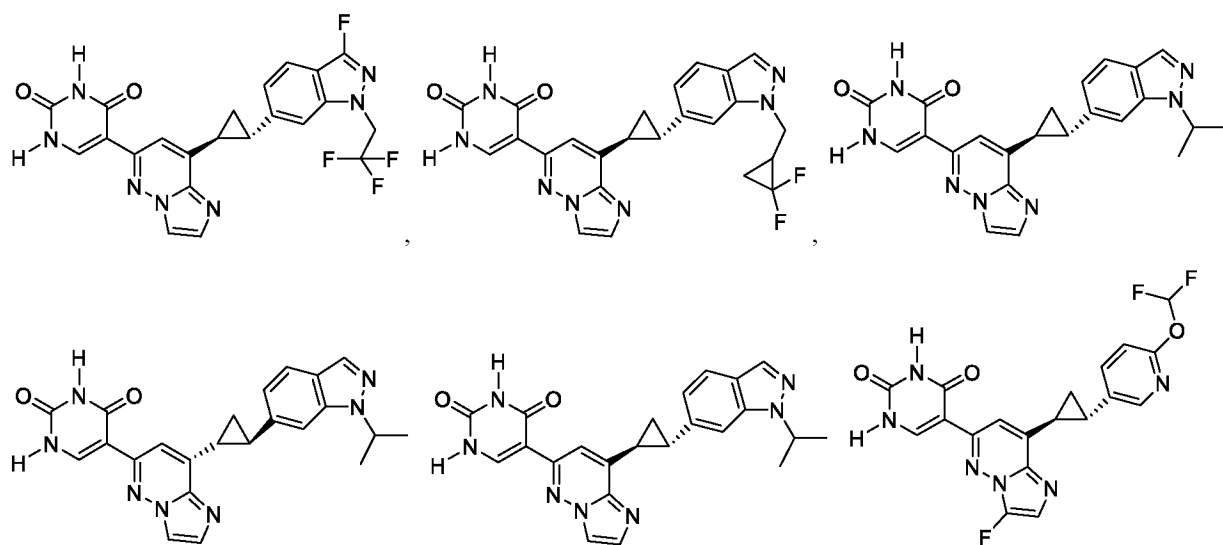
[0119] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) представляет собой соединение, имеющее структуру:

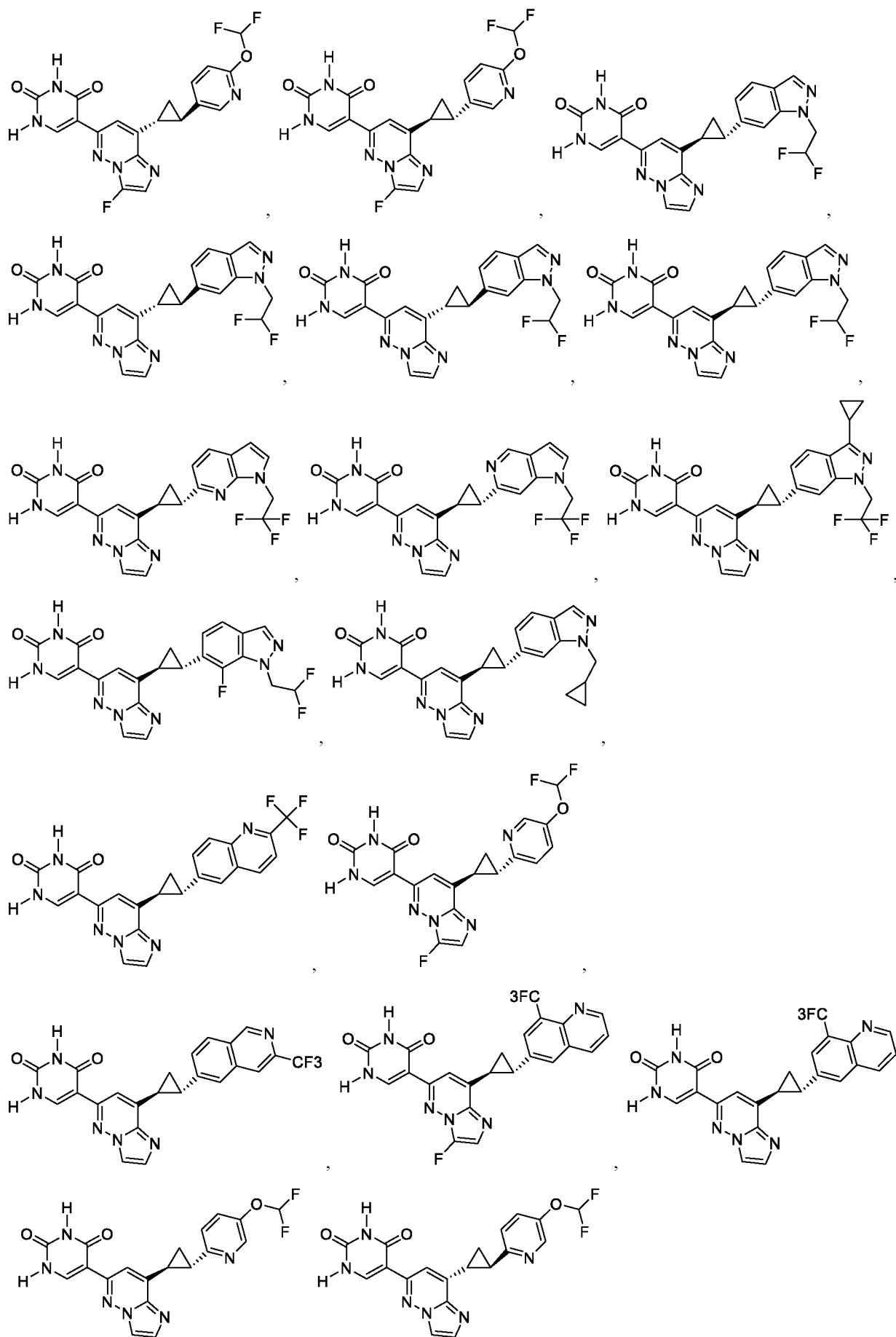


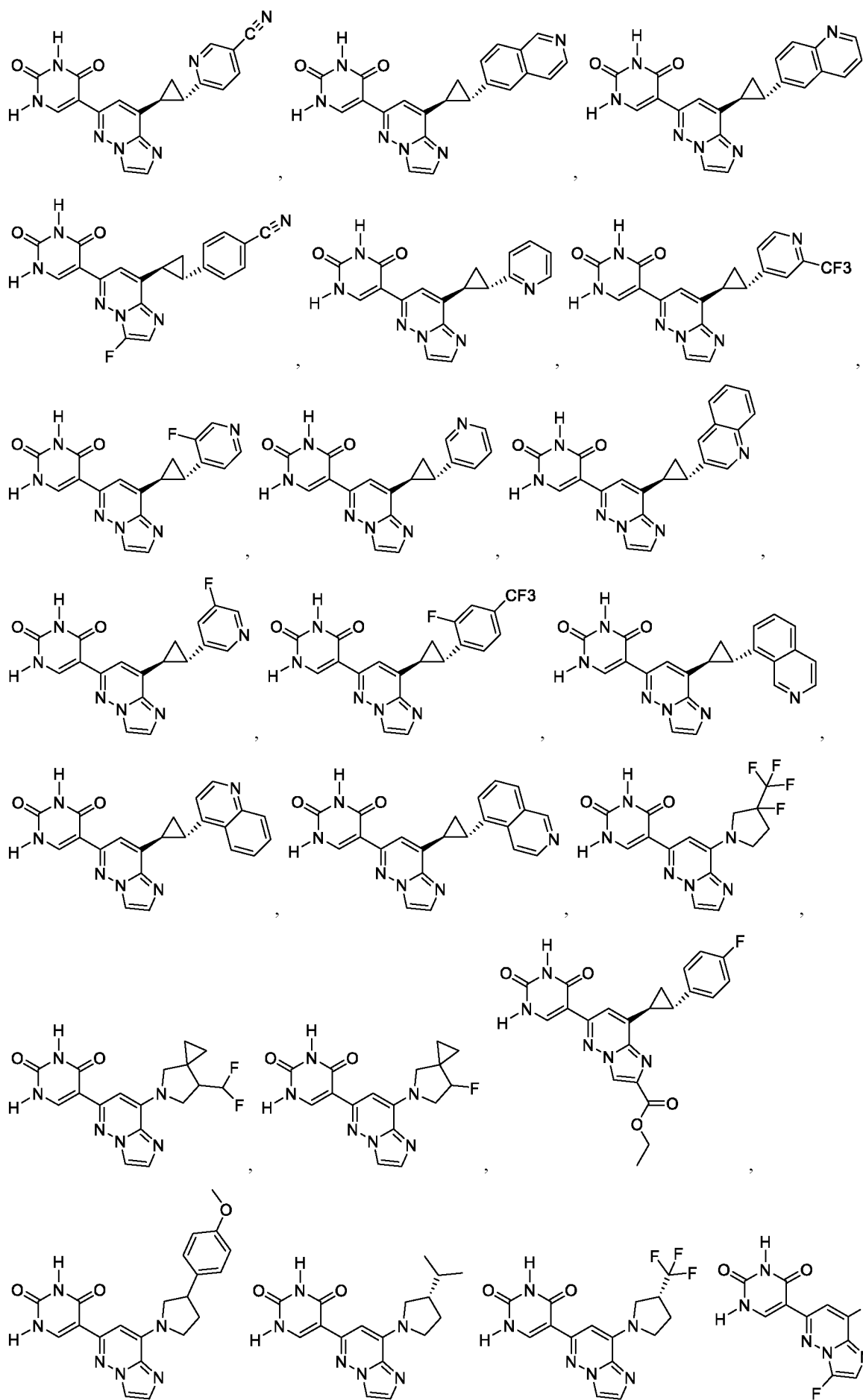


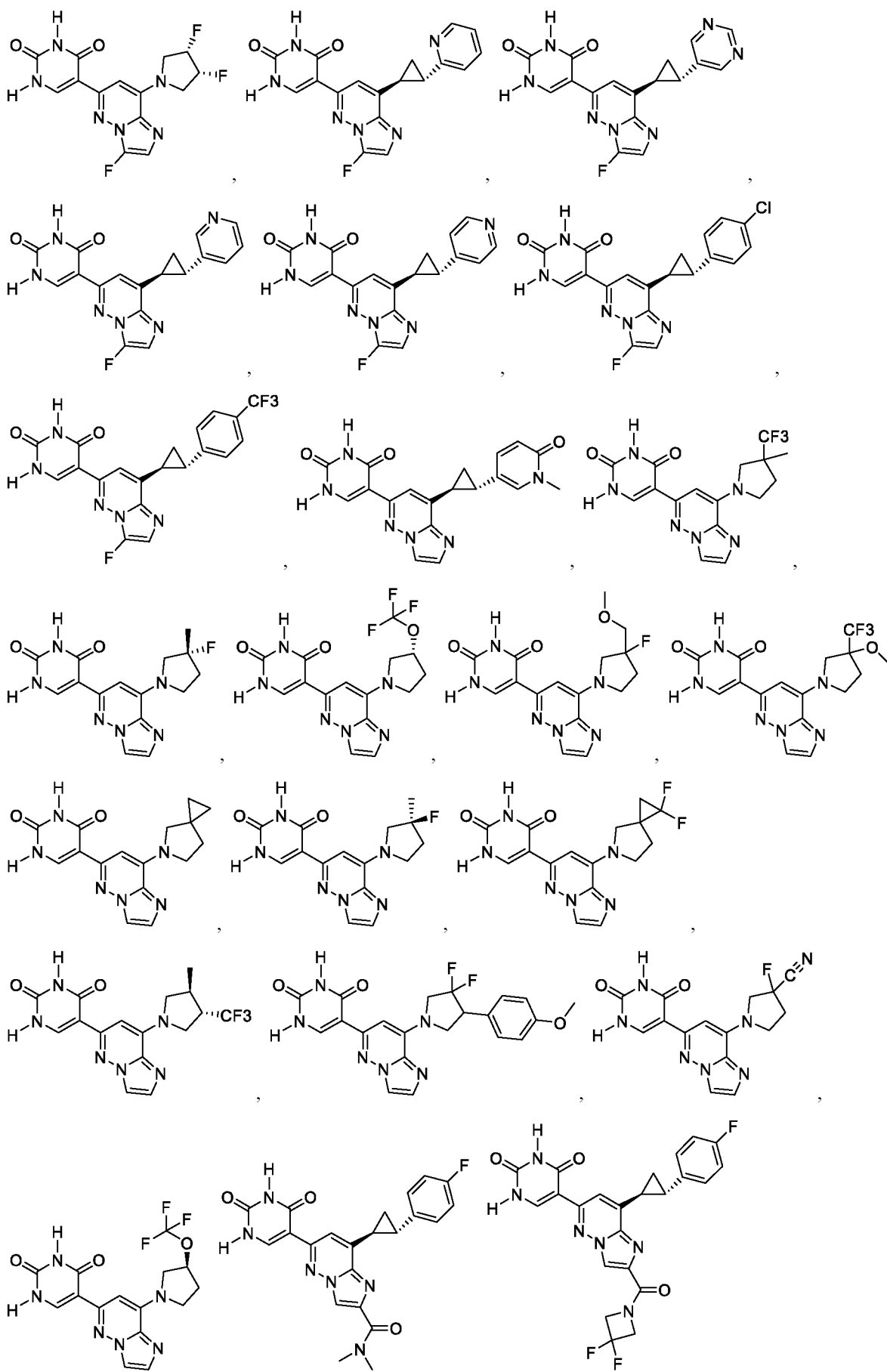
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0120] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) представляет собой соединение, имеющее структуру:

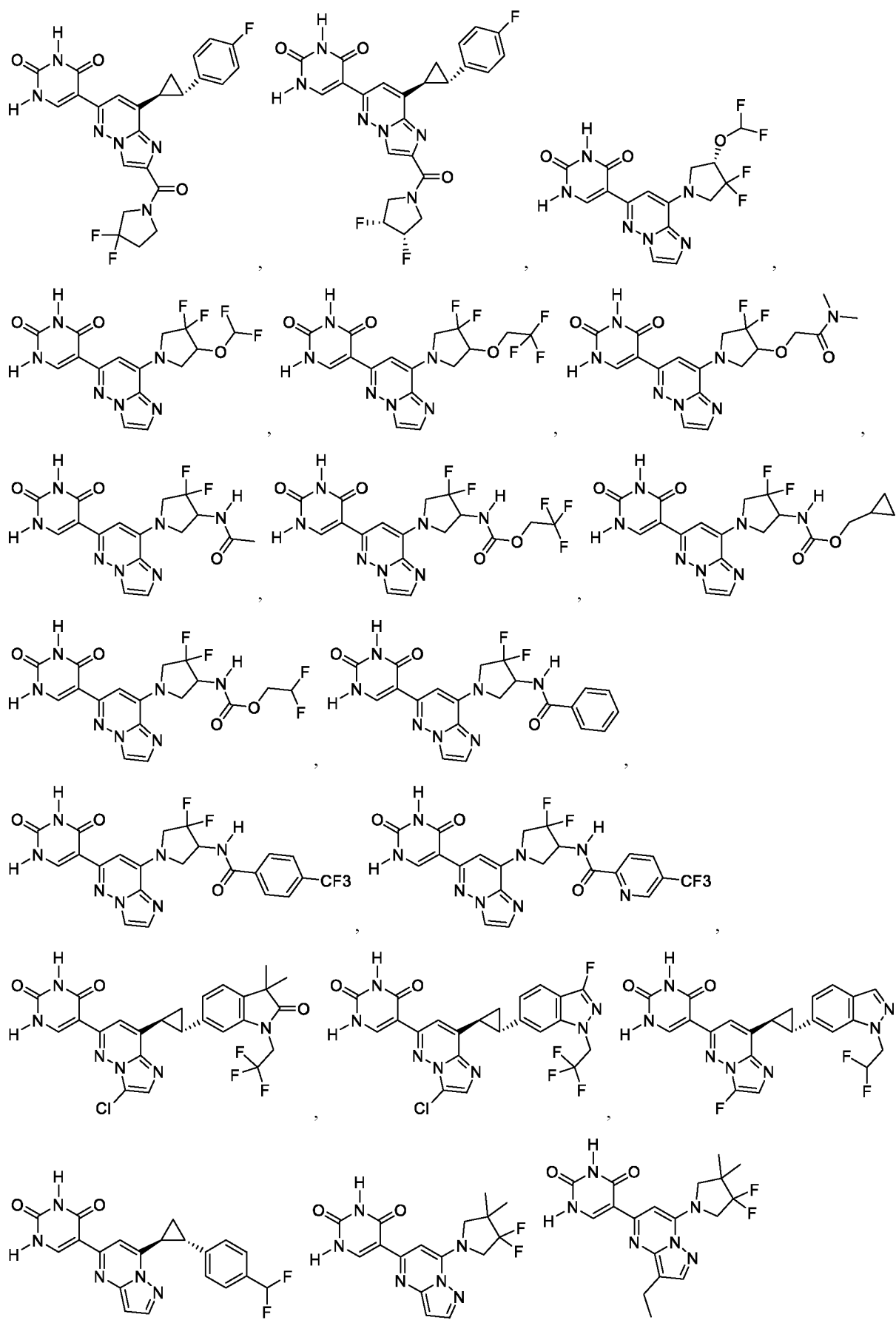


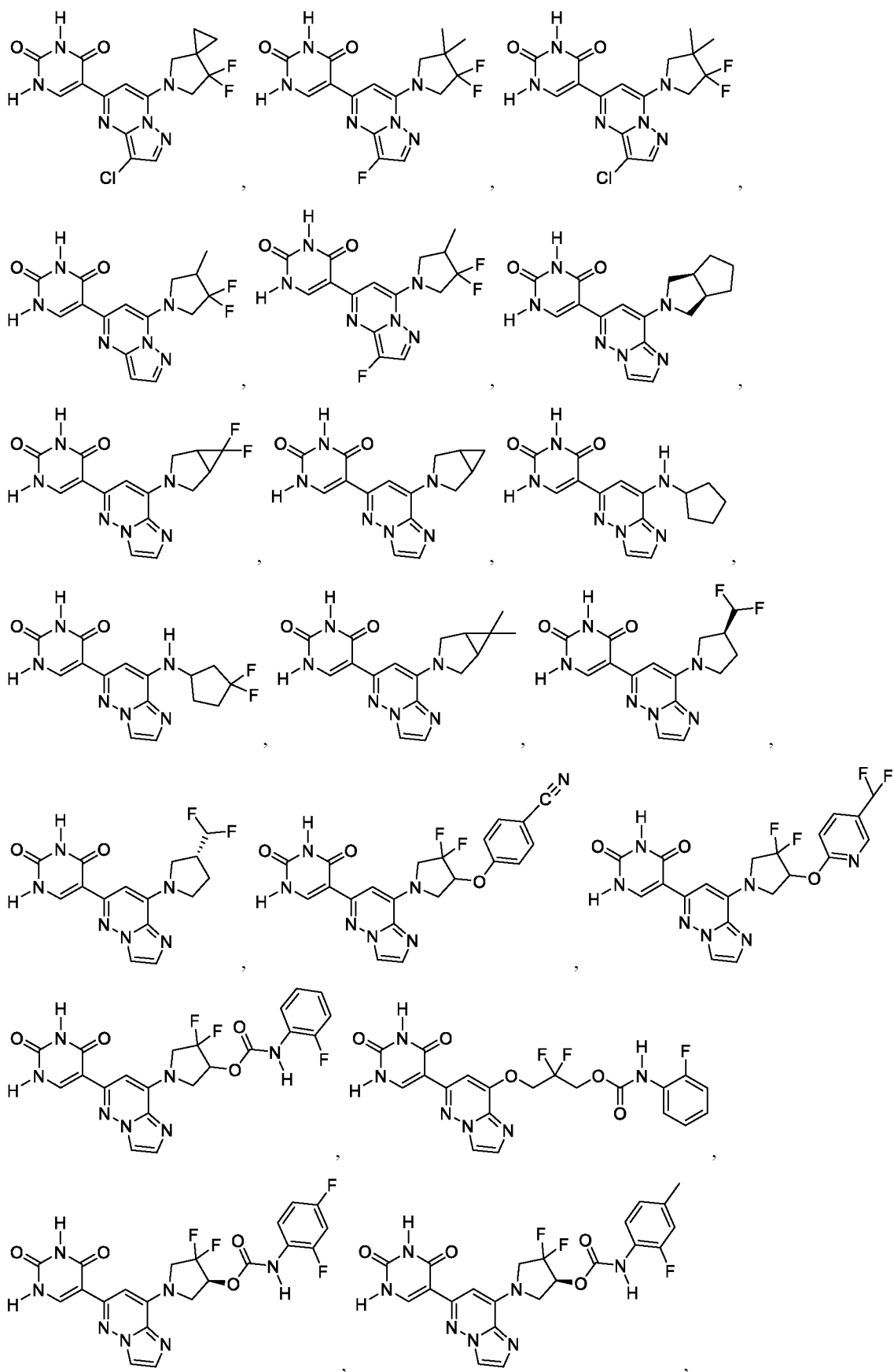


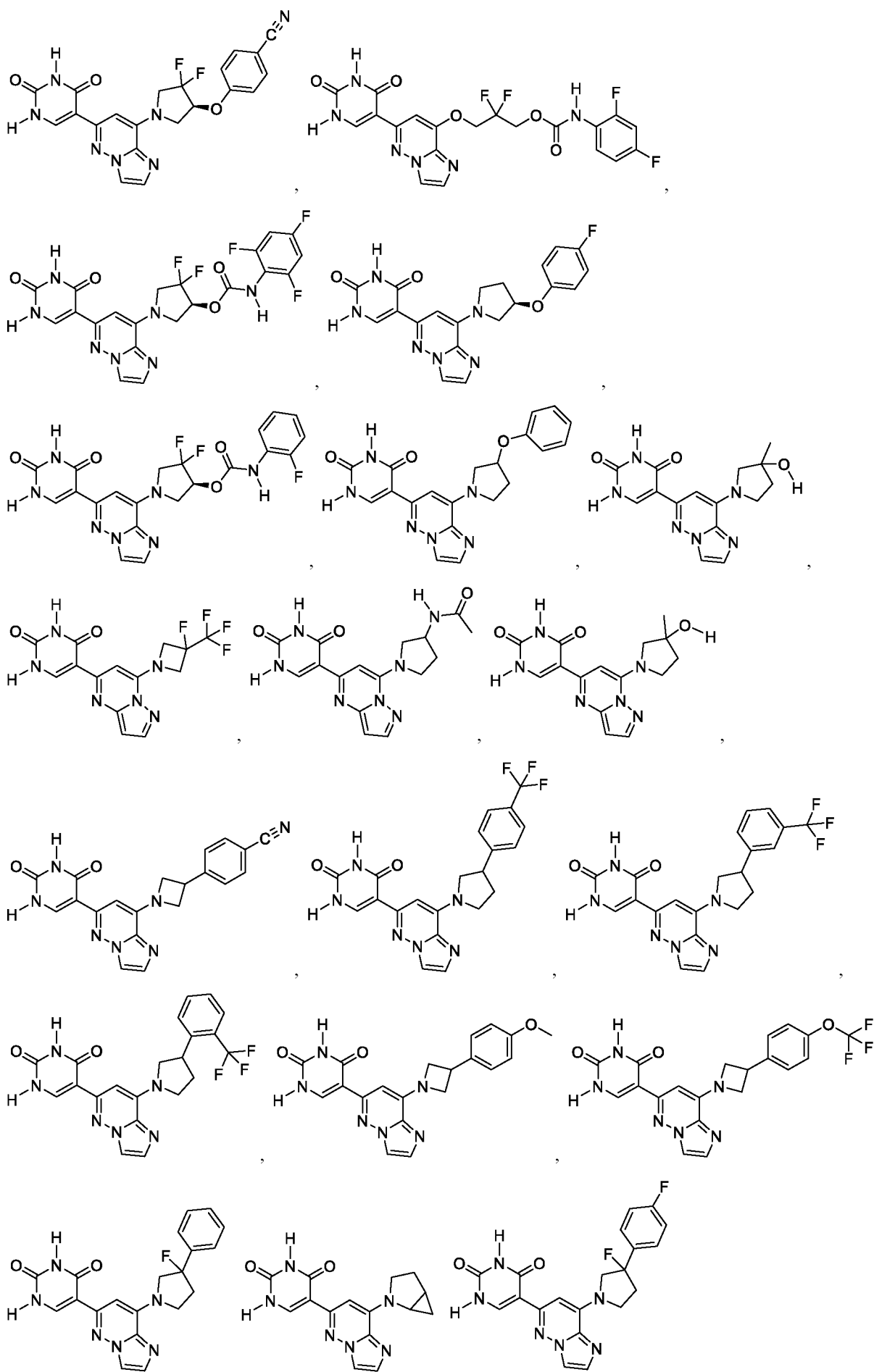




5

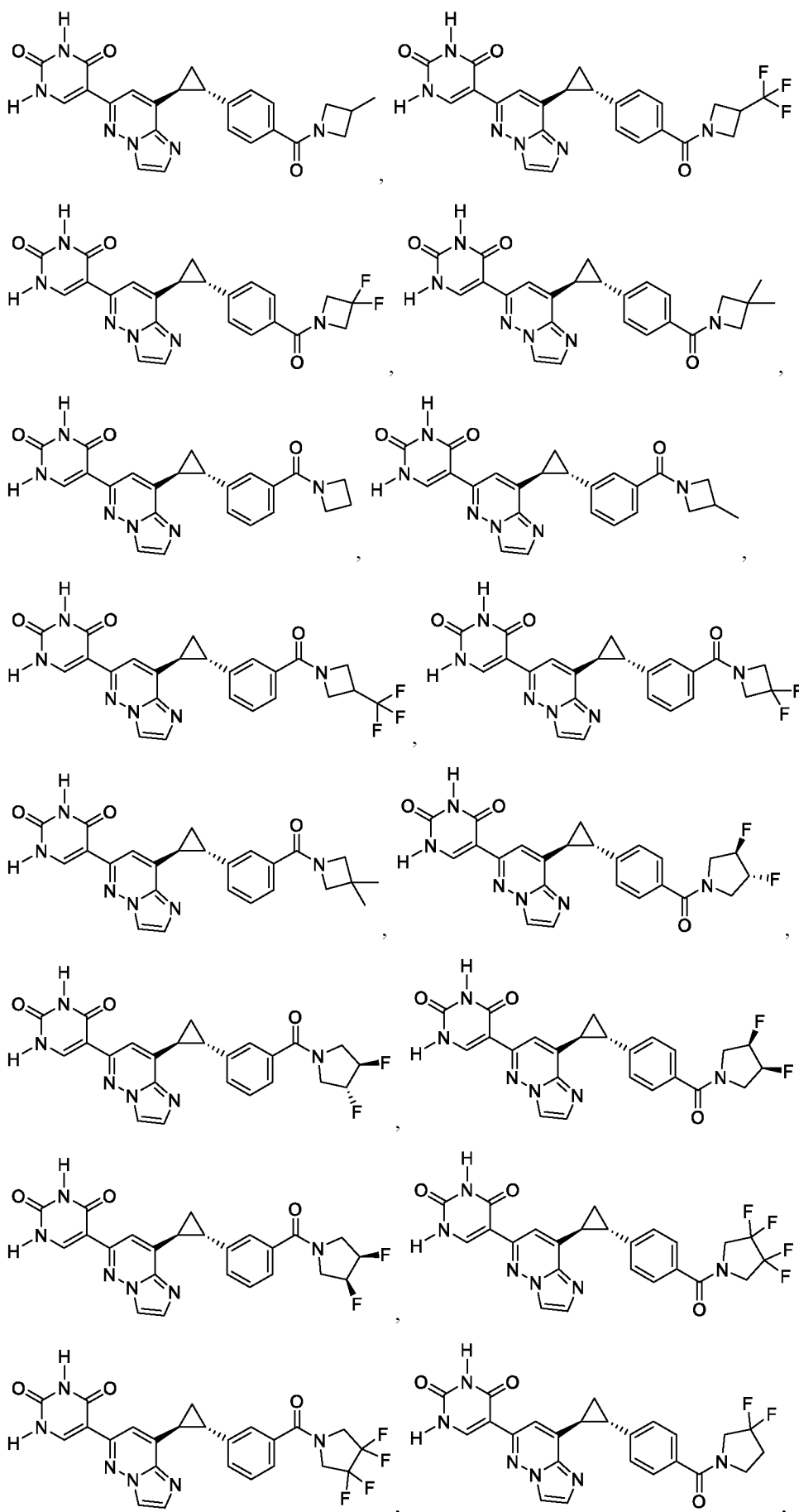


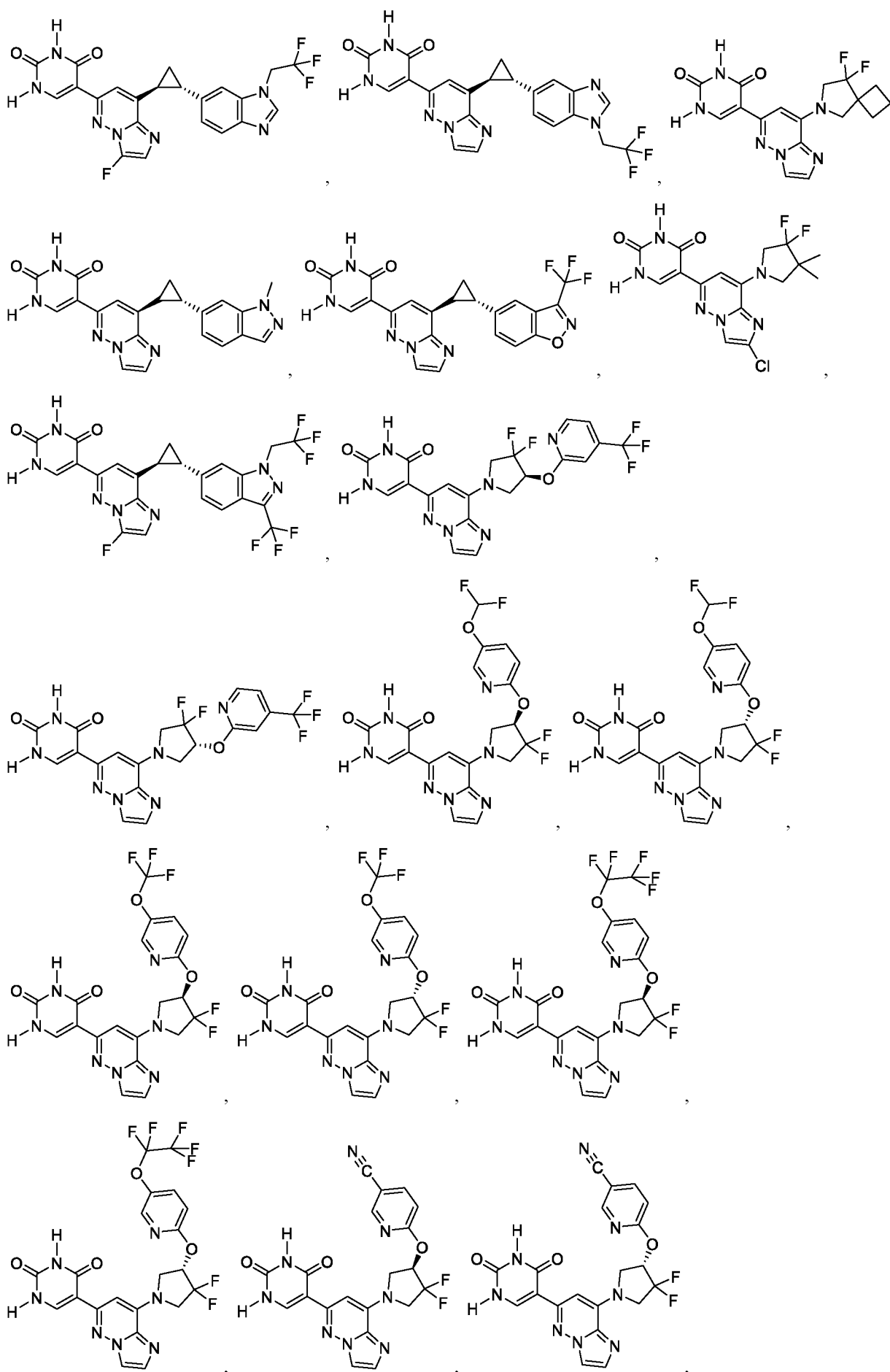


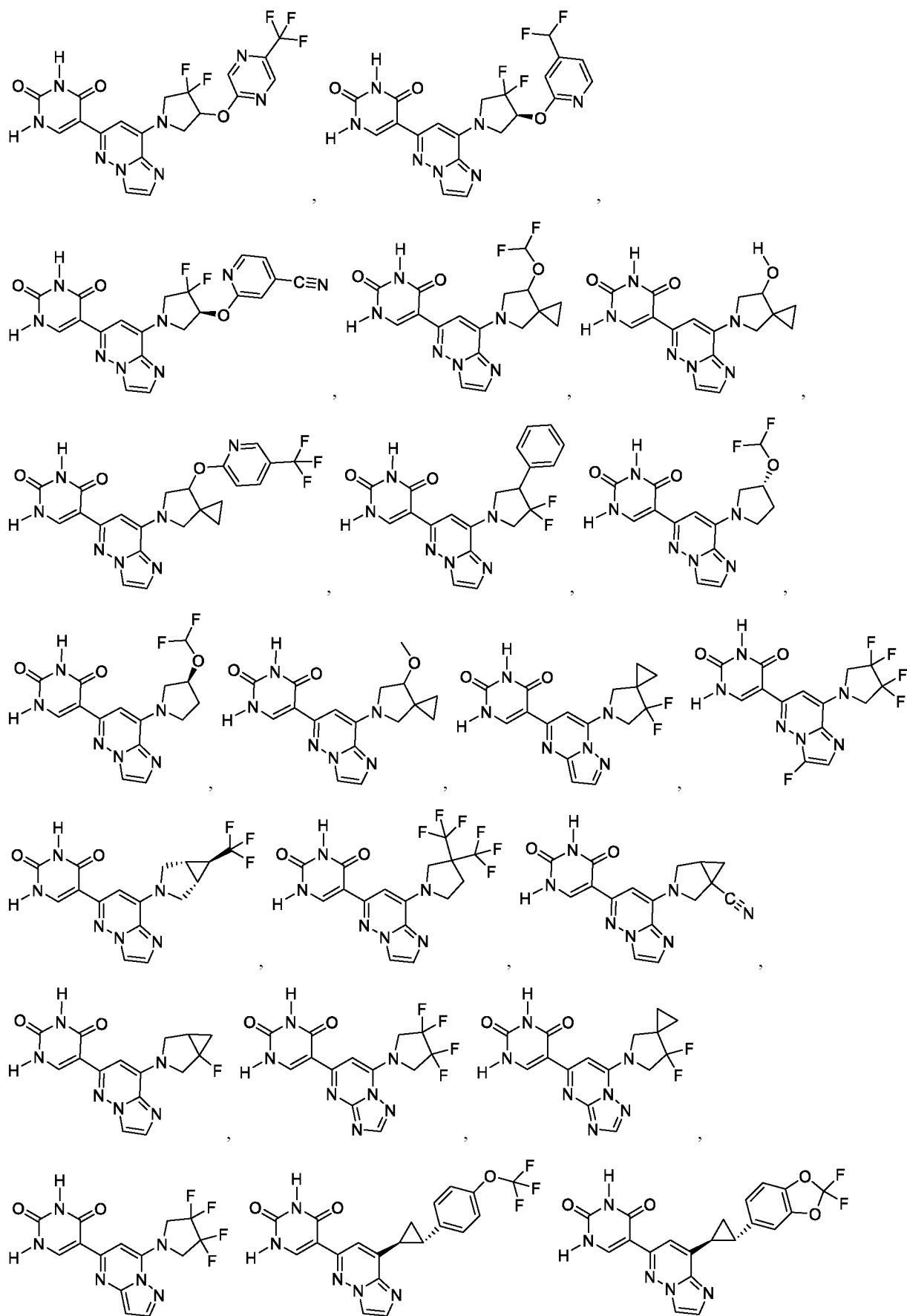


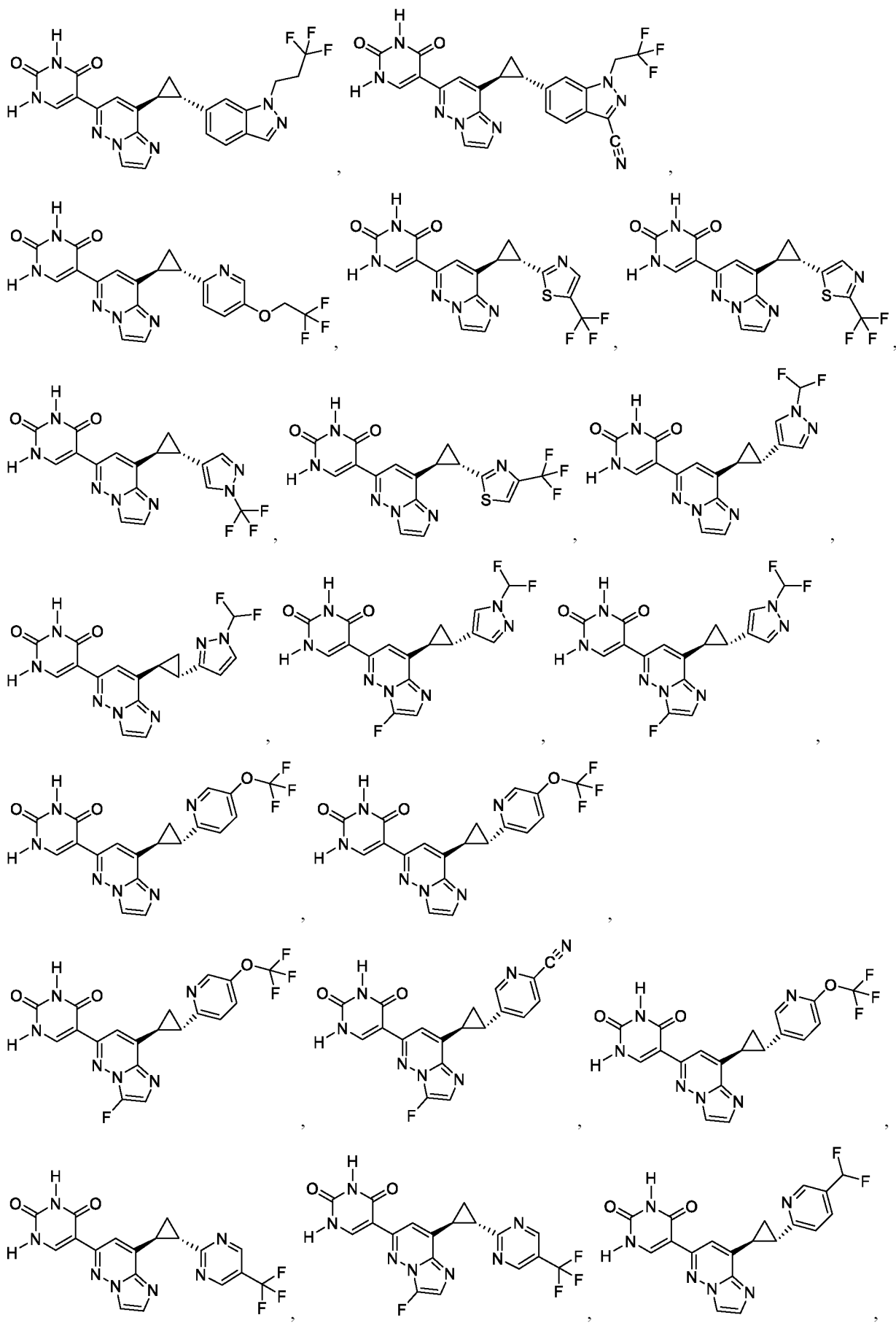
5



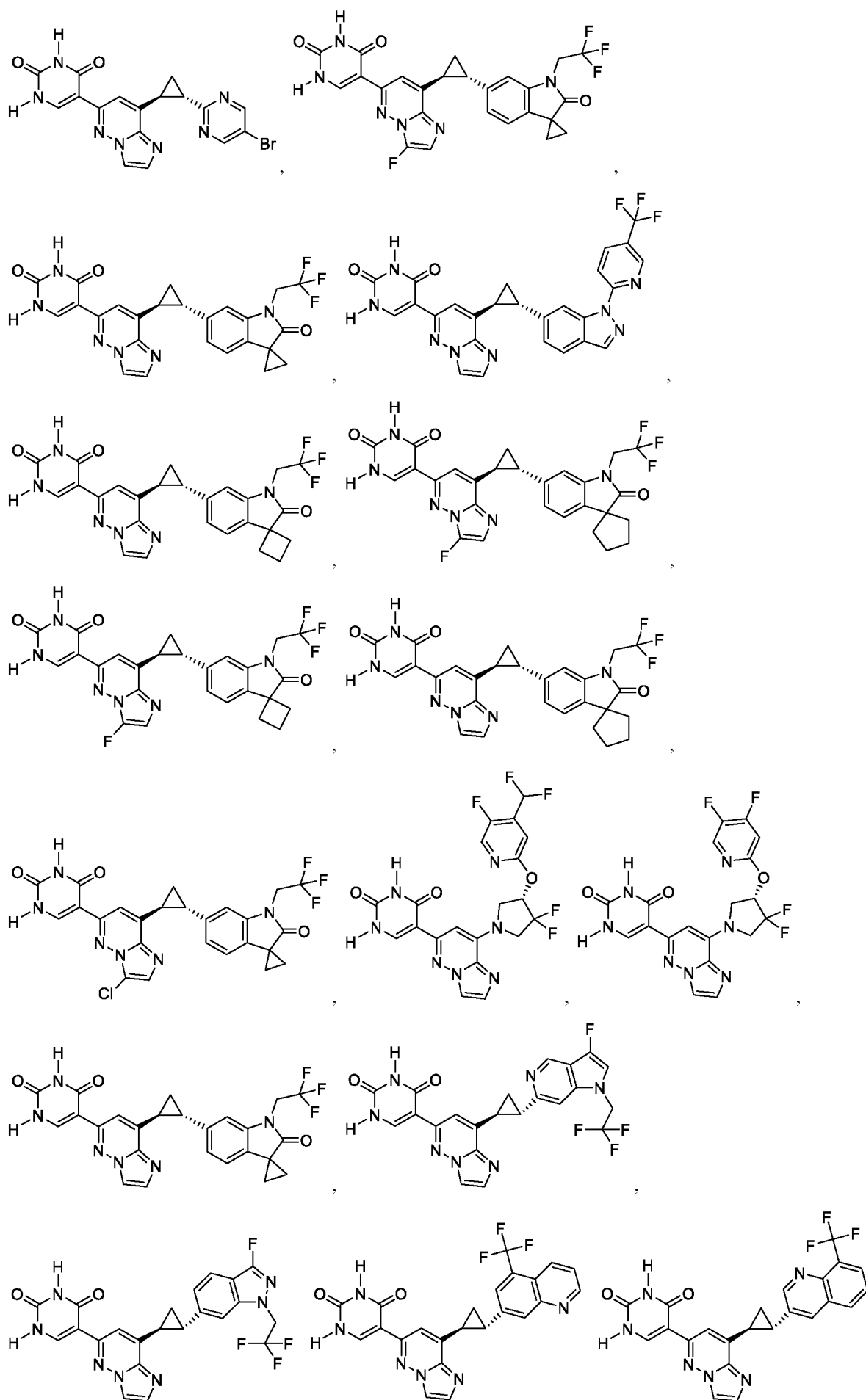


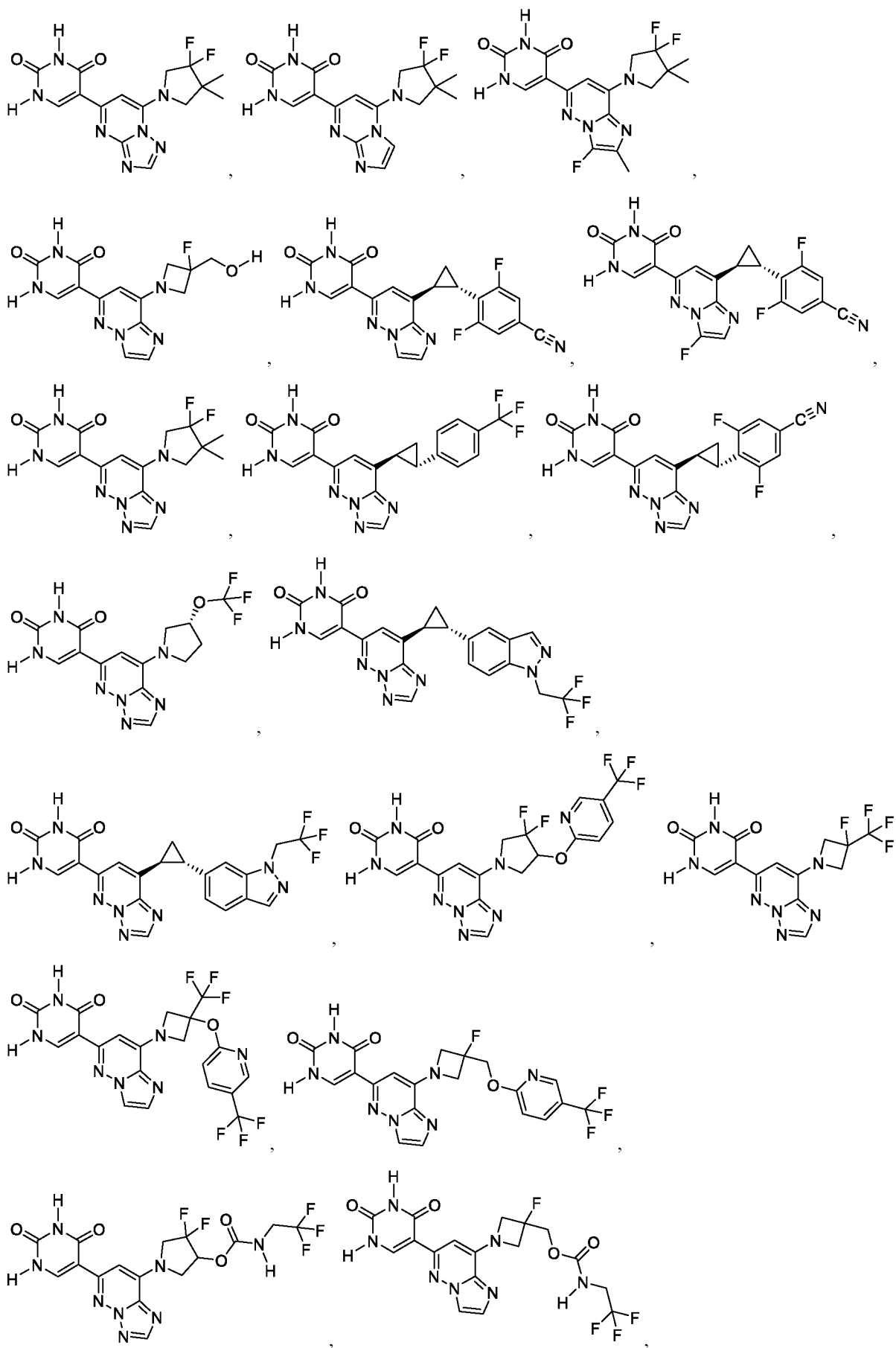


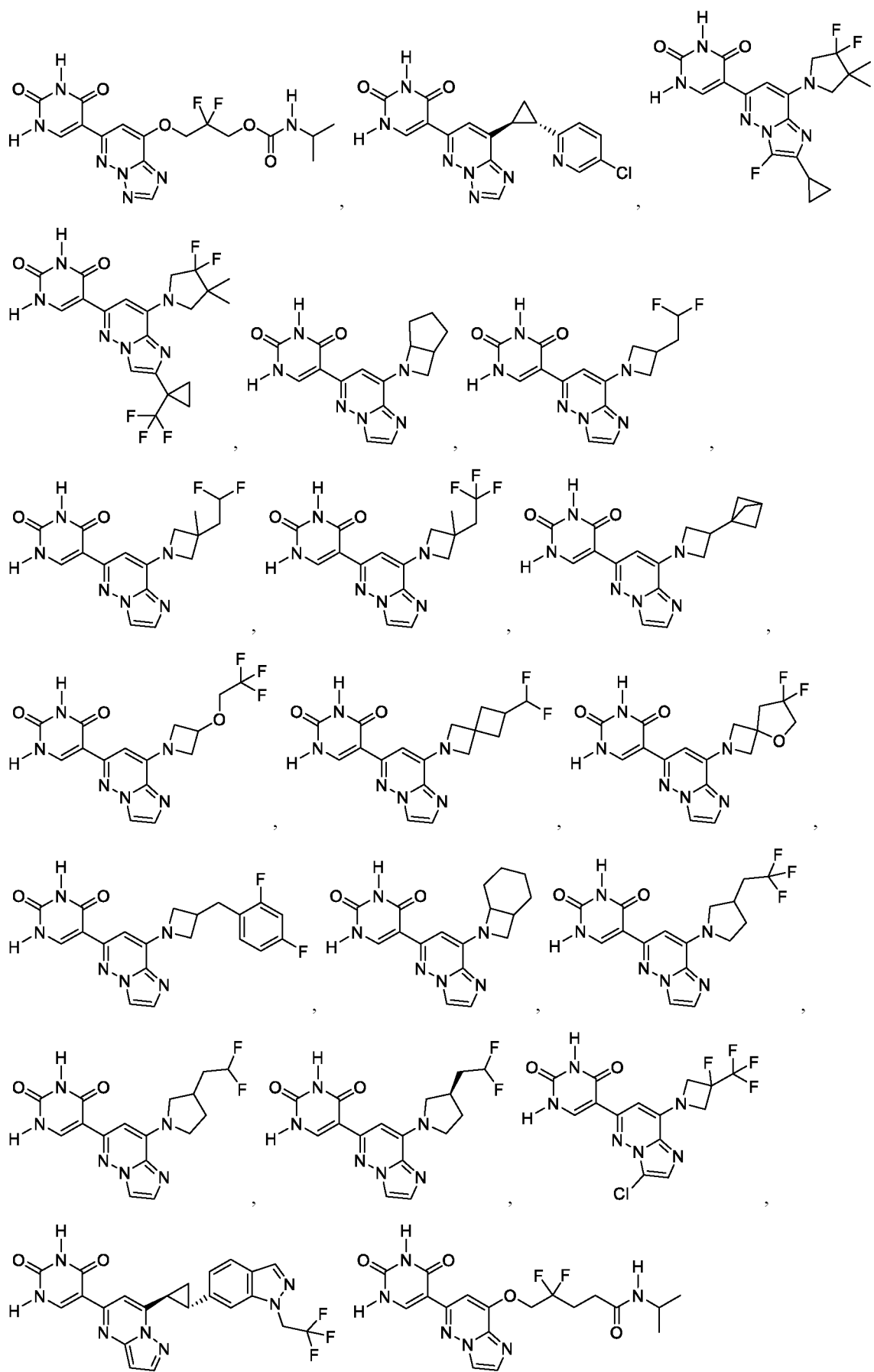


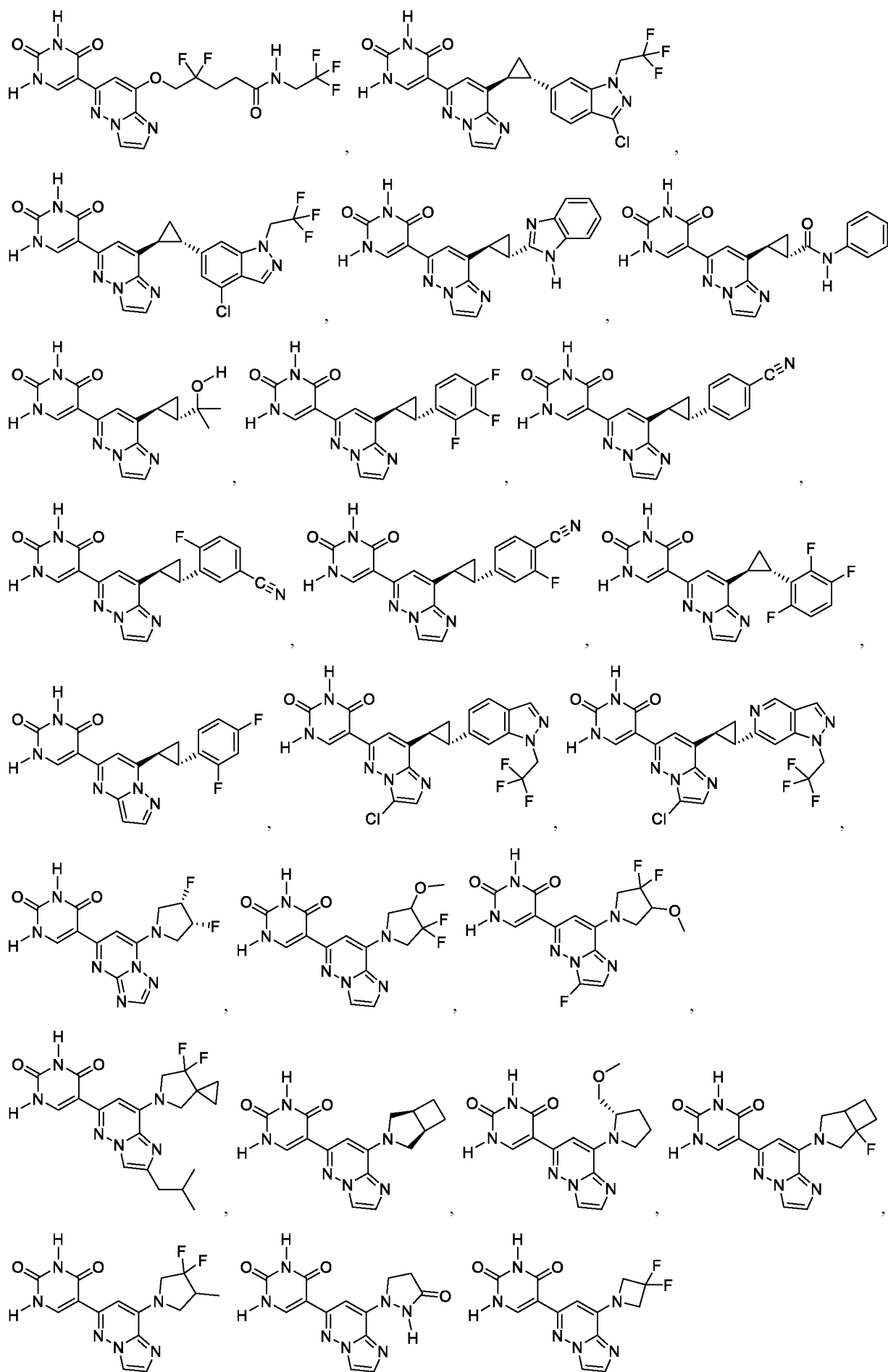


5

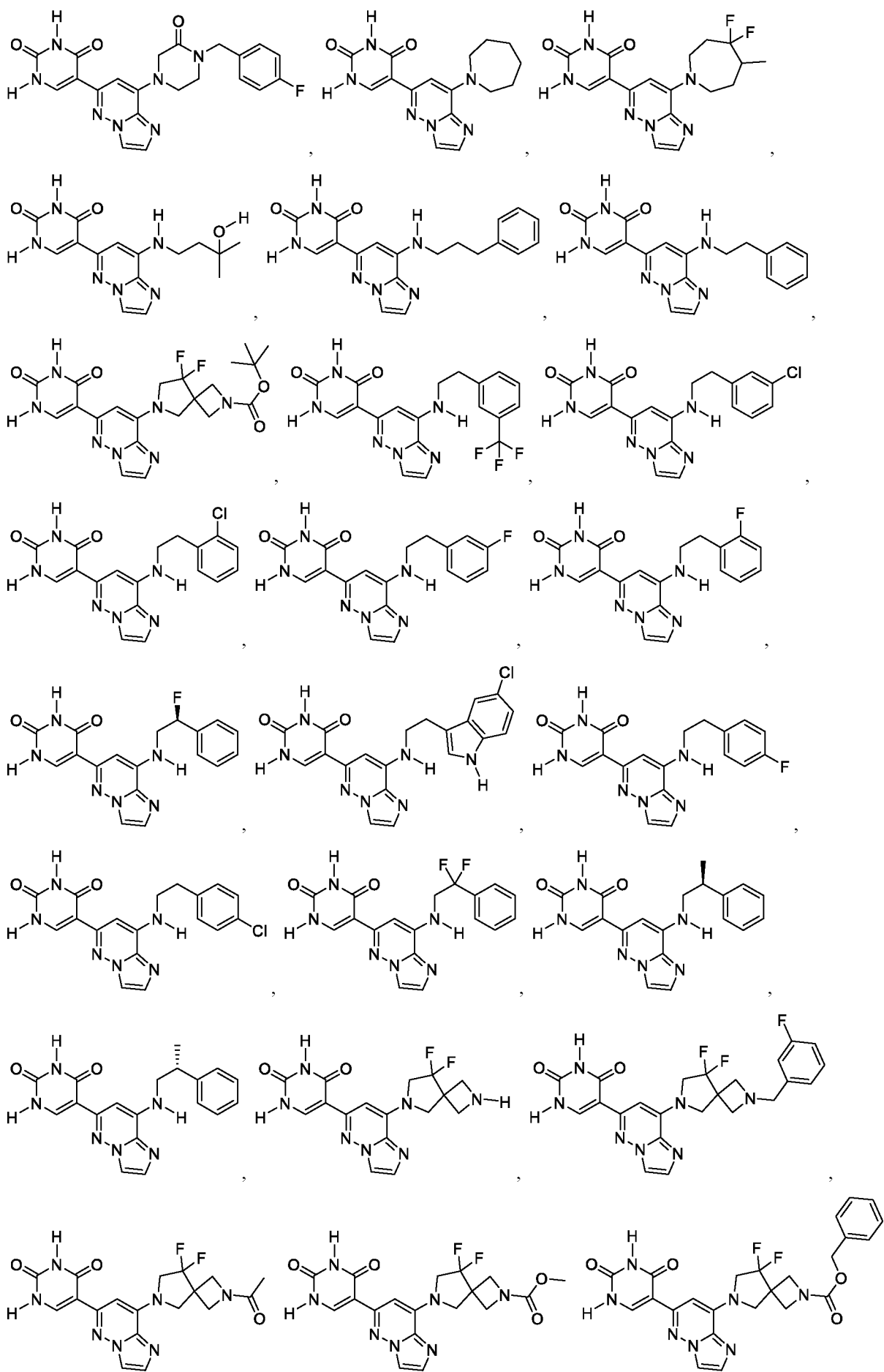


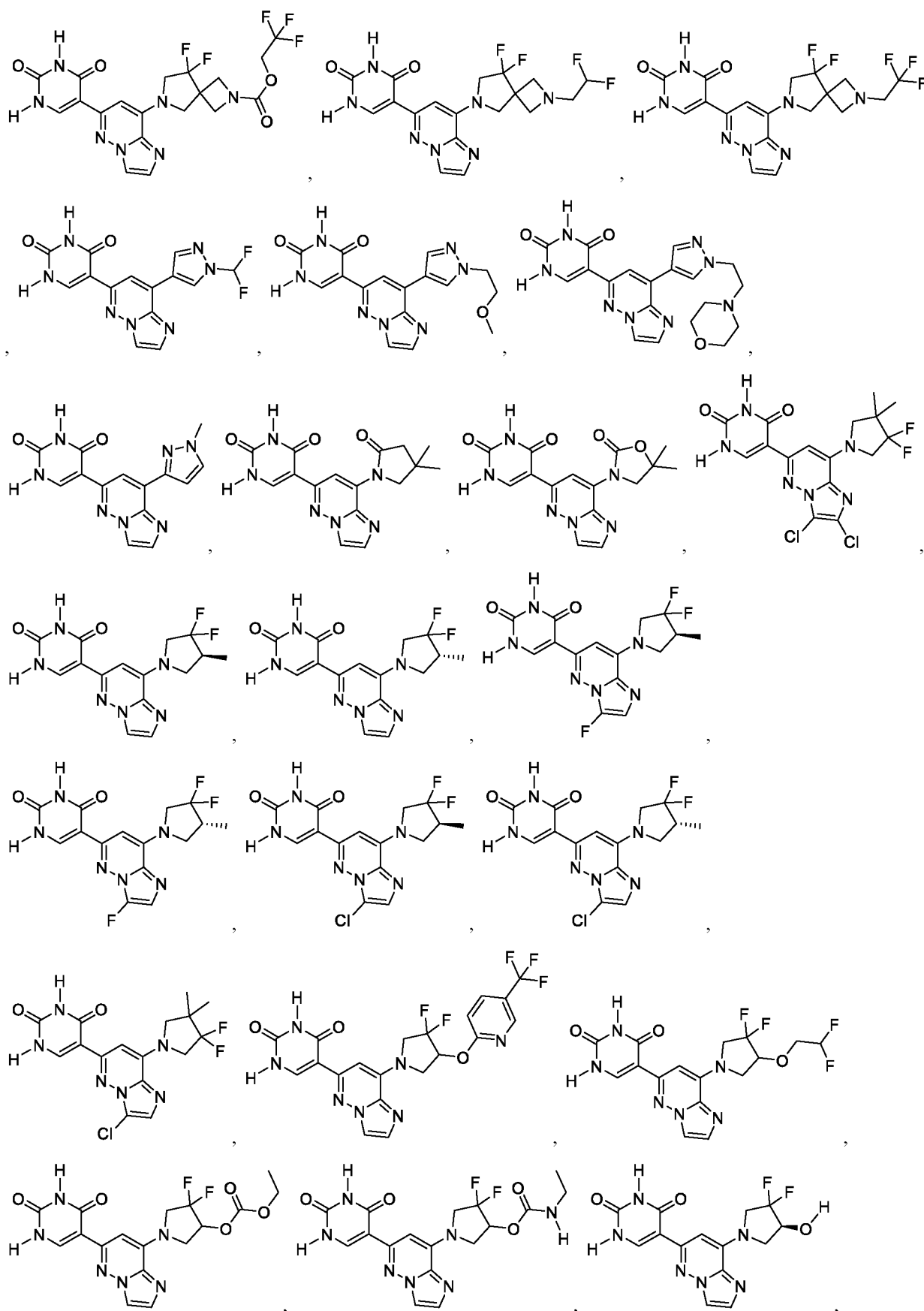




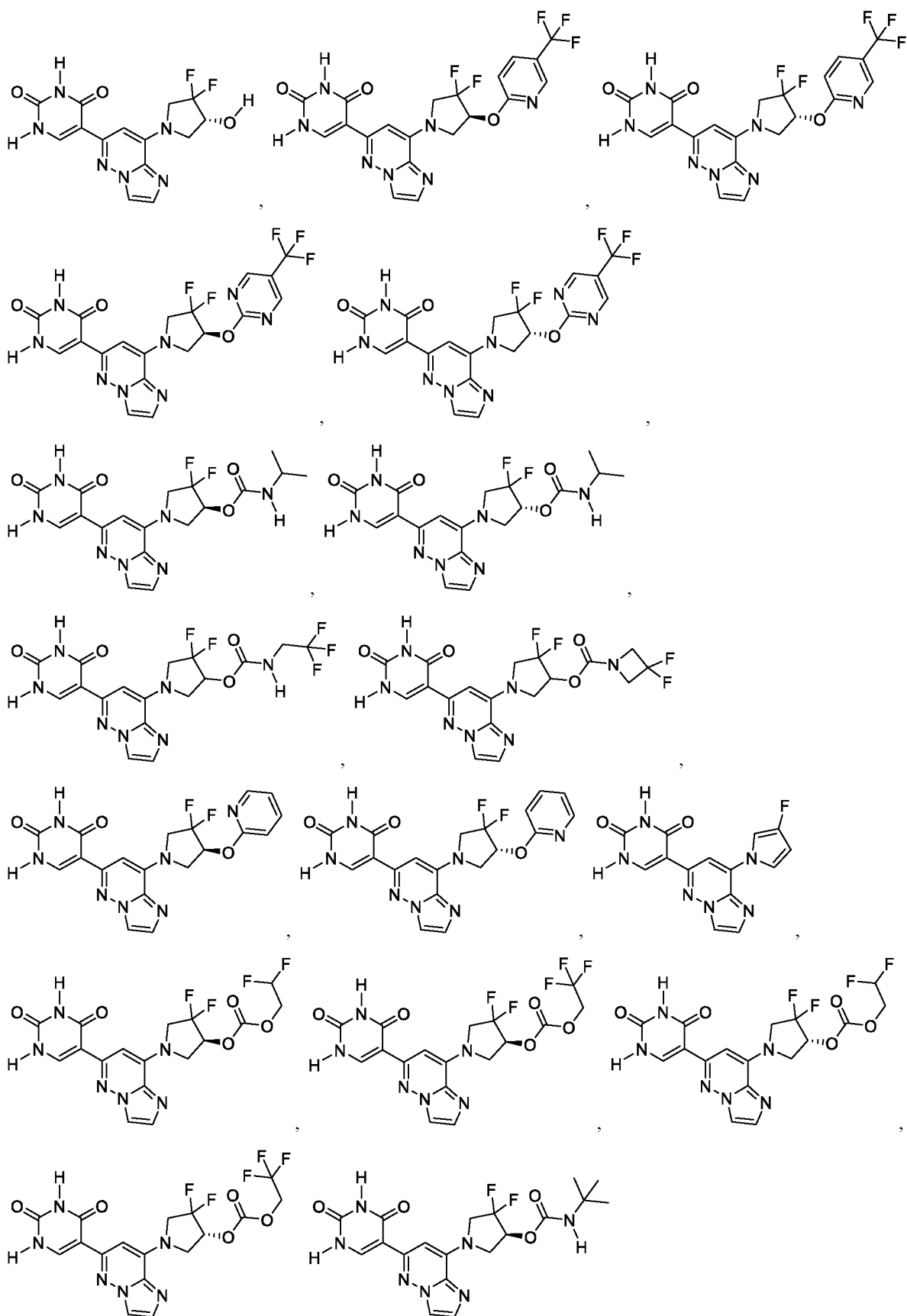


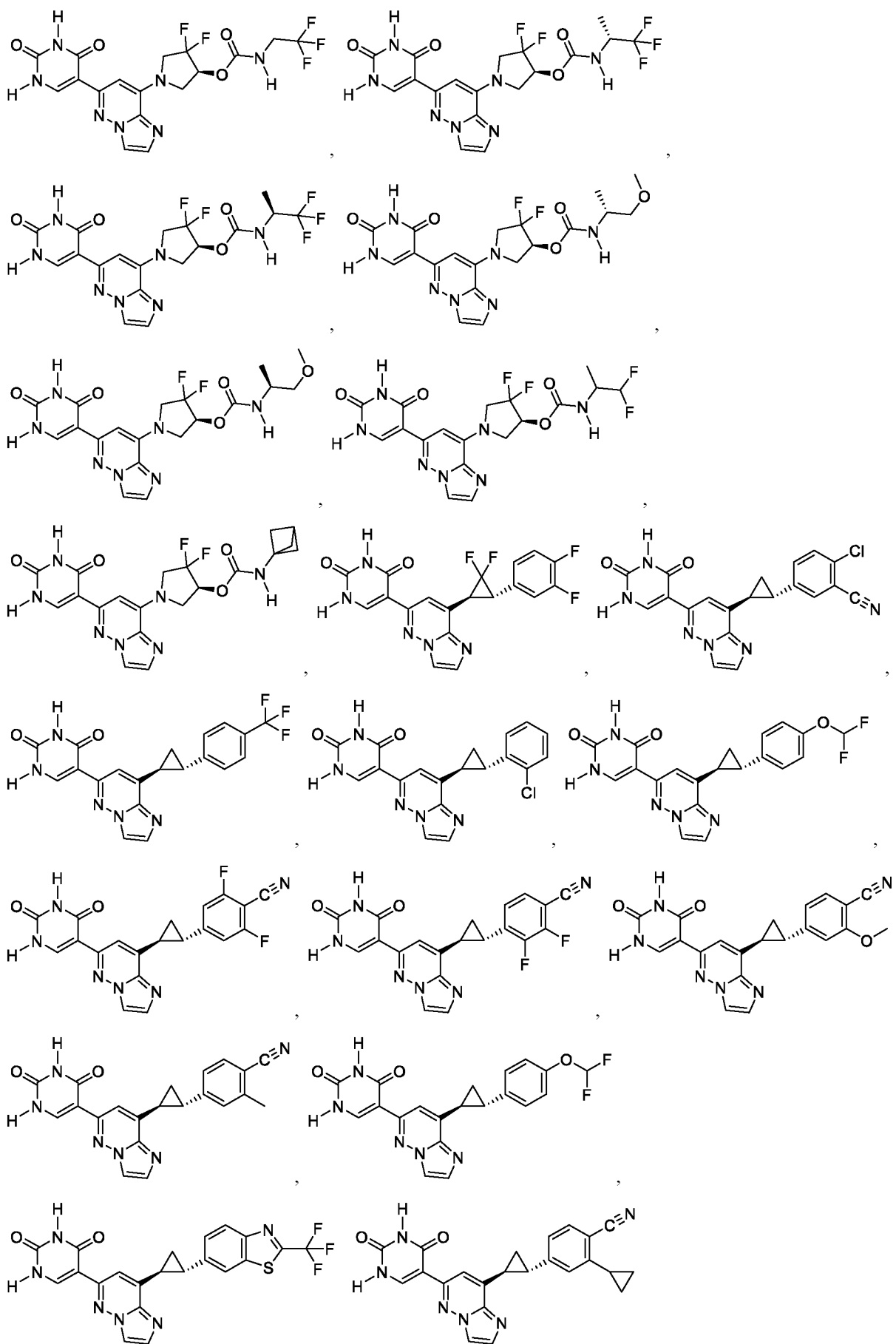
5

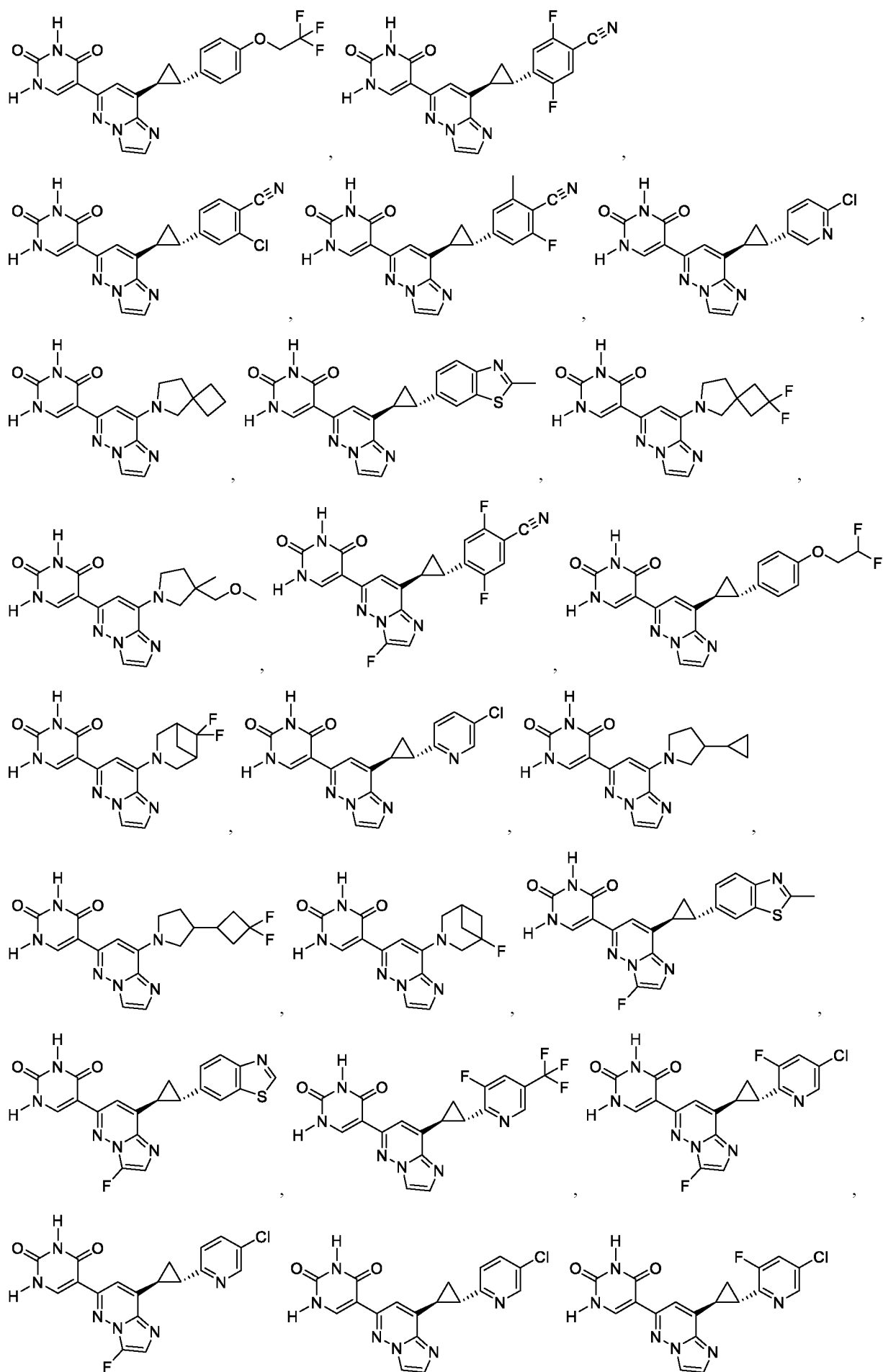




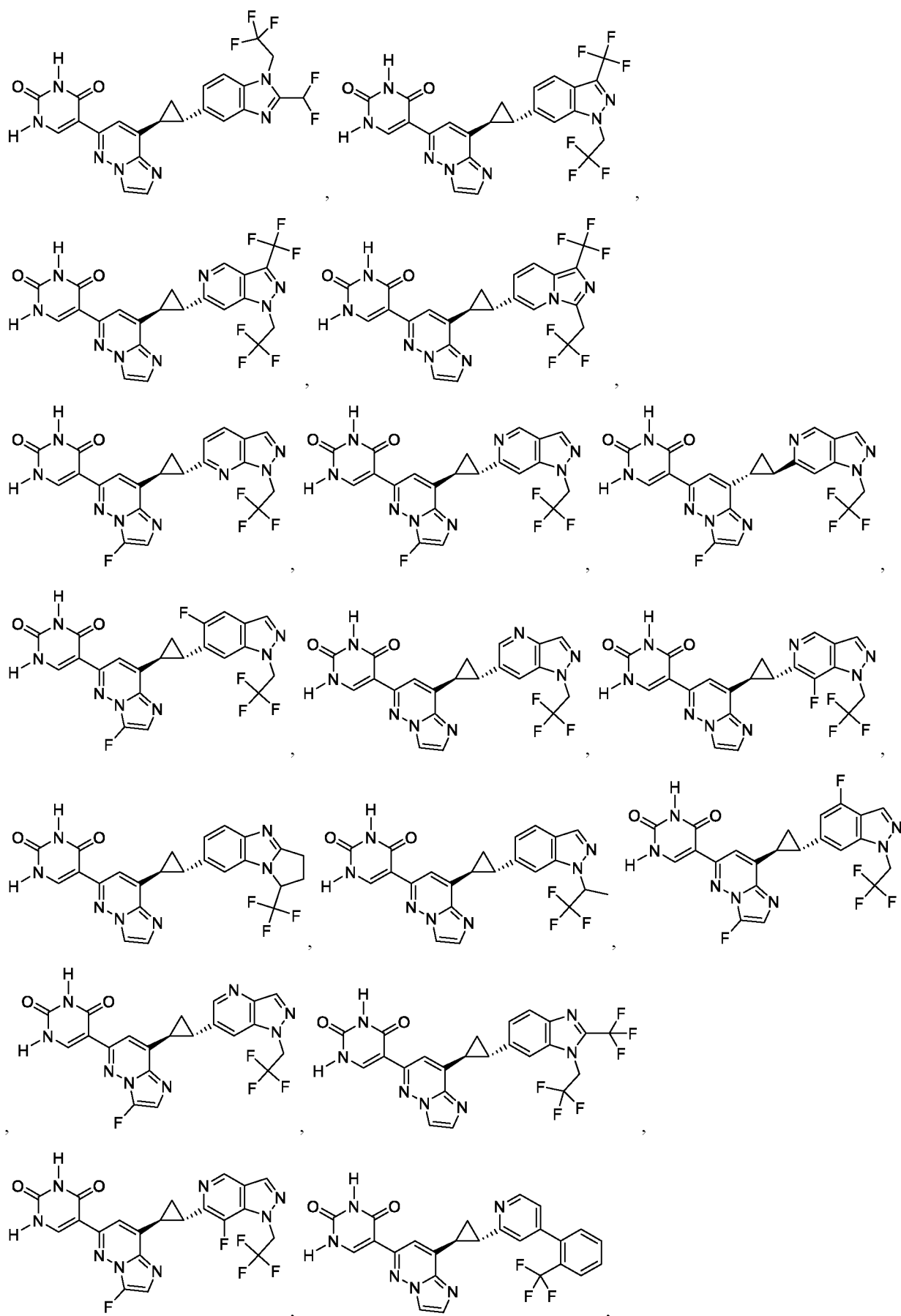
5

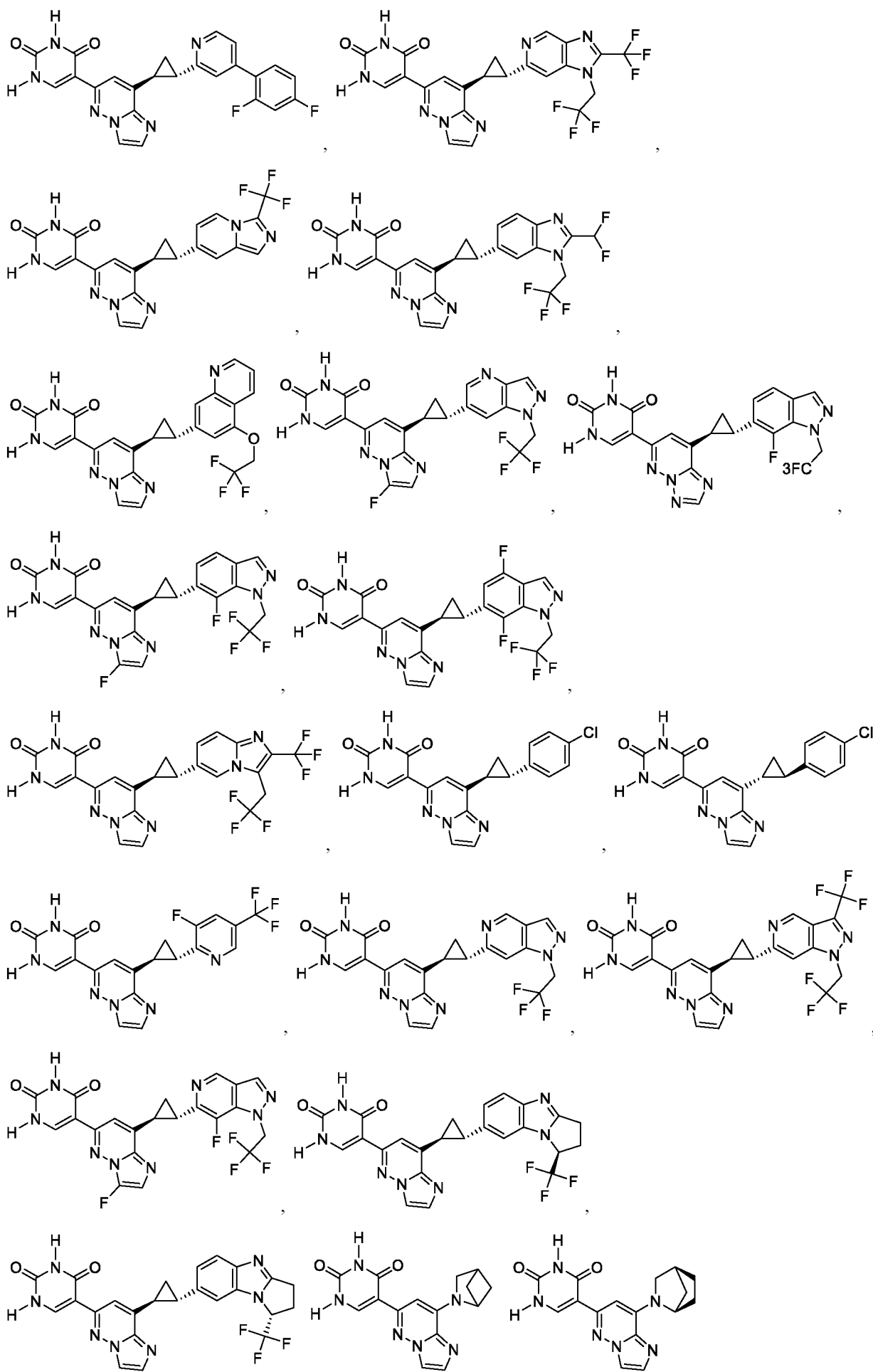


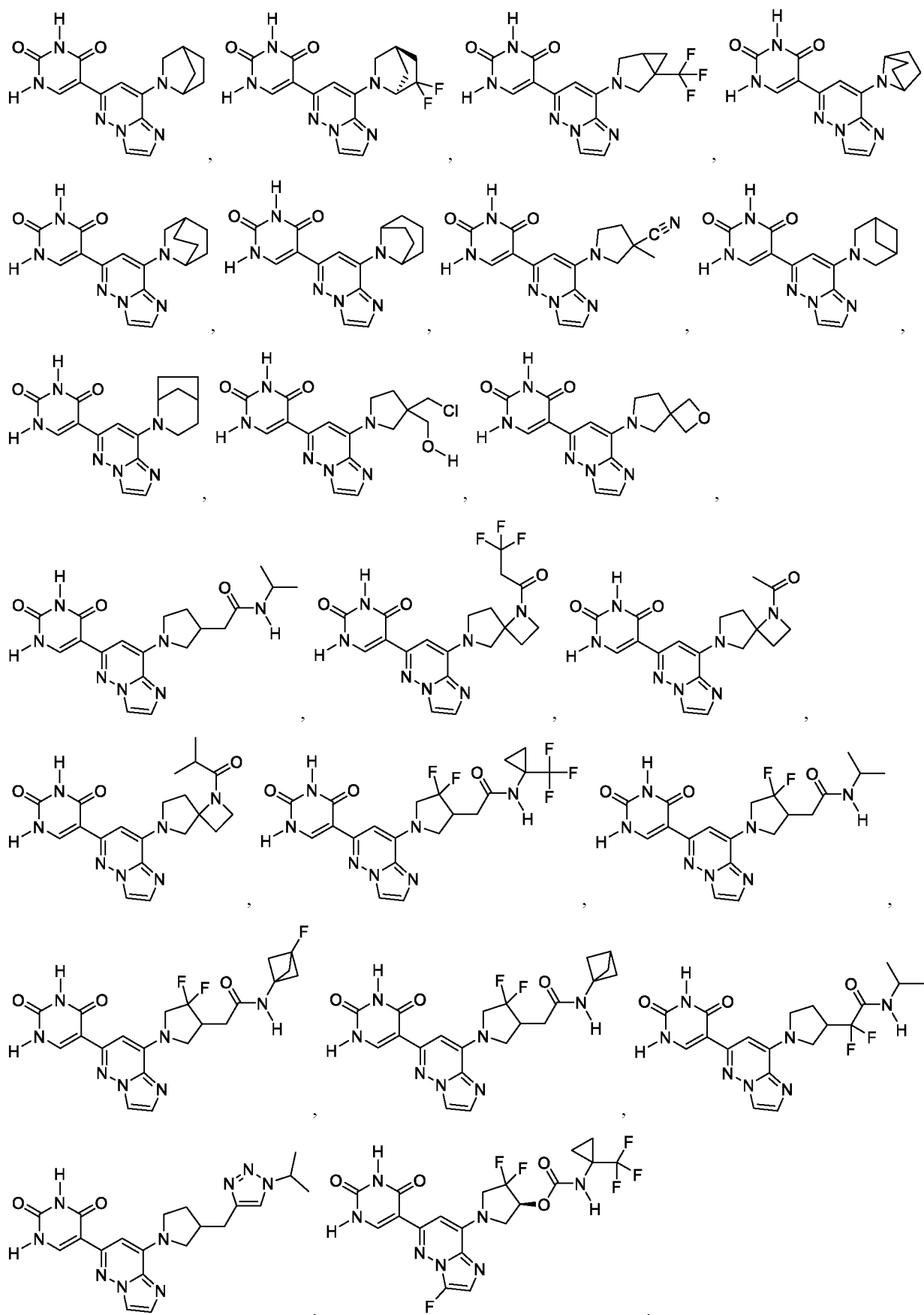




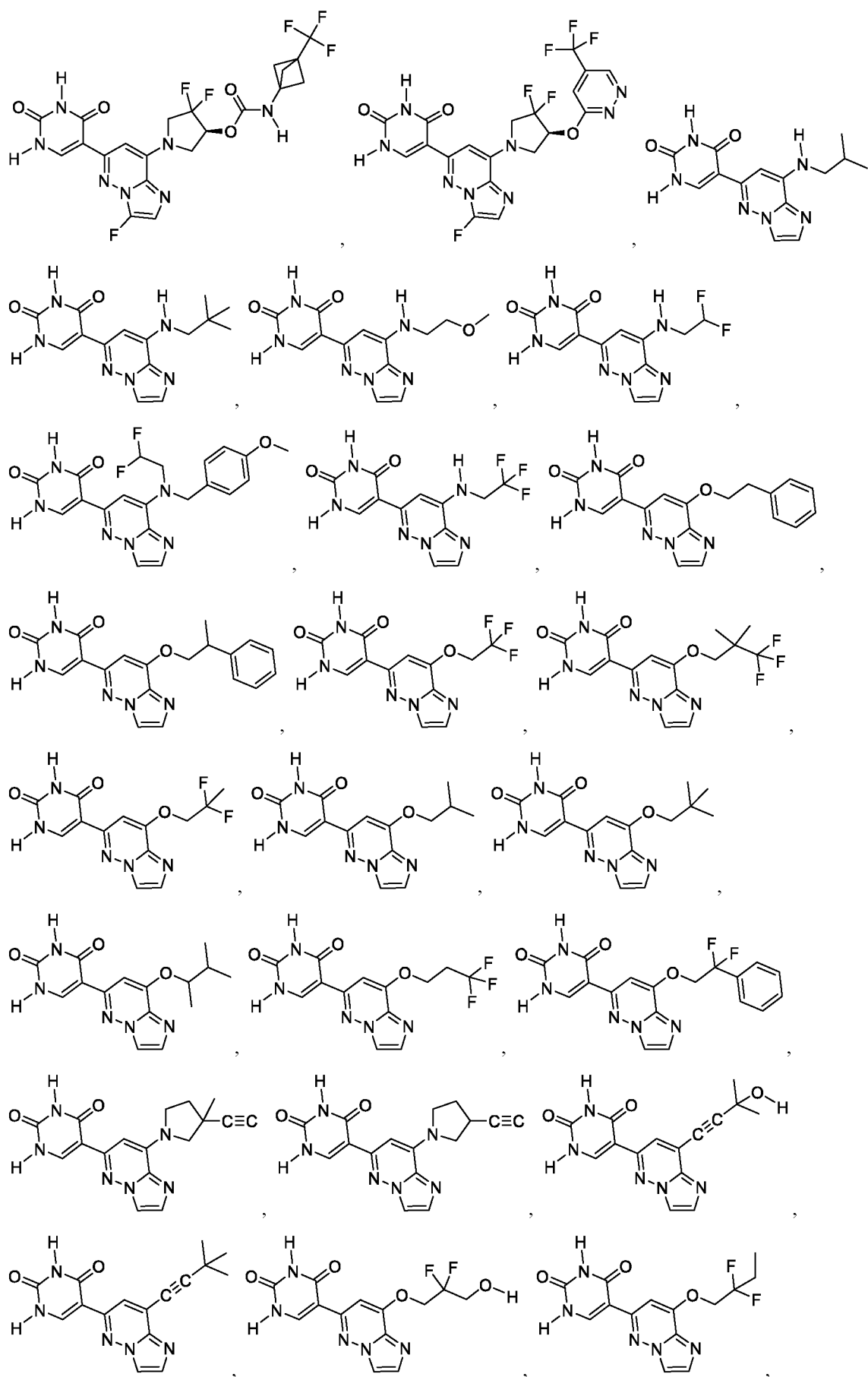
5

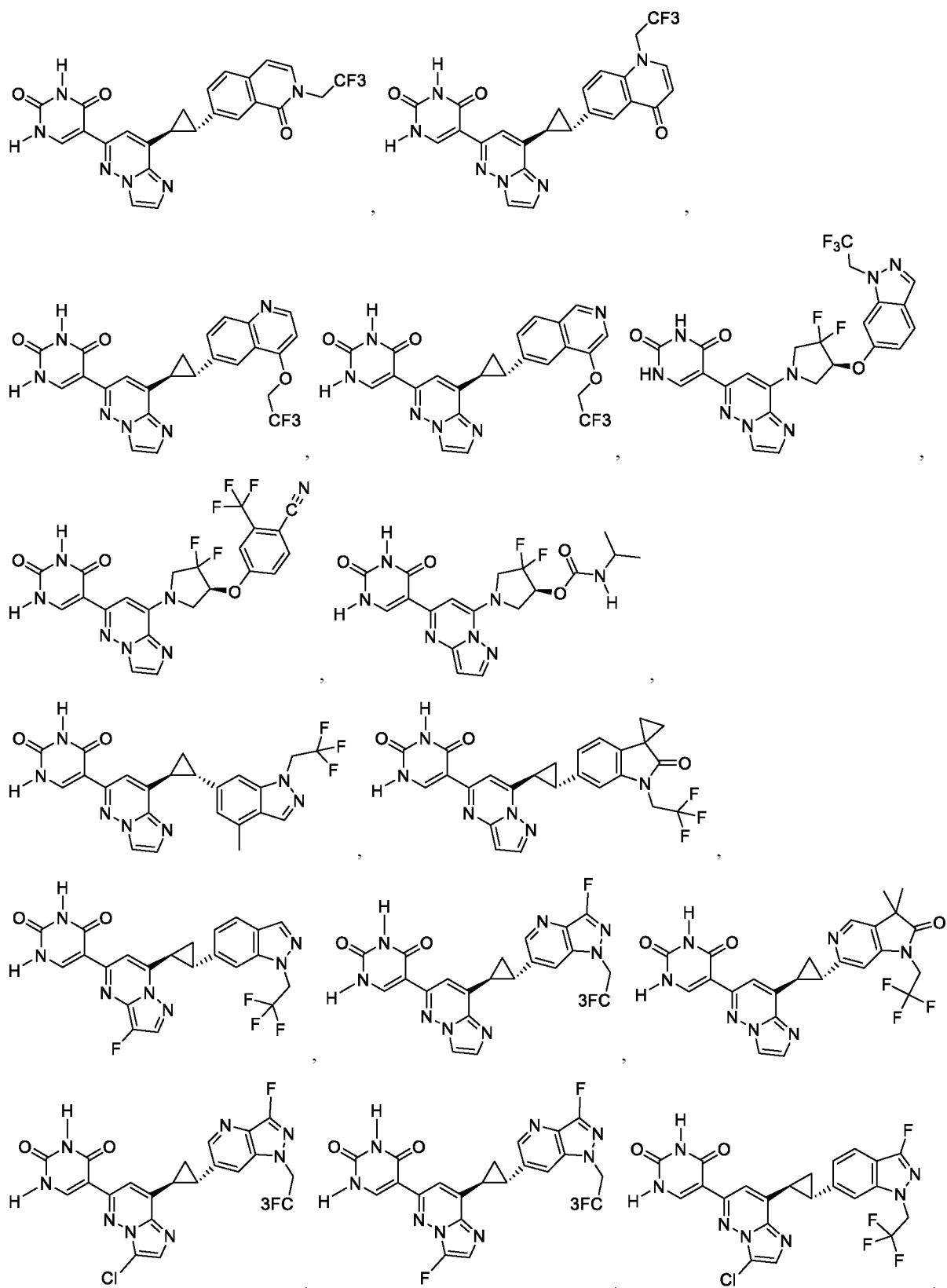




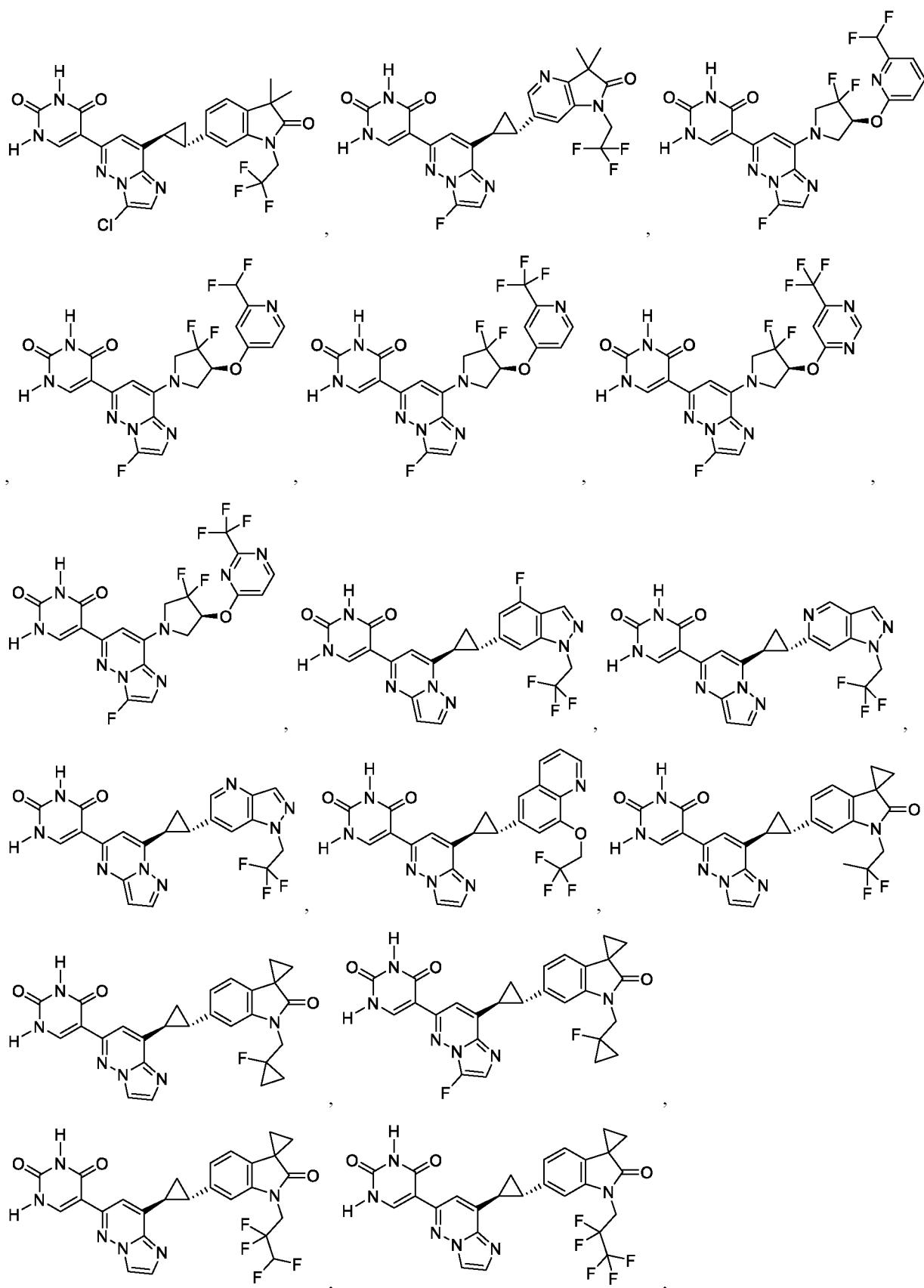


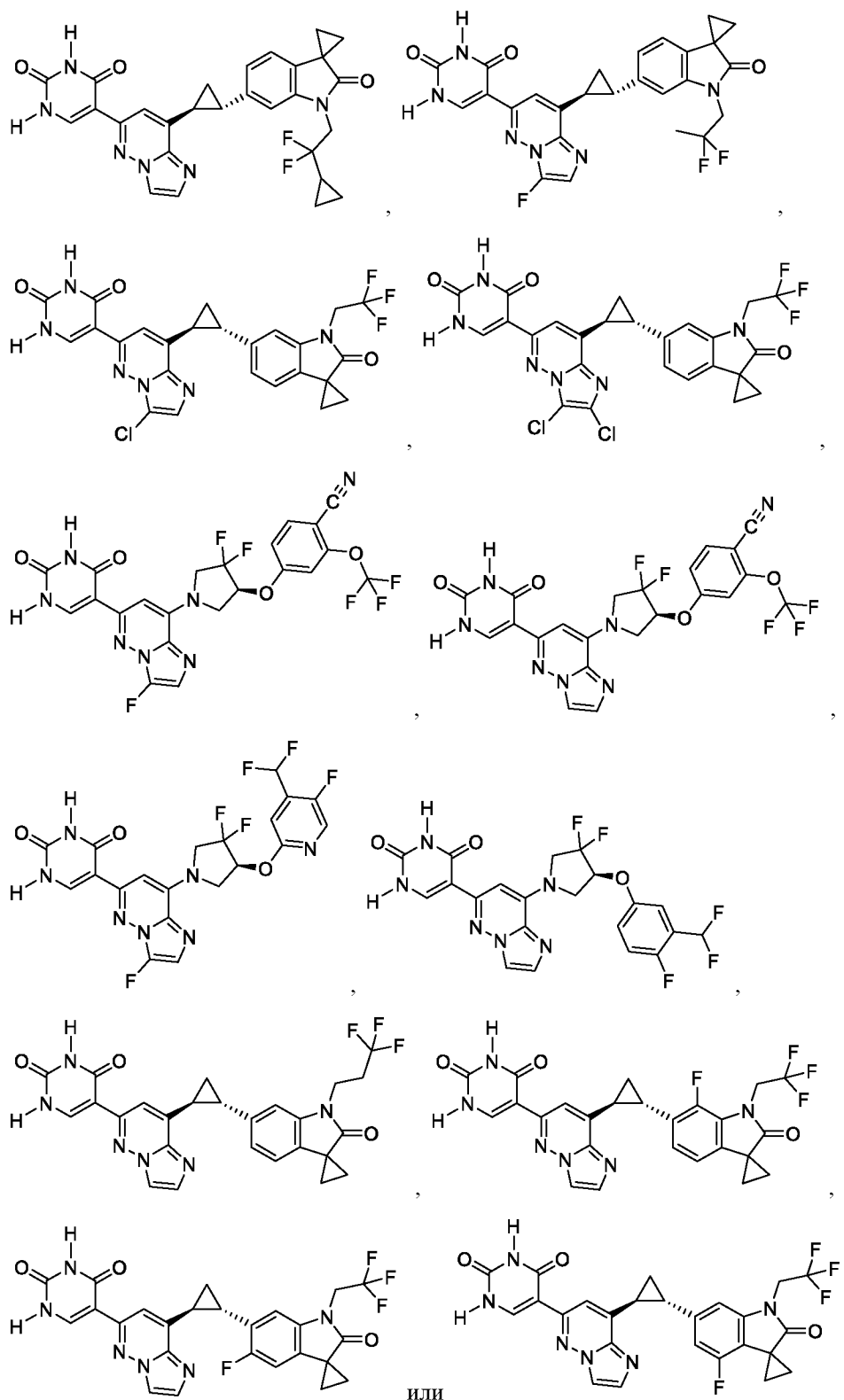
5





5





или его фармацевтически приемлемую соль.

[0121] Также в объем данного документа входят *in vivo* продукты метаболизма соединений, описанных в данном документе, в той мере, в какой такие продукты являются новыми и неочевидными по сравнению с известным уровнем техники. Такие продукты могут образовываться, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т. п. вводимого соединения, прежде всего вследствие ферментативных процессов. Соответственно, включены новые и неочевидные соединения,

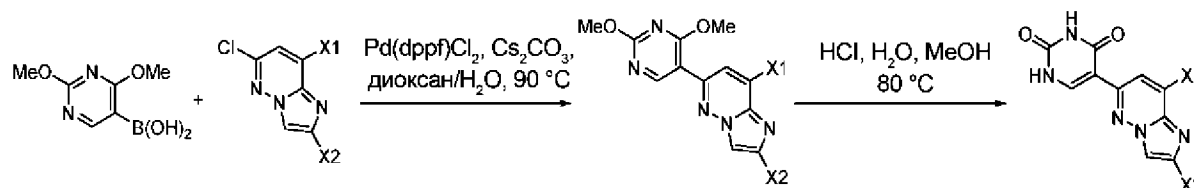
полученные способом, включающим контакт соединения с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения продукта его метаболизма. Такие продукты, как правило, идентифицируют путем приготовления радиоактивно меченного (например, ^{14}C или ^3H) соединения, введения его парентерально в выявляемой дозе (например, более чем около 0,5 мг/кг) животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, ожидания в течение времени, достаточного для метаболизма (как правило, от около 30 секунд до 30 часов), и выделения продуктов его преобразования из мочи, крови или других биологических образцов. Эти продукты легко выделять, поскольку они являются мечеными (другие выделяют с помощью антител, способных связывать эпитопы, сохранившиеся в метаболите). Структуры метаболитов определяют традиционным образом, например, с помощью анализа МС или ЯМР.

В общем случае анализ метаболитов осуществляют тем же образом, что и традиционные исследования метаболизма лекарственных средств, хорошо известные специалистам в данной области техники.

III. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

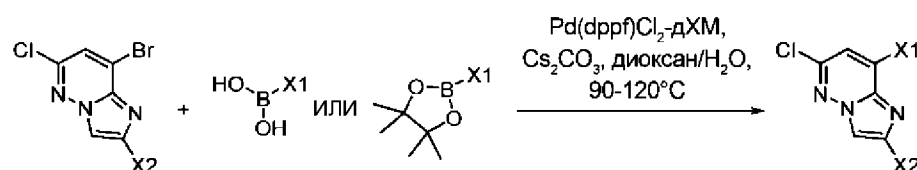
[0122] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами. Например, схемы 1-4 показывают иллюстративные схемы синтеза соединений по настоящему изобретению.

Схема 1



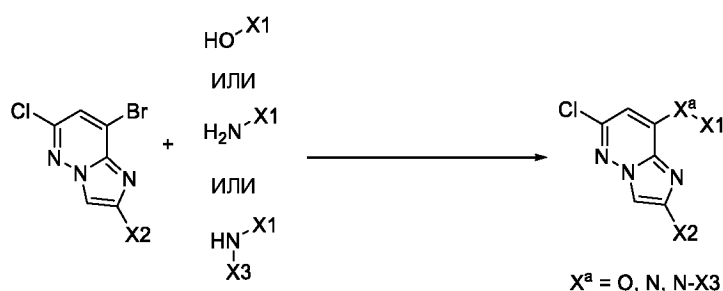
[0123] На иллюстративной схеме 1 синтеза показан общий синтез соединений по изобретению. Методика совместима с широким спектром функциональных возможностей. В иллюстративном синтезе 1 подходящим образом замещенный хлоримидазопиридазин (или соответствующее бром- или йодсоединение) смешивают с (2,4-диметоксиимидазин-5-ил)бороновой кислотой в подходящей системе растворителей (например, вода + диоксан, ТГФ, DME, толуол и т. д.) в присутствии палладиевого катализатора (например, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и т. д.) и основания (например, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , K_3PO_4 и т. д.) при повышенной температуре (например, в диапазоне примерно от 80–120°C), что можно проводить, например, в микроволновом реакторе или при обычном нагреве. Затем полученный подходящим образом замещенный 2,4-диметоксиимидазин может быть обработан кислотой (например, хлористоводородной кислотой) в подходящей системе растворителей (например, вода + метанол, этанол и т.д.) при повышенной температуре (например, в диапазоне около 50–80°C).

Схема 2



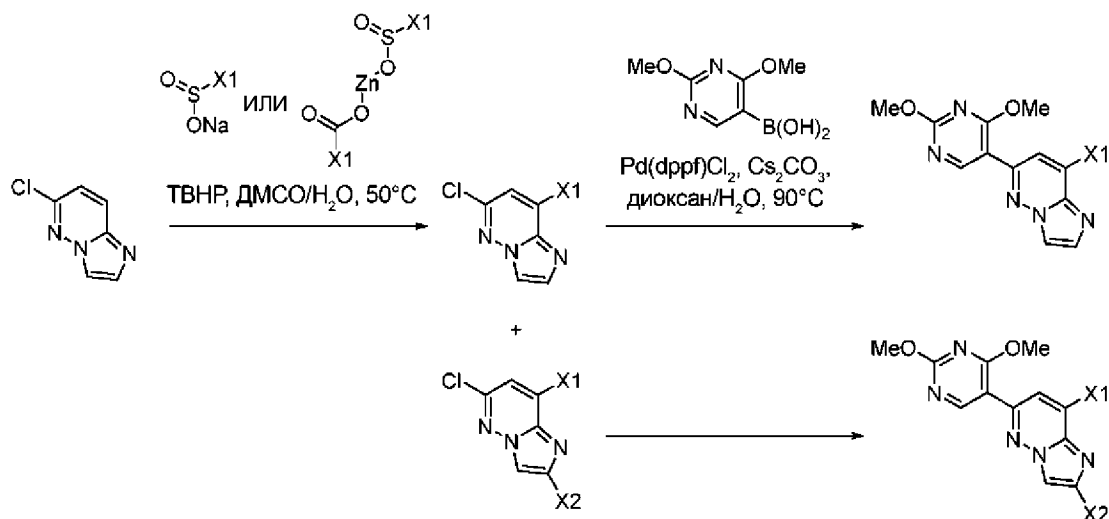
[0124] На иллюстративной схеме 2 синтеза показан общий синтез соединений вариантов осуществления. Методика совместима с широким спектром функциональных возможностей. На иллюстративной схеме 2 синтеза подходящим образом замещенный бромимидазопиридазин (или соответствующее хлор- или йодсоединение) объединяют с алкилбороновой кислотой или производным бороновой кислоты (например, бороновым эфиром или трифторборатной солью) в подходящей системе растворителей (например, вода + диоксан, ТГФ, DME, толуол и т. д.) в присутствии палладиевого катализатора (например, Pd(dppf)Cl_2 , cataCXium-A-Pd G3 и т. д.) и основания (например, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , K_3PO_4 и т. д.) при повышенной температуре (например, в диапазоне примерно $90\text{--}150^\circ\text{C}$), что можно проводить в микроволновом реакторе или при обычном нагреве).

Схема 3



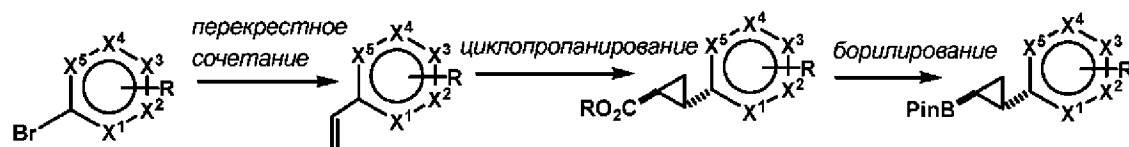
[0125] На иллюстративной схеме 3 синтеза показан общий синтез соединений вариантов осуществления. Методика совместима с широким спектром функциональных возможностей. На иллюстративной схеме 3 синтеза подходящим образом замещенный бромимидазопиридазин (или соответствующее хлор- или фторсодержащее соединение) объединяют с нуклеофилом (например, амином, спиртом, гетероциклом и т. д.) в подходящей системе растворителей (например, ацетонитрил, EtOH , ТГФ, NMP и т. д.) в присутствии основания (например, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , триэтиламин, ДИПЭА, NaNH и т. д.) при температуре окружающей среды или повышенной температуре (например, в диапазоне около $20\text{--}90^\circ\text{C}$).

Схема 4



[0126] На иллюстративной схеме 4 синтеза показан общий синтез соединений вариантов осуществления. Методика совместима с широким спектром функциональных возможностей. На иллюстративной схеме 4 синтеза подходящим образом замещенный хлоримидазопиридазин объединяют с радикальным предшественником, таким как алкилсульфинат натрия или цинка, в подходящей системе растворителей (например, ДМСО/Н₂О, DCE/Н₂О и т. д.) в присутствии окислителя (например, ТВНР) при температуре окружающей среды или повышенной температуре (например, в диапазоне около 20–60°C). Различные радикальные предшественники и условия реакции могут быть использованы для получения соответствующего промежуточного соединения алкильного радикала, включая условия Миниши (т. е. алкилкарбоновую кислоту, (NH₄)₂S₂O₈, AgNO₃, TFA).

Схема 5



X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ независимо представляют собой N или C.

[0127] На иллюстративной схеме 5 синтеза показан общий синтез соединений вариантов осуществления. Методика совместима с широким спектром функциональных возможностей. На иллюстративной схеме 5 синтеза подходящим образом замещенный арил или гетероарилгалогенид смешивают с винилтрифторборатом калия (или аналогичным реагентом -Bpin, -BMIDA или -B(OH)₂) в подходящей системе растворителей (например, вода + ТГФ, диоксан, DME, толуол и т. д.) в присутствии палладиевого катализатора (например, Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ и т. д.) и основания (например, K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄ и т. д.) при повышенной температуре (например, в диапазоне примерно от 80 —120°C, можно проводить в микроволновом реакторе или при обычном нагреве). Затем подходящим образом замещенный алкен в подходящей системе растворителей (например, ДХМ) обрабатывают тетраakis(ацетонитрил)[2-[(4R)-4,5-дигидро-4-фенил-2-оксазолил-N]фенил]рутения(II) гексафторфосфатом (или другим подходящим катализатором на основе переходного металла) и 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-2-диазоацетатом при низкой температуре (например, в диапазоне около -20°C–5°C). Полученный соответствующим образом замещенный сложный эфир N-гидроксифталимида объединяют с метилизоникотинатом (или другим подходящим производным изоникотината, например, трет-бутиловым эфиром изоникотината и т. д.) и бис(пинаколато)дибором в подходящем растворителе (например, EtOAc, CF₃Ph и т. д., изоникотинат-трет-бутиловый эфир) при повышенной температуре (например, в диапазоне около 60–100°C). В качестве альтернативы реакцию борилирования можно проводить путем объединения соответствующим образом замещенного сложного эфира N-гидроксифталимида с бис(катехолато)дибором в подходящей системе растворителей (например, ДМФ) при освещении синим светодиодом, а полученный боронатный сложный эфир объединяют с пинаколом и триэтиламинном.

[0128] В качестве альтернативы эта последовательность реакций может обеспечить получение рацемических смесей соединений путем объединения подходящим образом замещенного алкена с этилдиазаацетатом в подходящей системе растворителей (например, толуол) при повышенной температуре (например, в диапазоне около 80–120°C). Затем этиловый сложный эфир можно гидролизовать в основных

водных условиях (например, LiOH или NaOMe), и полученную кислоту можно объединить с N-гидроксифтальмидом с помощью подходящего связывающего реагента (например, DIC, EDC).
Заключительную стадию борилирования можно проводить, как описано выше.

Фармацевтические составы

- 5 [0129] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен фармацевтический состав, содержащий фармацевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент. В настоящем документе также предложен фармацевтический состав, содержащий фармацевтически эффективное количество соединения формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d), или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.
- 10 [0130] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для применения в лечении рака.
- [0131] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно
- 15 содержит один или более дополнительных терапевтических агентов. Любой подходящий дополнительный терапевтический агент или комбинированную терапию можно использовать с соединениями формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или их фармацевтически приемлемыми солями, такими как агенты и способы терапии, описанные в настоящем документе.
- [0132] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение
- 20 формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) и дополнительный терапевтический агент, при этом дополнительный терапевтический агент является противораковым средством. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, в которой дополнительный терапевтический агент независимо представляет собой
- 25 антинеопластический агент, химиотерапию, лучевую терапию или резекционную терапию. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, в которой дополнительный терапевтический агент независимо представляет собой ритуксан, доксорубин, гемцитабин, ниволумаб, пембролизумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб или ипилимумаб. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1.
- 30 [0133] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, в которой дополнительный терапевтический агент содержит одну или более популяций иммунных клеток, таких как естественные клетки-киллеры (NK), NK-T-клетки, Т-клетки, циклокин-индуцируемые клетки-киллеры (CIK), макрофаги (MAC), опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TIL) и дендритные клетки (DC).
- 35 [0134] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, в которой дополнительный терапевтический агент содержит один или более химерных антигенных рецепторов (CAR).

[0135] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, в которой дополнительный терапевтический агент включает иммунотерапию, иммуностимулирующую терапию, цитокиновую терапию, хемокиновую терапию, клеточную терапию, генную терапию или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает совместное введение одного или более антител или их антигенсвязывающих фрагментов антител или их конъюгатов антитело-лекарственное средство, нацеленных на CD3 полиспецифических молекул, нацеленных на CD16 полиспецифических молекул, или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов или белков-миметиков антител, направленных против одной или более мишеней или опухолеассоциированных антигенов (ТАА).

[0136] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения составлены с традиционными носителями и эксципиентами, которые можно выбирать в соответствии с обычной практикой. Таблетки могут содержать эксципиенты, глиданты, наполнители, связующие вещества и т. п. Водные составы можно изготавливать в стерильной форме и они могут быть изотоническими, например, когда они предназначены для доставки отличным от перорального путем. В некоторых вариантах осуществления составы могут необязательно содержать эксципиент, такие как приведенные в "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Эксципиенты могут включать, например, аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводы, такие как декстран, гидроксилалкилцеллюлоза, гидроксилалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота и т. п. Значение pH составов находится в диапазоне от около 3 до около 11, например, от около 7 до около 10.

[0137] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения вводят одни. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения вводят в фармацевтических составах. В некоторых вариантах осуществления композиция для ветеринарии и/или для применения человеком содержит по меньшей мере одно соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими приемлемыми носителями и необязательно другими терапевтическими ингредиентами, такими как указанные дополнительные терапевтические ингредиенты, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления носитель(-и) является(-ются) приемлемым(-и) в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и физиологически безвредными для их реципиента.

[0138] В некоторых вариантах осуществления составы по изобретению включают подходящие для вышеизложенных путей применения. В некоторых вариантах осуществления составы представлены в единичной дозированной форме. Составы можно изготавливать способами, известными в области фармации. Методики и составы можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такие способы включают, например, этап объединения активного ингредиента с носителем, содержащим один или более вспомогательных ингредиентов. В некоторых вариантах осуществления составы изготавливают путем смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или и тем и другим и затем, в некоторых вариантах осуществления, формования продукта.

[0139] Составы, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждый из которых содержит предварительно заданное количество активного ингредиента, такое как соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g),

(II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемая соль; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа «масло в воде» или жидкой эмульсии типа «вода в масле». В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент вводят в виде болуса, электуария или пасты.

5 [0140] Таблетку можно изготавливать, например, путем прессования или формования, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно изготавливать, например, путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в свободно-текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно в смеси со связующим веществом, лубрикантом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные
10 таблетки можно изготавливать, например, путем формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного активного ингредиента с инертным жидким разбавителем. Таблетки могут необязательно иметь покрытие или линию разлома. В некоторых вариантах осуществления таблетки составлены так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента.

15 [0141] В случае инфекций глаза или других внешних тканей, например, рта и кожи, составы можно наносить в виде местных мазей или кремов, содержащих соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) в количестве, составляющем, например, от около 0,075 до около 20% масс./масс. (включая активные ингредиенты в диапазоне от около 0,1% до около 20% с шагом около 0,1% масс./масс. например около 0,6% масс./масс., около 0,7% масс./масс., и т. д.), например
20 от около 0,2 до около 15% масс./масс. и от около 0,5 до около 10% масс./масс. При составлении в виде мази соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемая соль могут использоваться либо с парафиновой, либо водорастворимой мазевой основой. Альтернативно соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемая соль может быть
25 составлено в креме с кремовой основой масло-в-воде.

[0142] При необходимости водная фаза кремовой основы может содержать, например, по меньшей мере, около 30% масс./масс. многоатомного спирта, т. е. спирта, содержащего две или более гидроксильные группы, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая ПЭГ 400) и их смеси. Препараты для местного применения могут, в некоторых вариантах
30 осуществления, содержать соединение, которое усиливает всасывание или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких усилителей кожной проницаемости включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

[0143] Масляная фаза эмульсий может состоять из известных ингредиентов известным образом. Хотя данная фаза может содержать только лишь эмульсификатор (иначе известный как эмульгатор), она может
35 содержать, например, смесь из по меньшей мере одного эмульсификатора с жиром или маслом или как с жиром, так и с маслом. В некоторых вариантах осуществления гидрофильный эмульсификатор включен вместе с липофильным эмульсификатором, который действует как стабилизатор. В некоторых вариантах осуществления эмульсия содержит как масло, так и жир. Вместе эмульсификатор(-ы) со стабилизатором(-ами) или без составляют так называемый эмульсифицирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром образуют так

называемую эмульсифицирующую основу для мази, которая создает масляную дисперсионную фазу кремовых составов.

[0144] Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий, подходящие для применения в составе, включают, например, Твин® 60, Спан® 80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, моностеарат глицерина и лаурилсульфат натрия.

[0145] Выбор подходящих масел или жиров для состава основан на достижении необходимых свойств. Крем может быть нежирным, не оставляющим пятен и смываемым продуктом с подходящей консистенцией, чтобы избежать вытекания из тюбиков или других контейнеров. Можно использовать моно- или двухосновные алкиловые сложные эфиры с линейной или разветвленной цепью, такие как диизоадипат, изоцетилстеарат, сложный диэфир пропиленгликоля и кокосовые жирные кислоты, изопропилмиристат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь сложных эфиров с разветвленной цепью, известную как Crodamol CAP. Их можно использовать отдельно или в комбинации в зависимости от необходимых свойств. В альтернативном варианте можно использовать липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин, или другие минеральные масла.

[0146] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы по данному документу содержат комбинацию вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами и, необязательно, другими терапевтическими агентами. Фармацевтические составы, содержащие активный ингредиент, могут иметь любую форму, подходящую для предполагаемого способа введения. При использовании для перорального применения, например, можно изготавливать таблетки, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, можно изготавливать в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, включая подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, для обеспечения приятного вкуса. Приемлемыми являются таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым эксципиентом, который подходит для производства таблеток. Эти эксципиенты могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрыты известными способами, включая микрокапсулирование, для замедления дезинтеграции и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода времени. Например, можно использовать материал с временной задержкой, такой как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина, отдельно или с воском.

[0147] Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, такой как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

[0148] водные суспензии содержат активные материалы в смеси с эксципиентами, подходящими для производства водных суспензий. Такие эксципиенты включают суспендирующий агент, такой как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующие или смачивающие агенты, такие как фосфатид природного происхождения (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с уксусной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксиэтанол), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гекситола (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водная суспензия также может содержать один или более консервантов, таких как этил или n-пропил p-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

[0149] Масляные суспензии можно составлять путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Пероральные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как приведены выше, и ароматизаторы можно добавлять, чтобы получить приятный на вкус пероральный препарат. Сохранность таких композиций можно обеспечивать путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

[0150] Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты проиллюстрированы описанными выше. Также могут присутствовать дополнительные эксципиенты, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

[0151] Фармацевтические композиции также могут находиться в форме эмульсии типа «масло в воде». Масляной фазой может быть растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульсифицирующие агенты включают природные камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гекситоловых ангидридов, такие как сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации этих частичных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсия также может содержать подсластители и ароматизаторы. Сиропы и эликсиры можно составлять с подсластителями, такими как глицерин, сорбит или сахароза. Такие составы также могут содержать смягчительное средство, консервант, ароматизатор или краситель.

[0152] Фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильных инъекционных или внутривенных препаратов, таких как инъекционная водная или маслянистая суспензия. Такие суспензии можно составлять в соответствии с известным уровнем техники, используя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты, которые были упомянуты выше. Стерильные инъекционные или внутривенные препараты также могут включать стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в

1,3-бутандиоле, или быть изготовлены в виде лиофилизированного порошка. К приемлемым носителям и растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, традиционно в качестве растворителя или суспендирующей среды можно использовать стерильные нелетучие масла. С этой целью можно использовать любое мягкое нелетучее
5 масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных препаратов аналогично можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0153] Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, может варьироваться в зависимости от субъекта, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Например, состав с замедленным высвобождением,
10 предназначенный для перорального введения человеку, может содержать от около 1 до около 1000 мг активного материала, составленного с соответствующим и преимущественным количеством материала носителя, которое может варьироваться от около 5 до около 95% от общей композиции (масса:масса). Фармацевтическую композицию можно изготавливать, чтобы обеспечить легко отмеряемые количества для введения. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенной инфузии, может содержать от
15 около 3 до около 500 мкг активного ингредиента на миллилитр раствора, чтобы могла происходить инфузия подходящего объема при скорости около 30 мл/ч.

[0154] Составы, подходящие для местного глазного введения, включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, в частности в водном растворителе для данного активного ингредиента. Активный ингредиент может присутствовать в таком
20 составе в концентрации от около 0,5 до около 20%, например от около 0,5 до около 10%, например около 1,5% масс./масс.

[0155] Составы, подходящие для местного применения в полости рта, включают, например, леденцы, содержащие активный ингредиент во вкусо-ароматической основе, такой как сахароза и аравийская или трагакантовая камедь; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин
25 или глицерин, или сахароза и аравийская камедь; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

[0156] Составы для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, масло какао или салицилат.

[0157] Составы, подходящие для внутрилегочного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от около 0,1 до около 500 микронов, например около 0,5, около 1, около 30 или около 35 и т. д., и вводятся путем быстрого вдыхания через носовые каналы или путем вдыхания через рот так, чтобы достичь альвеолярных мешков. Подходящие составы включают водные или масляные растворы подходящего ингредиента. Составы, подходящие для доставки в форме аэрозоля или сухого порошка, можно изготавливать в соответствии с традиционными способами и можно доставлять с другими
30 терапевтическими агентами, такими как соединения, до настоящего времени используемые в лечении рака, описанные ниже.

[0158] В другом варианте осуществления предложена ингаляционная композиция, содержащая соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (IIIa) или (IIIb) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингаляционная композиция подходит для лечения рака. В некоторых

вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли неорганических кислот, включая гидрохлоридные, гидробромидные, сульфатные или фосфатные соли. Например, такие соли могут вызывать меньшее раздражение легких по сравнению с другими солями. В некоторых вариантах осуществления ингаляционную композицию доставляют в эндобронхиальное пространство в аэрозоле, содержащем частицы с массовым медианным аэродинамическим диаметром (ММАД) от около 1 до около 5 мкм. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (III-a) или (III-b) или его фармацевтически приемлемая соль составлены для доставки аэрозоля с использованием распылителя, дозирующего ингалятора под давлением (pMDI) или ингалятора сухого порошка (DPI).

[0159] Неограничивающие примеры небулайзеров включают распылительный, струйный, ультразвуковой, компрессионный, вибрационную пористую пластинку или эквивалентные небулайзеры, включая небулайзеры, в которых используется технология адаптивной аэрозольной доставки (Denyer, *J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery* 2010, 23 Supp 1, S1-S10). В струйном небулайзере используется давление воздуха для распыления жидкого раствора на капли аэрозоля. Ультразвуковой небулайзер работает за счет пьезоэлектрического кристалла, который разделяет жидкость на мелкие капли аэрозоля. Компрессионная распылительная система под давлением проталкивает раствор через мелкие поры для создания капель аэрозоля. В устройстве на основе вибрационной пористой пластинки используются быстрые вибрации для разделения потока жидкости на капли соответствующего размера.

[0160] В другом варианте осуществления состав для распыления доставляется в эндобронхиальное пространство в аэрозоле, содержащем частицы с ММАД преимущественно от около 1 мкм до около 5 мкм, с использованием распылителя, способного распылять состав соединения формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемой соли на частицы с требуемой ММАД. Для оптимальной терапевтической эффективности и для избежания побочных эффектов со стороны верхних дыхательных путей и системных побочных эффектов, большинство аэрозольных частиц не должны иметь ММАД более чем около 5 мкм. Если аэрозоль содержит большое число частиц с ММАД более чем около 5 мкм, происходит отложение частиц в верхних дыхательных путях, снижая количество лекарственного средства, доставляемого в место воспаления, и вызывая бронхоспазм нижних дыхательных путей. Если ММАД аэрозоля меньше 1 мкм, частицы могут в некоторых случаях оставаться суспендированными во вдыхаемом воздухе и после этого могут выдыхаться во время выдоха.

[0161] При составлении и доставке в соответствии со способами по данному документу аэрозольный состав для распыления позволяет доставлять терапевтически эффективную дозу соединения формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтической соли к терапевтической мишени, такой как очаг рака. Количество вводимого лекарственного средства можно регулировать, чтобы отразить эффективность доставки терапевтически эффективной дозы соединения формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемой соли. В варианте осуществления комбинация аэрозольного состава с распылительной, струйной, компрессионной, вибрационной пористой пластиной или ультразвуковым небулайзером позволяет, в зависимости от небулайзера, доставлять от около 20 до около 90%, например около 70%, вводимой дозы соединения формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемой соли в дыхательные пути. В варианте осуществления доставляется от около 30 до

около 50% активного соединения. Например, может доставляться от около 70 до около 90% активного соединения.

[0162] В другом варианте осуществления соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемую соль доставляют в виде сухого ингаляционного порошка. Соединения вводят эндобронхиально в виде состава сухого порошка для эффективной доставки мелких частиц соединения в эндобронхиальное пространство, используя сухопорошковые или дозирующие ингаляторы. Для доставки с помощью DPI соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемую соль обрабатывают для получения частиц с преимущественно MMAD от около 1 мкм до около 5 мкм путем размалывающей сушки распылением, критической обработки текучей среды или осаждения из раствора. Устройства для измельчения среды, струйного измельчения и сушки распылением, а также процедуры, позволяющие получать частицы с MMAD от около 1 мкм до около 5 мкм, хорошо известны в данной области техники. В одном варианте осуществления к соединению формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b) или его фармацевтически приемлемой соли добавляют вспомогательные вещества перед переработкой в частицы необходимых размеров. В другом варианте осуществления вспомогательные вещества смешивают с частицами необходимого размера для обеспечения дисперсии лекарственных частиц, например, посредством использования лактозы в качестве вспомогательного вещества.

[0163] Определение размера частиц проводят, используя устройства, хорошо известные в данной области техники. Например, многоступенчатый каскадный импактор Андерсона или другой подходящий способ, такой как, в частности те, что перечислены в главе 601 Фармакопеи США как характерные устройства для аэрозолей, в контексте сухопорошковых или дозирующих ингаляторов.

[0164] В другом варианте осуществления соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть доставлены в виде сухого порошка с использованием устройства, такого как ингалятор сухого порошка или другие дисперсионные устройства для сухого порошка. Неограничивающие примеры ингаляторов сухого порошка и устройств включают описанные в US5458135; US5740794; US5775320; US5785049; US3906950; US4013075; US4069819; US4995385; US5522385; US4668218; US4667668; US4805811 и US5388572. Существует две основные конструкции ингаляторов сухого порошка. Одна конструкция представляет собой дозирующее устройство, в котором резервуар для лекарственного средства помещен внутри устройства, а пациент добавляет дозу лекарственного средства в ингаляционную камеру. Вторая конструкция представляет собой фабричное дозирующее устройство, в котором отдельная доза была изготовлена в отдельном контейнере. Обе системы зависят от составления лекарственного средства в виде мелких частиц с MMAD от около 1 мкм до около 5 мкм и часто включают совместное составление с более крупными частицами эксципиента, такого как, без ограничения, лактоза. Порошок лекарственного средства помещают в ингаляционную камеру (за счет дозирования устройством или вскрытия фабричной дозы), а поток на вдохе пациента ускоряет попадание порошка из устройства в ротовую полость. Характеристики неламинарного потока прохождения порошка вызывают распад агрегатов эксципиент — лекарственное средство, и масса более крупных частиц эксципиента приводит к их соударению с задней стенкой горла, тогда как более мелкие частицы лекарственного средства осаждаются глубоко в легких. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g),

(II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемую соль доставляют в виде сухого порошка с использованием ингалятора для сухого порошка любого типа, как описано в настоящем документе, причем MMAD сухого порошка, за исключением каких-либо наполнителей, преимущественно находится в диапазоне от около 1 мкм до около 5 мкм.

5 [0165] В другом варианте осуществления соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемую соль доставляют в виде сухого порошка с использованием дозируемого ингалятора. Неограничивающие примеры дозирующих ингаляторов и устройств включают описанные в US5261538; US5544647; US5622163; US4955371; US3565070; US3361306 и US6116234. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемую соль доставляют в виде сухого порошка, используя дозирующий ингалятор, причем MMAD сухого порошка за исключением любых вспомогательных веществ преимущественно находится в диапазоне от около 1 до около 5 мкм.

15 [0166] Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области техники как подходящие.

[0167] Составы, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые обеспечивают изотоничность раствора с кровью предполагаемого реципиента; водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие агенты и загустители.

20 [0168] Составы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, герметично закрытых ампулах и флаконах, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Приготовленные для немедленного приема инъекционные растворы и суспензии можно изготавливать из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного ранее типа. Единичные дозированные составы включают содержащие суточную дозу или единичную суточную субдозу, описанную выше в данном документе, или ее подходящую часть, активного ингредиента.

25 [0169] Следует понимать, что помимо ингредиентов, явным образом упомянутых выше, составы могут содержать другие агенты, традиционные в данной области техники, имеющие отношение к типу рассматриваемого состава, например, те, которые подходят для перорального введения, могут содержать ароматизирующие агенты.

[0170] Дополнительно предложены ветеринарные композиции, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент по определению выше вместе с подходящим для него ветеринарным носителем.

35 [0171] Ветеринарные носители представляют собой материалы, применимые в целях введения композиции, и могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые в остальном являются инертными или приемлемыми в области ветеринарии, и совместимыми с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции можно вводить перорально, парентерально или любым другим необходимым путем.

[0172] Соединения по данному документу применяют, чтобы обеспечить контролируемое высвобождение фармацевтических составов, содержащих в качестве активного ингредиента одно или более соединений («составы с контролируемым высвобождением»), в которых высвобождение активного ингредиента контролируется и регулируется, позволяя реже вводить дозы или улучшать фармакокинетический или токсический профиль заданного активного ингредиента.

[0173] Эффективная доза активного ингредиента зависит по меньшей мере от природы подлежащего лечению заболевания, токсичности, способа доставки и фармацевтического состава, и может быть определена медиком с помощью традиционных исследований с повышением дозы. Согласно ожиданиям она может составить от около 0,0001 до около 100 мг/кг массы тела в день; как правило, от около 0,01 до около 10 мг/кг массы тела в день; чаще от около 0,01 до около 5 мг/кг массы тела в день; наиболее часто от около 0,05 до около 0,5 мг/кг массы тела в день. Например, суточная кандидатная доза для взрослого человека с массой тела около 70 кг может находиться в диапазоне от около 1 мг до около 1000 мг, например от около 5 мг до около 500 мг, и может быть представлена в виде одной или нескольких доз.

[0174] В некоторых вариантах осуществления предложен способ изготовления лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способ изготовления лекарственного средства для лечения рака включает применение соединения, имеющего структуру формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d), или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления предложен способ изготовления лекарственного средства для ингибирования метастазов рака у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способ изготовления лекарственного средства для ингибирования метастазирования рака включает применение соединения, имеющего структуру формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d), или его фармацевтически приемлемой соли.

[0175] В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает применение соединения, имеющего структуру формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d), или его фармацевтически приемлемой соли, при лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрено применение соединения, имеющего структуру формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d), или его фармацевтически приемлемой соли, для ингибирования метастазирования рака у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, имеющее структуру формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d), или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

IV. ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

[0176] Одно или более соединений формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или их фармацевтически приемлемой соли (в данном документе называемые активными ингредиентами) вводят любым путем, подходящим для лечения. Подходящие пути введения включают пероральный, ректальный, назальный, легочный, местный (включая буккальный и подъязычный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т. п. Следует понимать, что путь может варьироваться, например, в

зависимости от состояния реципиента. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются перорально биодоступными и могут быть введены перорально.

[0177] Соединения по настоящему изобретению (также называемые в настоящем документе активными ингредиентами) можно вводить любым путем, подходящим для состояния, подлежащего

5 лечению. Подходящие пути введения включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая

буккальный и подъязычный), чрескожный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный,

внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т. п. Следует

понимать, что путь может варьироваться, например, в зависимости от состояния реципиента.

Преимущество некоторых соединений, описанных в настоящем документе, состоит в том, что они являются

10 перорально биодоступными и их можно вводить перорально.

[0178] Соединение по настоящему изобретению можно вводить индивиду в соответствии с эффективной схемой введения в течение необходимого периода времени или продолжительности, например, по меньшей мере

около одного месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере

около 6 месяцев или по меньшей мере около 12 месяцев или дольше. В некоторых вариантах осуществления

15 соединение вводят ежедневно или периодически в течение всей жизни индивидуума.

[0179] Дозировку или частоту введения соединения по настоящему описанию можно корректировать в течение курса лечения на основании решения лечащего врача.

[0180] Соединение можно вводить индивиду (например, человеку) в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят один раз в день.

[0181] Соединение можно вводить с помощью любого подходящего пути и средств, например, путем перорального или парентерального (например, внутривенного) введения. Терапевтически эффективное

20 количество соединения может содержать от около 0,00001 мг/кг массы тела в день до около 10 мг/кг массы

тела в день, например от около 0,0001 мг/кг массы тела в день до около 10 мг/кг массы тела в день, или

например от около 0,001 мг/кг массы тела в день до около 1 мг/кг массы тела в день, или например от около

25 0,01 мг/кг массы тела в день до около 1 мг/кг массы тела в день, или например от около 0,05 мг/кг массы

тела в день до около 0,5 мг/кг массы тела в день, или например от около 0,3 мг до около 30 мг в день, или

например от около 30 мг до около 300 мг в день.

[0182] Соединение по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в любой дозировке соединения по настоящему изобретению

30 (например, от около 1 мг до около 1000 мг соединения). Терапевтически эффективное количество может

содержать от около 1 мг на дозу до около 1000 мг на дозу, например, от около 50 мг на дозу до около 500 мг

на дозу, или например, от около 100 мг на дозу до около 400 мг на дозу, или например, от около 150 мг на

дозу до около 350 мг на дозу или, например, от около 200 мг на дозу до около 300 мг на дозу. Другие

терапевтически эффективные количества соединения по настоящему изобретению составляют около 100,

35 около 125, около 150, около 175, около 200, около 225, около 250, около 275, около 300, около 325, около

350, около 375, около 400, около 425, около 450, около 475 или около 500 мг на дозу. Другие

терапевтически эффективные количества соединения по настоящему изобретению составляют около 100 мг

на дозу или около 125, около 150, около 175, около 200, около 225, около 250, около 275, около 300, около

325, около 350, около 375, около 400, около 425, около 450 или около 500 мг на дозу. Единичную дозу

можно вводить ежечасно, ежедневно или еженедельно. Например единичную дозу можно вводить один раз приблизительно каждый 1 час, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 6, приблизительно 8, приблизительно 12, приблизительно 16 или один раз приблизительно каждые 24 часа. Единичную дозу также можно вводить один раз приблизительно каждый 1 день, приблизительно 2,
5 приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6 или один раз приблизительно каждые 7 дней. Единичную дозу также можно вводить один раз приблизительно каждую 1 неделю, приблизительно 2, приблизительно 3 или один раз приблизительно каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления единичную дозу можно вводить приблизительно один раз каждую неделю. Единичную дозу также можно вводить приблизительно один раз каждый месяц.

10 **[0183]** Другие терапевтически эффективные количества соединения по настоящему изобретению составляют около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95 или около 100 мг на дозу.

15 **[0184]** Частоту введения соединения по настоящему изобретению можно определить по потребностям индивидуального пациента и она может составлять, например, один или два раза в день, или большее количество раз в день. Введение соединения продолжают до тех пор, пока это необходимо для лечения заболевания или патологического состояния. Например, соединение можно вводить человеку, имеющему рак, в течение периода от около 20 дней до около 180 дней или, например в течение периода от около 20 дней до около 90 дней или, например в течение периода от около 30 дней до около 60 дней.

20 **[0185]** Введение может быть интервальным с периодом в несколько или более дней, во время которого пациент получает суточную дозу соединения по настоящему описанию, за которым следует период в несколько или более дней, во время которого пациент не получает суточную дозу соединения. Например, пациент может получать дозу соединения через день или три раза в неделю. Снова, в качестве примера, пациент может получать дозу соединения каждый день в течение периода от около 1 до около 14 дней, за которым следует период от около 7 до около 21 дней, во время которого пациент не получает
25 дозу соединения, за которым следует следующий период (например, от около 1 до около 14 дней), во время которого пациент снова получает суточную дозу соединения. Чередующиеся периоды введения соединения, за которыми следуют периоды без введения соединения, можно повторять в соответствии с клинической необходимостью для лечения пациента.

30 **[0186]** В одном варианте осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя, одним-тремя или одним-четырьмя) дополнительными терапевтическими агентами и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

35 **[0187]** В одном варианте осуществления предложены наборы, содержащие соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя, одним-тремя или одним-четырьмя) дополнительными терапевтическими средствами.

[0188] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с одним, двумя, тремя или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления соединение по

настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В следующих вариантах осуществления соединение по

5 настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с четырьмя дополнительными терапевтическими средствами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой разные терапевтические агенты, выбранные из того же класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических агентов.

10 **[0189]** В некоторых вариантах осуществления, когда соединение по настоящему изобретению находится в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, описанными в данном документе, компоненты композиции вводят по одновременной или последовательной схеме. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введений.

15 **[0190]** В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению находится в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в единичной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

[0191] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

20 **[0192]** Для продления эффекта соединения по настоящему изобретению часто необходимо замедлять всасывание соединения после подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно обеспечить за счет использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В альтернативном варианте замедленное

25 всасывание парентерально вводимого соединения осуществляют путем растворения или суспендирования соединения в масляном носителе. Инъекционные депо-формы получают путем формирования микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения к полимеру и природы конкретного

30 используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем заключения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

V. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

35 **[0193]** Соединения формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d), их фармацевтически приемлемые соли и/или композиции, предусмотренные в данном документе, также могут использоваться в комбинации с другими активными терапевтическими агентами для лечения рака.

А. Варианты комбинированной терапии

[0194] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, например, блокатором или ингибитором ингибирующих иммунных контрольных точек, стимулятором, агонистом или активатором стимулирующих иммунных контрольных точек, химиотерапевтическим агентом, противораковым агентом, радиотерапевтическим агентом, противоопухолевым агентом, антипролиферативным агентом, антиангиогенным агентом, противовоспалительным агентом, иммунотерапевтическим агентом, терапевтической антигенсвязывающей молекулой (моно- и полиспецифическими антителами и их фрагментами в любом формате (например, включая, без ограничений, DART®, Duobody®, BiTE®, BiKE, TriKE, XmAb®, TandAb®, scFv, Fab, производные Fab), биспецифическими антителами, неиммуноглобулиновыми миметиками антител (например, включая, без ограничений, аднектины, молекулы аффител, аффилины, аффимеры, аффитины, альфа-тела, антикарины, пептидные аптамеры, белки с повторами Armadillo (ARM), атримеры, авимеры, сконструированные белки с анкириновыми повторами (DARPin®), финомеры, ноттины, пептиды домена Куница, монотела и папоCLAMP), конъюгатами антитело-лекарственное средство (ADC), конъюгатами антитело-пептид), онколитическим вирусом, модификатором или редактором гена, клеткой, содержащей химерный антигенный рецептор (CAR), например, включая Т-клеточный иммунотерапевтический агент, NK-клеточный иммунотерапевтический агент или макрофагальный иммунотерапевтический агент, клеткой, содержащей сконструированный Т-клеточный рецептор (TCR-T), или любой их комбинацией.

Иллюстративные мишени

[0158] В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают, но не ограничиваясь этим, ингибитор, агонист, антагонист, лиганд, модулятор, стимулятор, блокатор, активатор или супрессор мишени (например, полипептид или полинуклеотид), включая следующее, но не ограничивается этим: ген гомолога 1 онкогена вируса мышинного лейкоза Абельсона (ABL, например, ABL1), ацетил-КоА карбоксилазу (например, ACC1/2), активированную CDC-киназу (ACK, например, ACK1), аденозиндезаминазу, аденозиновый рецептор (например, A2BR, A2aR, A3aR), аденилатциклазу, АДФ-рибозилциклазу-1, рецептор адренокортикотропного гормона (ACTH), аэролизин, ген AKT1, протеинкиназу Alk-5, щелочную фосфатазу, альфа-1-адренорецептор, альфа-2-адренорецептор, альфа-кетоглутаратдегидрогеназу (KGDH), аминоксипептидазу N, АМФ-активированную протеинкиназу, киназу анапластической лимфомы (ALK, например, ALK1), рецептор андрогенов, ангиопоэтин (например, лиганд-1, лиганд-2), ген ангиотензиногена (AGT), протеинкиназу гомолог 1 вирусного онкогена тимомы мыши 1 (AKT) (например, AKT1, AKT2, AKT3), ген аполипопротеина А-I (APOA1), апоптоз-индуцирующий фактор, белок апоптоза (например, 1, 2), регулирующие апоптотические сигналы киназу (ASK, например, ASK1), аргиназу (I), аргинин деаминазу, ароматазу, ген гомолога 1 Asteroid (ASTE1), атаксию-телеангиэктазию и Rad-3-родственную (ATR) серин-треониновую протеинкиназу, протеинкиназу Auroга (например, 1, 2), рецептор тирозинкиназы Axl, лиганд 4-1BB (CD137L), ген бакуловирусного белка, содержащий повтор IAP, 5 (BIRC5), базигин, ген белка В-клеточной лимфомы 2, Bcl2-связывающий компонент 3, белок Bcl2, ген BCL2L11, белок и ген BCR (кластерного региона точечных разрывов), бета-адренорецептор, бета-катенин, В-лимфоцитарный антиген CD19, В-лимфоцитарный антиген CD20, молекулу адгезии В-лимфоцитов, лиганд стимулятора В-лимфоцитов,

лиганд костного морфогенетического белка-10, модулятор лиганд костного морфогенетического белка-9, белок брахиурии, рецептор брадикинина, протоонкоген B-Raf (BRAF), тирозинкиназу Bcr-Abl, бромодомен-содержащий белок семейства белков с бромодоменами и экстратерминальным доменом (BET), (например, BRD2, BRD3, BRD4), тирозинкиназу Брутона (BTK), кальмодулин, кальмодулин-зависимую протеинкиназу (CaMK, например, CaMKII), раково-тестикулярный антиген 2, раково-тестикулярный антиген NY-ESO-1, ген раково-тестикулярного антигена 1B (CTAG1), каннабиноидный рецептор (например, CB1, CB2), карбоангидразу, казеинкиназу (СК, например, CKI, CKII), каспазу (например, каспазу-3, каспазу-7, каспазу-9), связанную с апоптозом цистеинпептидазу каспазу 8, CAS8 и FADD подобный регулятор апоптоза, белок-15 с доменом рекрутирования каспаз, катепсин G, ген CCR5, CDK-активирующую киназу (CAK), киназу контрольной точки (например, CHK1, CHK2), рецептор хемокина (мотив C-C) (например, CCR2, CCR4, CCR5, CCR8), рецептор хемокина (мотив C-X-C) (например, CXCR1, CXCR2, CXCR3 и CXCR4), лиганд хемокина CC21, рецептор холецистокинина CCK2, хорионический гонадотропин, c-Kit (протеинтирозинкиназу Kit или CD117), CISH (цитокин-индуцируемый SH2-содержащий белок), клаудин (например, 6, 18), кластер дифференцировки (CD), например, CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, рецептор лиганда CD40, лиганд CD40, ген CD40LG, CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e (CEACAM6), ген CD70, CD74, CD79, CD79b, ген CD79B, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, антиген CD276; ген кластерина (CLU), кластерин, c-Met (рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR)), комплемент C3, фактор роста соединительной ткани, сигналомную субъединицу 5 COP9, CSF-1 (рецептор колониестимулирующего фактора 1), ген CSF2, рецептор CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4), белок домена лектина С-типа 9А (CLEC9A), циклин D1, циклин G1, циклинзависимые киназы (CDK, такие как CDK1, CDK12, CDK1B, CDK2-9), циклооксигеназу (например, COX1, COX2), ген CYP2B1, цистеинпальмитилтрансферазу поркупина, цитохром P450 11B2, цитохром P450 17, цитохром P450 17A1, цитохром P450 2D6, цитохром P450 3A4, редуктазу цитохрома P450, передачу сигналов цитокинов-1, передачу сигналов цитокинов-3, цитоплазматическую изоцитратдегидрогеназу, цитозиндезаминазу, цитозин-дННК-метилтрансферазу, цитотоксический Т-лимфоцитарный белок-4, ген DDR2, геликазу 6 DEAD-box (DDX6), рецептор смерти 5 (DR5, TRAILR2), рецептор смерти 4 (DR4, TRAILR1), лиганд дельта-подобного белка (например, 3, 4), дезоксирибонуклеазу, деубиквитинирующие ферменты (DUB), лиганд Dickkopf-1, дигидрофолатредуктазу (DHFR), дигидропиримидиндегидрогеназу, дипептидилпептидазу IV, рецептор домена дискоидина (DDR, такой как DDR1), диацилглицеролкиназу-дзета (DGKZ), ДНК-связывающий белок (например, HU-бета), ДНК-зависимую протеинкиназу, ДНК-гиразу, ДНК-метилтрансферазу, ДНК-полимеразу (например, альфа), ДНК-примазу, пирофосфатазу dUTP, L-дофахромтауомеразу, убиквитин-протеинлигазу E3 (такую как RNF128, CBL-B), белок 4 иглокожих, ассоциированный с микротрубочками, тирозинкиназный рецептор EGFR, эластазу, фактор элонгации 1 альфа 2, фактор элонгации 2, эндоглин, эндонуклеазу, эндоплазматическую аминопептидазу ретикулума (ERAP, например ERAP 1, ERAP2), эндоплазмин, эндосиалин, эндостатин, эндотелин (например, ET-A, ET-B), энхансер гомолога 2 zeste (EZH2), тирозинкиназу эфрина (EPH) (например, EphA3, Ephb4), лиганд эфрина B2, эпидермальный фактор роста, рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), ген рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), Epigen, рецептор тирозинкиназы молекулу адгезии эпителиальных клеток (EpcAM), Erb-b2 (v-erb-b2 гомолог 2 вирусного онкогена эритробластного лейкоза птиц), рецептор тирозинкиназы Erb-b3, рецептор тирозинкиназы Erb-b4, E-селектин, бета-дегидрогеназу эстрадиола 17, рецептор эстрогена (например, альфа, бета), рецептор, родственный эстрогену, ген эукариотического

фактора инициации трансляции 5A (EIF5A), экспортин 1, киназу, связанную с внеклеточным сигналом (например, 1, 2), киназы, регулируемые внеклеточным сигналом (ERK), пролилгидроксилазу индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PH или EGLN), фактора (например, Ха, VIIa), фарнезоидный x-рецептор (FXR), лиганд Fas, синтазу жирных кислот (FASN), ферритин, лиганд FGF-2, лиганд FGF-5,

5 фактор роста фибробластов (FGF, такой как FGF1, FGF2, FGF4), фибронектин, киназу фокальной адгезии (FAK, такую как FAK2), мембранный антиген фоллиевой гидролазы, специфичный к предстательной железе, 1 (FOLH1), рецептор фоллиевой кислоты (например, альфа), фоллиевую кислоту, транспортер фоллиевой кислоты 1, тирозинкиназу FYN, парный фермент, расщепляющий основные аминокислоты (FURIN), бета-глюкуронидазу, галактозилтрансферазу, галектин-3, ганглиозид GD2, глюкокортикоид, рецептор

10 глюкокортикоид-индуцированного белка, родственного с TNFR, G1TR, глутаматкарбоксипептидазу II, глутаминазу, глутатион-S-трансферазу P, киназу гликогенсинтазы (GSK, такую как 3-бета), глипикан 3 (GPC3), гонадотропин-высвобождающий гормон (GNRH), рецептор гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), лиганд гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (GCSF), белок 2, связанный с рецептором фактора роста (GRB2), кальций-связывающий белок Grp78

15 (белок, регулируемый глюкозой 78 кДа), ген молекулярного шаперона groEL2, гемоксигеназу 1 (HO1), гемоксигеназу 2 (HO2), белок теплового шока (например, 27, 70, 90 альфа, бета), ген белка теплового шока, термостабильный рецептор энтеротоксина, белок Hedgehog, гепарапазу, фактор роста гепатоцитов, белок 2, ассоциированный с HERV-H LTR, гексокиназу, рецептор гистамина H2, гистонметилтрансферазу (DOT1L), гистондеацетилазу (HDAC, например 1, 2, 3, 6, 10, 11), гистон H1, гистон H3, антиген HLA класса

20 I (A-2 альфа), антиген HLA класса II, антиген HLA класса I альфа G (HLA-G), неклассический HLA, белок гомеобокса NANOG, ген HSPB1, антиген лейкоцитов человека (HLA), белок вируса папилломы человека (например, E6, E7), гиалуроновую кислоту, гиалуронидазу, индуцируемый гипоксией фактор-1 альфа (HIF1α), ген импринтированного материнского транскрипта (H19), митоген-активированную протеинкиназу 1 (MAP4K1), тирозин-протеинкиназу HCK, киназу I-каппа-B (IKK, такую как IKKβ), IL-1 альфа, IL-1 бета,

25 IL-12, ген IL-12, IL-15, IL-17, ген IL-2, альфа-субъединицу рецептора IL-2, IL-2, рецептор IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, иммуноглобулин (например, G, G1, G2, K, M), Fc-рецептор иммуноглобулина, Fc-рецептор гамма-иммуноглобулина (например, I, II, IIIA), индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO, такую как IDO1 и IDO2), ингибитор индоламинпиррол-2,3-диоксигеназы 1, рецептор инсулина, инсулиноподобный фактор роста (например, 1, 2), интегрин альфа-4/бета-1, интегрин альфа-4/бета-7, интегрин альфа-5/бета-1,

30 интегрин альфа-V/бета-3, интегрин альфа-V/бета-5, интегрин альфа-V/бета-6, молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), интерферон (например, альфа, альфа-2, бета, гамма), индуцируемый интерфероном белок, отсутствующий при меланоме 2 (AIM2), рецептор интерферона I типа, лиганд интерлейкина 1, рецептор интерлейкина 13 альфа 2, лиганд интерлейкина 2, киназу 4, ассоциированную с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4), интерлейкин-2, лиганд интерлейкина-29, интерлейкин 35 (IL-35),

35 изоцитратдегидрогеназу (например, IDH1, IDH2), янус-киназу (JAK, такую как JAK1, JAK2), концевую киназу Jun N, ген калликреин-родственной пептидазы 3 (KLK3), Ig-подобный рецептор клеток-киллеров, рецептор, содержащий домен вставки киназы (KDR), кинезин-подобный белок KIF11, ген гомолога вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена (KRAS), рецептор кисс-пептина (KiSS-1), ген KIT, тирозинкиназу V-комплекта Харди-Цукерман 4 вирусного онкогена кошачьей саркомы (KIT), лактоферрин,

40 ланостерол-14-деметилазу, белок-1, родственный рецептору LDL, член 1 подсемейства B рецептора, подобного лейкоцитарному иммуноглобулину (ILT2), член 2 подсемейства B рецептора, подобного лейкоцитарному иммуноглобулину (ILT4), гидролазу лейкотриена A4, листериолизин, L-селектин, рецептор

лютеинизирующего гормона, лиазу, белок гена 3 активации лимфоцитов (LAG-3), антиген 75 лимфоцитов, рецептор антигена-3 функции лимфоцитов, лимфоцит-специфическую протеинтирозинкиназу (LCK), лимфотактин, тирозинкиназу Lyn (новую Lck/Yes), лизиндеметилазы (такие как KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), рецептор лизофосфатидата-1, ген семейства мембранных белков,

5 ассоциированных с лизосомами (LAMP), гомолог 2 лизилоксидазы, белок лизилоксидазы (LOX), 5-липоксигеназу (5-LOX), гемопоэтическую киназу-предшественник 1 (HPK1), ген рецептора фактора роста гепатоцитов (MET), лиганд макрофага колониестимулирующего фактора (MCSF), фактор ингибирования миграции макрофагов, ген MAGEC1, ген MAGEC2, белок главного свода, MAPK-активируемую протеинкиназу (например, MK2), Mas-родственный рецептор, связанный с G-белком, матриксную

10 металлопротеазу (MMP, такую как MMP2, MMP9), белок дифференцировки Mcl-1, p53-связывающий белок Mdm2, белок Mdm4, антиген меланомы Melan-A (MART-1), белок меланоцитов Pmel 17, лиганд меланоцитостимулирующего гормона, ген семейства антигенов меланомы A3 (MAGEA3), ассоциированный с меланомой антиген (такой как 1, 2, 3, 6), мембранную аминоксидазу меди, мезотелин, тирозинкиназу MET, метаботропный рецептор 1 глутамата, металлоредуктазу STEAP1 (шесть

15 трансмембранных эпителиальных антигенов предстательной железы 1), метастин, метионинаминопептидазу-2, метилтрансферазу, митохондриальную 3 кетоацил-КоА-тиолазу, митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), митоген-активируемую протеинкиназу (MEK, такую как MEK1, MEK2), mTOR (механистическую мишень рапамицина (серин/треонинкиназу), комплекс mTOR (например, 1, 2), муцин (например, 1, 5A, 16), гомолог мутации Т (MTH, такой как MTH1), протоонкогенный белок

20 Мус, ген миелоидно-клеточного лейкоза 1 (MCL1), белок субстрата миристоилированной богатой аланином протеинкиназы С (MARCKS), NAD-ADP-рибозилтрансферазу, рецептор натрийуретического пептида С, молекулу адгезии нервных клеток 1, рецептор нейрокинина 1 (NK1), рецептор нейрокинина, нейропилин 2, активирующий белок NF каппа В, NIMA-родственную киназу 9 (NEK9), синтазу оксида азота, рецептор NK-клеток, рецептор NK3, активирующий NK-рецептор NKG2 A В, модуляторы NLRP3 (белок 3 домена

25 NACHT LRR PYD), переносчик норадреналина, Notch (например, рецептор Notch-2, рецептор Notch-3, рецептор Notch-4), ядерный фактор 2-родственный эритроидному фактору 2, ядерный фактор (NF) каппа В, нуклеолин, нуклеофосмин, нуклеофосмин-анопластическую лимфомкиназу (NPM-ALK), 2-оксоглутаратдегидрогеназу, 2,5-олигоаденилатсинтазу, О-метилгуанин-дНК-метилтрансферазу, опиоидный рецептор (например, дельта), орнитиндекарбоксилазу, оротатфосфорибозилтрансферазу,

30 рецептор орфанного ядерного гормона NR4A1, остеокальцин, фактор дифференцировки остеокластов, остеопоптин, рецептор OX-40 (член 4 надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли TNFRSF4 или CD134), белок P3, киназу p38, киназу p38 MAP, белок-супрессор опухоли p53, лиганд паратиреоидного гормона, рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR, такие как альфа, дельта, гамма), Р-гликопротеин (например, 1), гомолог фосфатазы и тензина (PTEN), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K),

35 фосфоинозитид-3-киназу (PI3K, такой как альфа, дельта, гамма), киназу фосфорилазы (PK), ген PKN3, фактор роста плаценты, фактор роста тромбоцитов (PDGF, такой как альфа, бета), фактор роста тромбоцитов (PDGF, такой как альфа, бета), переносчик плейотропной лекарственной устойчивости, плексин В1, ген PLK1, поло-подобную киназу (PLK), поло-подобную киназу 1, поли(ADP-рибозо)полимеразу (PARP, такую как PARP1, PARP2 и PARP3, PARP7 и моно-PARP), предпочтительно

40 экспрессируемый антиген в ген меланомы (PRAME), пренил-связывающий белок (PrPB), вероятный фактор транскрипции PML, рецептор прогестерона, запрограммированную гибель клеток 1 (PD-1), ингибитор лиганда запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1), ген просапозина (PSAP), простаноидный рецептор

(EP4), простагландин-E2-синтазу, специфический к предстательной железе антиген, простатическую кислотную фосфатазу, протеасому, белок E7, белок фарнезилтрансферазу, протеинкиназу (PK, такую как A, B, C), протеинтирозинкиназу, протеинтирозинфосфатазу бета, протоонкогенную серин/треонинпротеинкиназу (PIM, такую как PIM-1, PIM-2, PIM-3), Р-селектин, пуриноклеозидфосфорилазу, пуринергический

5 управляемый лигандом ионный канал 7 рецептора P2X (P2X7), пируватдегидрогеназу (PDH), киназу пируватдегидрогеназу, пируваткиназу (PYK), 5-альфа-редуктазу, протеинкиназу Raf (например, 1, B), ген RAF1, ген Ras, GTPазу Ras, ген RET, рецептор тирозинкиназы Ret, белок, ассоциированный с ретинобластомой, рецептор ретиноевой кислоты (например, гамма), рецептор ретиноида X, GTPаза Rheb (гомолог Ras, обогащенный в головном мозге), ассоциированную с Rho (гомолог Ras) протеинкиназу 2,

10 рибонуклеазу, рибонуклеотидредуктазу (например, субъединицу M2), рибосомальную протеинкиназу S6, РНК-полимеразу (например, I, II), тирозинкиназу Ron (Recepteur d'Origine Nantais), ген ROS1 (ROS протоонкоген 1, рецептор тирозинкиназы), тирозинкиназу Ros1, фактор транскрипции 3, связанный с Runt, гамма-секретазу, кальций-связывающий белок S100 A9, эндоплазматическую кальциевую АТФазу Sarco, белок второго митохондриального активатора каспаз (SMAC), секретируемый связанный с ожогом белок-2,

15 секретируемую фосфолипазу A2, семафорин-4D, сериновая протеаза, серин/треонинкиназу (STK), серин/треонин-протеинкиназу (TBK, такую как TBK1), сигнальную трансдукцию и транскрипцию (STAT, такие как STAT-1, STAT-3, STAT-5), член семейства 7 сигнальной лимфоцитарной активационной молекулы (SLAM), ген шеститрансmemбранного эпителиального антигена предстательной железы (STEAP), лиганд цитокина SL, рецептор smoothened (SMO), котранспортер йодида натрия,

20 котранспортер фосфата натрия 2B, рецептор соматостатина (например, 1, 2, 3, 4, 5), белок Sonic hedgehog, Son of Sevenless (SOS), фактор транскрипции специфического белка 1 (Sp1), сфингомиелинсинтазу, сфингозинкиназу (например, 1, 2), сфингозин-1-фосфатный рецептор-1, тирозинкиназу селезенки (SYK), ген SRC, тирозинкиназу Src, стабиллин-1 (STAB1), ген STAT3, стероидсульфатазу, стимулятор рецептора генов интерферона (STING), стимулятор белка генов интерферона, лиганд фактора 1, полученный из стромальных клеток, SUMO (малый убиквитин-подобный модификатор), супероксиддисмутазу, супрессор модуляторов цитокиновой сигнализации (SOCS), белок сурвивин, синапсин 3, синдекан-1, синуклеин альфа, гликопротеин CD28 на поверхности Т-клеток, киназу, связывающую резервуар (TBK), ТАТА-бокс-связывающий протеин-ассоциированный фактор, ген РНК-полимеразы I, субъединица В (TAF1B), дзета-цепь гликопротеина CD3 Т-клеток, антиген дифференцировки CD6 Т-клеток, Т-клеточный иммуноглобулин

30 и муцин-домен, содержащий-3 (TIM-3), гликопротеин поверхности CD8 Т-клеток, протеинтирозинкиназу Тес, рецептор тирозинкиназы Tek, ген теломеразы обратной транскриптазы (TERT), тенасцин, экзонуклеазу 1 репарации с тремя праймерами (TREX1), экзонуклеазу 2 репарации с тремя праймерами (TREX2), рецептор тромбопоэтина, тимидинкиназу, тимидинфосфорилазу, тимидилатсинтазу, тимозин (например, альфа-1), рецептор гормона щитовидной железы, рецептор стимулирующего гормона щитовидной железы,

35 тканевой фактор, лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с TNF, белок домена смерти, связанный с TNFR1, рецептор лиганда, индуцирующего апоптоз, связанный с TNF (TRAIL), ген TNFSF11, ген TNFSF9, Toll-подобный рецептор (TLR, такой как 1-13), топоизомеразу (такую как I, II, III), фактор транскрипции, трансферазу, трансферрин (TF), трансформирующий фактор роста альфа (TGF α), трансформирующий фактор роста бета (TGF β) и его изоформы, лиганд TGF бета 2, киназу рецептора трансформирующего фактора роста TGF- β , трансклутаминазу, белок, ассоциированный с транслокацией, трансmemбранный гликопротеин NMB, преобразователь сигнала кальция Троп-2, ген гликопротеина трофобласта (TPBG), гликопротеин трофобласта, рецептор киназы рецептора тропомиозина (Trk) (например, TrkA, TrkB, TrkC),

40

- триптофан-2,3-диоксигеназу (TDO), триптофан-5-гидроксилазу, тубулин, фактор некроза опухоли (TNF, такой как альфа, бета), рецептор фактора некроза опухоли 13C, локус 2 прогрессирования опухоли (TPL2), ген опухолевого белка 53 (TP53), ген опухолевого супрессора-кандидата 2 (TUSC2), опухолеспецифические неоантигены, тирозиназу, тирозингидроксилазу, тирозинкиназу (TK), рецептор тирозинкиназы, тирозинкиназу с рецептором иммуноглобулиноподобных и EGF-подобных доменов (TIE), ингибитор тирозиновой протеинкиназы ABL1, убиквитин, изофермент L5 убиквитинкарбоксигидролазы, убиквитинтиоэстеразу-14, убиквитин-конъюгирующий фермент E2I (UBE2I, UBC9), убиквитин-специфическую протеазу 7 (USP7), уреазу, активатор плазминогена урокиназы, утероглобин, ваниллоид VR1, белок 1 адгезии сосудистых клеток, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), Ig-супрессор V-домена активации Т-клеток (VISTA), рецептор VEGF-1, рецептор VEGF-2, рецептор VEGF-3, VEGF -A, VEGF-B, виментин, рецептор витамина D3, протоонкогенную тирозинпротеинкиназу, Mer (модуляторы рецептора тирозинкиназы Mer), YAP (модуляторы Yes-ассоциированного белка), протеинкиназу Wee-1, RecQ-подобную геликазу синдрома Вернера (WRN), антиген 1 опухоли Вильмса, белок опухоли Вильмса, WW-домен, содержащий белок-регулятор транскрипции 1 (TAZ), X-связанный ингибитор белка апоптоза, фактор транскрипции белка цинкового пальца или любую их комбинацию.

Иллюстративные механизмы действия

- [0159] В различных вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов могут быть разделены по механизму их действия, например, на следующие группы:
- [0160] антиметаболиты/противораковые агенты, такие как аналоги пиримидина флоксурин, капецитабин, цитарабин, CPX-351 (липосомальный цитарабин, даунорубин) и TAS-118;
- [0161] антагонисты адреноцептора альфа 1 адреноцептора/альфа 2, такие как феноксibenзамин гидрохлорид (инъекция, феохромоцитома);
- [0162] антагонисты рецепторов андрогенов, такие как нилутамид;
- [0163] антитела к кадгерину, например, HKT-288;
- [0164] антитела к белку 15, содержащему богатый лейцином повтор, (LRR15), например, ABBV-085; ARGX-110;
- [0165] блокаторы рецепторов ангиотензина, доноры оксида азота;
- [0166] бессмысловые олигонуклеотиды, такие как AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (прексигеберсен), IONIS-STAT3-2.5Rx;
- [0167] антитела к ангиопозтину (ANG)-2, например, MEDI3617, и LY3127804;
- [0168] антитела к ANG-1/ANG-2, например, AMG-780;
- [0169] антитела к CSF1R, например, эмактузумаб, LY3022855, AMG-820, FPA-008 (кабирализумаб);
- [0170] антитела к эндоглину, например, TRC105 (каротуксимаб);
- [0171] антитела к ERBB, например, CDX-3379, HLX-02, серибантумаб;

- [0172] антитела к HER2, такие как HERCEPTIN® (трастузумаб), трастузумаб биосимимар, маргетуксимаб, MEDI4276, BAT-8001, пертузумаб (Perjeta), RG6264, ZW25 (биспецифическое HER2-направленное антитело, нацеленное на внеклеточные домены 2 и 4; Cancer Discov. 2019 Jan;9(1):8; PMID: 30504239);
- 5 [0173] антитела к HLA-DR, например, IMMU-114;
- [0174] антитела к IL-3, например, JNJ-56022473;
- [0175] антитела к члену 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8784), например, MK-4166, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323; и описанные, например, в Intl.Patent Publ. №№ WO 2017/096179, WO 10 2017/096276, WO 2017/096189; и WO 2018/089628;
- [0176] антитела к EphA3, например, KB-004;
- [0177] антитела к CD37, например, отлртузумаб (TRU-016);
- [0178] антитела к FGFR-3, например, LY3076226, B-701;
- [0179] антитела к FGFR-2, например, GAL-F2;
- 15 [0180] антитела к C5, например, ALXN-1210;
- [0181] антитела к EpCAM, например, VB4-845;
- [0182] антитела к CEA, например, RG-7813;
- [0183] антитела к родственной с раковым эмбриональным антигеном молекуле адгезии клеток 6 (CEACAM6, CD66C), например, BAY-1834942, NEO-201 (CEACAM 5/6);
- 20 [0184] антитела к GD2, например, APN-301;
- [0185] антитела к интерлейкину-17 (IL-17), например, CJM-112;
- [0186] антитела к интерлейкину-1 бета, например, канакинумаб (ACZ885), VPM087;
- [0187] антитела к карбоангидразе 9 (CA9, CAIX), например, TX-250;
- [0188] антитела к CD38, например, изатуксимаб, MOR-202, TAK-079;
- 25 [0189] аттенукин к CD38, например, TAK573;
- [0190] антитела к муцину 1 (MUC1), например, гатипотузумаб, Mab-AR-20.5;
- [0191] антитела к CD33, например, IMGN-779;
- [0192] антитела к KMA, например, MDX-1097;
- [0193] антитела к CD55, например, PAT-SC1;
- 30 [0194] антитела к c-Met, например, ABBV-399;
- [0195] антитела к PSMA, например, ATL-101;

- [0196] антитела к CD100, например, VX-15;
- [0197] антитела к EPHA3, например, фибатузумаб;
- [0198] антитела к APRIL, например, BION-1301;
- [0199] антитела к белку активации фибробластов (FAP)/IL-2R, например, RG7461;
- 5 [0200] антитела к белку активации фибробластов (FAP)/TRAIL-R2, например, RG7386;
- [0201] антитела к фукозил-GM1, например, BMS-986012;
- [0202] антитела к IL-8 (интерлейкину-8), например, HuMax-Inflam;
- [0203] ингибиторы миостатина, например, ландогрозумаб;
- [0204] антитела к дельта-подобному лиганду 3 (DDL3), например, тезирин ровалпитузумаб;
- 10 [0205] антитела к DLL4 (дельта-подобного лиганда 4), например, демцизумаб;
- [0206] антитела к кластерину, например, AB-16B5;
- [0207] антитела к эфрину-A4 (EFNA4), например, PF-06647263;
- [0208] антитела к RANKL, например, деносумаб;
- [0209] антитела к мезотелину, например, BMS-986148, анти-MSLN-MMAE;
- 15 [0210] антитела к котранспортеру фосфата натрия 2B (NaP2B), например,
- [0211] антитела к TGFb, такие как SAR439459;
- [0212] антитела к трансформирующемуся фактору роста-бета (TGF-бета), например, ABBV-151, LY3022859, NIS793, XOMA 089;
- [0213] аналоги пурина, антагонисты фолиевой кислоты (такие как пралатрексат), кладрибин,
- 20 пентостатин, флударабин и родственные ингибиторы;
- [0214] антипролиферативные/антимитотические агенты, включая натуральные продукты, такие как алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин) и разрушители микротрубочек, такие как таксан (паклитаксел, доцетаксел), винбластин, нокодазол, эпотилоны, винорелбин (NAVELBINE®) и эпиподифиллотоксины (этопозид, тенипозид);
- 25 [0215] агенты, повреждающие ДНК, такие как актиномицин, амсакрин, бусульфан, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид (CYTOXAN®), дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, DEBDOX, эпирубицин, ифосфамид, мелфалан, мерхлорэтамин, митомицин C, митоксантрон, нитрозомочевина, прокарбазин, таксол, таксотер, тенипозид, этопозид и триэтилентифосфорамид;
- [0216] агенты, гипометилирующие ДНК, такие как гвадеситабин (SGI-110), ASTX727;
- 30 [0217] антибиотики, такие как дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин);

- [0218] ферменты, такие как L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и лишает клетки способности синтезировать собственный аспарагин;
- 5 [0219] олигонуклеотиды ДНКи, нацеленные на Bcl-2, например, PNT2258; агенты, которые активируют или реактивируют латентный вирус иммунодефицита человека (HIV), такие как панобиностат и ромидепсин;
- [0220] стимуляторы аспарагиназы, такие как крисантаспаза (Erwinase®) и GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), каласпаргаза пегол, пегаспаргаза;
- [0221] ингибиторы пан-Trk, ROS1 и ALK, такие как энтректиниб, TPX-0005;
- 10 [0222] ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK), такие как алектиниб, церитиниб, алеценза (RG7853), ALUNBRIG® (бригатиниб);
- [0223] антипролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, такие как азотистый иприт, циклофосфамид, и аналоги (например, мелфалан, хлорамбуцил, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилнитрозомочевины (например, кармустин) и аналоги, стрептозоцин и триазены (например, дакарбазин);
- 15 [0224] антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат);
- [0225] координационные комплексы платины (например, цисплатин, оксиплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан и аминоклутетимид;
- [0226] гормоны, аналоги гормонов (например, эстроген, тамоксифен, гозерелин, бикалутамид и нилутамид) и ингибиторы ароматазы (например, летрозол и анастрозол);
- 20 [0227] антитромбоцитарные агенты; антикоагулянты, такие как гепарин, синтетические соли гепарина и другие ингибиторы тромбина;
- [0228] фибринолитические агенты, такие как тканевой активатор плазминогена, стрептокиназа, урокиназа, аспирин, дипиридамол, тиклопидин и клопидогрель;
- [0229] антимиграционные агенты; антисекреторные агенты (например, бревелдин);
- 25 [0230] иммунодепрессанты, такие как такролимус, сиролимус, азатиоприн и микофенолят;
- [0231] ингибиторы фактора роста и ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов;
- [0232] ингибиторы фактора роста фибробластов, например, FPA14;
- [0233] AMP-активированные протеинкиназные стимуляторы, такие как метформина гидрохлорид;
- [0234] Ингибиторы АДФ рибосилциклазы-1, такие как даратумумаб (DARZALEX®);
- 30 [0235] стимуляторы домена для рекрутирования каспазы белка-15, такие как мифамурид (липосомная);
- [0236] антагонисты хемокина CCR5, такие как МК-7690 (виривирок);
- [0237] ингибиторы протеинкиназы CDC7, такие как TAK-931;

- [0238] ингибиторы расщепления боковых цепей холестерина, такие как ODM-209;
- [0239] ингибиторы дигидропиримидиндегидрогеназы/оротатфосфорибозилтрансферазы, такие как цефезон (тегафур + гимерацил + отерацил калия);
- [0240] ингибиторы ДНК-полимеразы/рибонуклеотидредуктазы, такие как клофарабин;
- 5 [0241] олигонуклеотиды ДНК-интерференции, например, PNT2258, AZD-9150;
- [0242] модуляторы рецептора эстрогена, такие как базедоксифен;
- [0243] агонисты рецептора эстрогена/антагонисты рецептора прогестерона, такие как TRI-ЦИКЛЕН LO (норэтиндрон + этинил эстрадиол);
- [0244] модуляторы антигена А-2 альфа HLA класса I, такие как FH-MCVA2TCR;
- 10 [0245] модуляторы антигена А-2-альфа HLA класса I/антигена меланомы MART-1, такие как сконструированные MART-1 F5 TCR-PBMC;
- [0246] мультиспецифические факторы, стимулирующие гранулоциты человека, такие как PF-06881894;
- [0247] агонисты рецептора GNRH, такие как ацетат лейпрорелина, депо ацетата лейпрорелина с замедленным высвобождением (ATRIGEL), памоат трипторелина, ацетат гозерелина;
- 15 [0248] антагонисты рецептора GNRH, например элаголикс, релюголикс, дегаликс;
- [0249] модуляторы эндоплазмينا, например анлотиниб;
- [0250] H+K+ATФазы, например омепразол, эстомеразол;
- [0251] модуляторы ICAM-1/CD55, например калатук (V-937);
- 20 [0252] модуляторы IL-15/IL-12, например SAR441000;
- [0253] ингибиторы интерлейкина 23A, например гузелкумаб;
- [0254] лизин-специфические гистоновые деметилазы 1, например CC-90011;
- [0255] IL-12 иРНК, например MEDI1191;
- [0256] модуляторы RIG-I, например, RGT-100;
- 25 [0257] модуляторы NOD2, например SB-9200 и IR-103.
- [0258] агонисты рецептора прогестерона, например левооргастрел;
- [0259] модуляторы белка цереблona, например CC-92480, CC-90009;
- [0260] модуляторы белка цереблona/ингибиторы ДНК-связывающего белка Икарос/ингибиторы цинкового пальца, связывающего белок Aiolos, например ибердомид;
- 30 [0261] модуляторы рецептора ретиноида X, например алитретиноин, бексаротен (пероральный состав);

- [0262] ингибиторы киназы RIP-1, такие как GSK-3145095;
- [0263] селективные деструкторы эстрогеновых рецепторов, например AZD9833;
- [0264] ингибиторы RAS, например NEO-981;
- [0265] агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, например элтромбопаг;
- 5 [0266] агонисты рецепторов гормонов щитовидной железы, например левотироксин натрия;
- [0267] агонисты TNF, такие как тазонермин;
- [0268] ингибиторы субстрата 1 тирозинфосфатазы, такие как CC-95251;
- [0269] ингибиторы HER2, например, нератиниб, тукагиниб (ONT-380);
- [0270] ингибиторы EGFR/ErbB2/Ephb4, такие как тесеватиниб;
- 10 [0271] ингибиторы BRAF/HER2, например BGB-788;
- [0272] ингибиторы тирозинкиназного рецептора семейства EGFR, такие как DZD-9008;
- [0273] ингибиторы EGFR/ErbB-2, например, варлитиниб;
- [0274] мутантные селективные ингибиторы EGFR, например PF-06747775, EGF816 (назартиниб), ASP8273, ACEA-0010, BI-1482694;
- 15 [0275] ингибиторы epha2, например MM-310;
- [0276] ингибиторы белка polycomb (EED), например MAK683;
- [0277] ингибитор DHFR/модулятор переносчика фолиевой кислоты 1/антагонист рецептора фолиевой кислоты, например пралатрексат;
- [0278] ингибиторы трансформилазы DHFR/GAR/тимидилатсинтазы/трансферазы, например, 20 динатрий пеметрексед;
- [0279] ингибиторы MAP-киназы p38, например, ралиметиниб;
- [0280] ингибиторы PRMT, например, MS203, PF-06939999, GSK3368715, GSK3326595;
- [0281] ингибиторы сфингозинкиназы 2 (SK2), например, опаганиб;
- [0282] стимуляторы фактора 2, связанного с ядерными эритроидными клетками 2, например, 25 омавелоксолон (RTA-408);
- [0283] ингибиторы тропомиозин-рецепторной киназы (TRK), например, LOXO-195, ONO-7579;
- [0284] ингибиторы муцина 1, например, GO-203-2C;
- [0285] ингибиторы белка MARCKS, например, BIO-11006;
- [0286] антагонисты фолатов, например, арфолитиксорин;
- 30 [0287] ингибиторы галектина-3, например, GR-MD-02;

- [0288] фосфорилированные ингибиторы P68, например, RX-5902;
- [0289] модуляторы CD95/TNF, например, офранерген обаденовек;
- [0290] ингибиторы пан-PIM киназы INCB-053914;
- [0291] стимуляторы гена IL-12, например, EGEN-001, тавокиноген, телеплазмид;
- 5 [0292] ингибиторы белка теплового шока HSP90, например, TAS-116, PEN-866;
- [0293] антагонисты VEGF/HGF, например, MP-0250;
- [0294] ингибиторы лиганда VEGF, например, биоаналог бевацизумаба;
- [0295] антагонисты рецептора VEGF/ингибиторы лиганда VEGF, например, рамуцирумаб;
- [0296] антагонисты рецептора VEGF-1/VEGF-2/VEGF-3; например, фруктинтиб;
- 10 [0297] модуляторы рецептора VEGF-1/VEGF-2, например, ограниченный эпитоп-пептидный пептид HLA-A2402/HLA-A0201;
- [0298] ингибитор лиганда фактора роста плаценты/ингибитор лиганда VEGF-A, например, афлиберцепт;
- [0299] ингибиторы тирозинкиназы SYK/тирозинкиназы JAK, например, ASN-002;
- 15 [0300] ингибиторы рецептора тирозинкиназы Trk, такие как ларотректиниба сульфат,
- [0301] ингибиторы киназы JAK3/JAK1/TBK1, например CS-12912;
- [0302] антагонист IL-24, например AD-IL24;
- [0303] модуляторы NLRP3 (белка 3 с доменами NACHT, LRR, PYD), например, BMS-986299;
- [0304] агонисты RIG-I, например RGT-100;
- 20 [0305] стимуляторы аэролизина, например топсализин;
- [0306] ингибиторы Р-гликопротеина 1, например HM-30181A;
- [0307] антагонисты CSF-1, например ARRY-382, BLZ-945;
- [0308] ингибиторы CCR8, например I-309, SB-649701, HG-1013, RAP-310;
- [0309] антитела к мезотелину, например SEL-403;
- 25 [0310] стимуляторы тимидинкиназы, такие как аглатимаген бесаденовек;
- [0311] ингибиторы Polo-подобной киназы 1, например PCM-075, онвансертиб;
- [0312] ингибиторы NAE, например певонедистат (MLN-4924), TAS-4464; модуляторы плейотропного пути, например авадомид (CC-122);
- [0313] Ингибиторы белка-1, связывающего амилоидный белок, модуляторы S/убиквитинлигазы,
- 30 такие как певонедистат;

- [0314] ингибиторы FoxM1, например тиострептон;
- [0315] ингибиторы UBA1, например TAK-243;
- [0316] ингибиторы тирозинкиназы Src, например VAL-201;
- [0317] ингибиторы VDAC/НК, например VDA-1102;
- 5 [0318] ингибиторы Elf4a, например рохинитиб, eFT226;
- [0319] стимуляторы гена TP53, например ad-p53;
- [0320] агонисты рецептора ретиновой кислоты, такие как третиноин;
- [0321] ингибиторы рецептора ретиноевой кислоты альфа (RAR α), например SY-1425;
- [0322] ингибиторы SIRT3, например YC8-02;
- 10 [0323] ингибиторы лиганда стромального фактора 1, например олаптезированный пегол (NOX-A12);
- [0324] модуляторы рецептора IL-4, такие как MDNA-55;
- [0325] стимуляторы аргиназы-I, например пегзиларгиназа;
- [0326] ингибиторы топоизомеразы I, такие как иринотекан гидрохлорид, онивид;
- [0327] ингибитор топоизомеразы I/ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа, например
- 15 PEG-SN38 (фиртекан пегол);
- [0328] ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа, например PT-2977, PT-2385;
- [0329] агонисты CD122 (рецептор IL-2), такие как пролейкин (алдеслейкин, IL-2); пегилированный IL-2 (например NKTR-214); модифицированные варианты IL-2 (например, THOR-707);
- [0330] агонист TLR7/TLR8, например NKTR-262;
- 20 [0331] агонисты TLR7, например DS-0509, GS-9620, LHC-165, TMX-101 (имиквимод);
- [0332] стимуляторы белка-супрессора опухолей p53, например кветрин;
- [0333] ингибиторы p53-связывающего белка Mdm4/Mdm2, например ALRN-6924;
- [0334] ингибиторы белка веретена кинезина (KSP), например филанесиб (ARRY-520);
- [0335] ингибиторы слитого белка CD80-fc, например FPT-155;
- 25 [0336] ингибиторы менина и белка лейкемии смешанного происхождения (MLL), например KO-539;
- [0337] агонисты x-рецепторов печени, например RGX-104;
- [0338] агонисты IL-10, например пегилодекакин (AM-0010);
- [0339] ингибиторы VEGFR/PDGFR, например вороланиб;
- [0340] ингибиторы IRAK4, например CA-4948;

- [0341] антитела к TLR-2, например OPN-305;
- [0342] модуляторы кальмодулина, например CBP-501;
- [0343] антагонисты глюкокортикоидных рецепторов, например релакорилант (CORT-125134);
- [0344] ингибиторы второго митохондриального активатора каспаз (SMAC), например BI-891065;
- 5 [0345] модуляторы лактоферрина, например LTX-315;
- [0346] ингибиторы протоонкогена KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT), например PLX-9486;
- [0347] специфические к рецептору фактора роста тромбоцитов альфа (PDGFRA)/мутанту протоонкогена KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT) антагонисты/ингибиторы, например BLU-285, DCC-2618;
- 10 [0348] ингибиторы экспортина 1, например элтанексор;
- [0349] ингибиторы гена CHST15, такие как STNM-01;
- [0350] антагонист рецептора соматостатина, например OPS-201;
- [0351] стимуляторы гена СЕВРА, такие как MTL-501;
- [0352] модуляторы гена DKK3, например MTG-201;
- 15 [0353] ингибиторы хемокина (CXCR1/CXCR2), например SX-682;
- [0354] ингибиторы p70s6k, например MSC2363318A;
- [0355] ингибиторы метионинаминопептидазы 2 (MetAP2), например M8891, APL-1202;
- [0356] ингибиторы аргинин-N-метилтрансферазы 5, например GSK-3326595;
- [0357] модуляторы CD71, например CX-2029 (ABBV-2029);
- 20 [0358] ингибиторы ATM (атаксии-телеангиэктазии), например AZD0156, AZD1390;
- [0359] ингибиторы CHK1, например GDC-0575, LY2606368 (прексасертиб), SRA737, RG7741 (CHK1/2);
- [0360] антагонисты CXCR4, например BL-8040, LY2510924, буриксафор (TG-0054), X4P-002, X4P-001-Ю, плериксафор;
- 25 [0361] ингибиторы EXH2, например GSK2816126;
- [0362] ингибиторы KDM1, например ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552;
- [0363] антагонисты CXCR2, например AZD-5069;
- [0364] антитела к GM-CSF, например лензилумаб;
- [0365] ингибиторы ДНК-зависимых протеинкиназ, например MSC2490484A (недисертиб), VX-984,
- 30 AsiDNA (DT-01); ингибиторы протеинкиназы C (PKC), например LXS-196, сотрастаурин;

- [0366] селективные ингибиторы рецепторов эстрогена (SERD), такие как фулвестрант (Faslodex®), RG6046, RG6047, RG6171, эласторант (RAD-1901), SAR439859 и AZD9496;
- [0367] селективные ковалентные антагонисты рецепторов эстрогена (SERCA), например H3B-6545;
- [0368] селективный модулятор рецепторов андрогенов (SARM), например GTX-024, даролутамид;
- 5 [0369] антагонисты активируемой трансформирующим фактором роста-бета (TGF-бета) киназы, например галунисертиб, LY3200882; Ингибиторы TGF-бета, описанные в WO 2019/103203;
- [0370] ингибиторы 1 бета-рецептора TGF, такие как PF-06952229;
- [0371] биспецифические антитела, такие как ABT-165 (DLL4/VEGF), MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137 /HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), JNJ-10 61186372 (EGFR/cMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), ванцизумаб (ангиопоэтины/VEGF), PF-06671008 (кадгерины/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APVO436 (CD123/CD3), флотетузумаб (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/тем), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA-4), KN-046 (PD-1/CTLA-4), MEDI-5752 (CTLA-4/PD-1), RO-7121661 15 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA-4), AK-104 (CTLA-4/PD -1), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3), AGEN1223, IMCgp100 (CD3/gp100), AGEN-1423, ATOR-1015 (CTLA-4/OX40), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), фарицимаб (VEGF-A/ANG-2), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), XmAb-13676 (CD3/CD20), TAK-252 (PD-1/OX40L), TG-1801 (CD19/ CD47), XmAb-18087 (SSTR2/CD3), 20 катумаксамаб (CD3/EpCAM), SAR-156597 (IL4/IL13), EMB-01 (EGFR/cMET), REGN-4018 (MUC16/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), навиксизумаб (DLL4/VEGF), GRB-1302 (CD3/ErbB2), вануцизумаб (VEGF-A/ANG-2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33), IMM-0306 (CD47/CD20), RG6076, MEDI5752 (PD-1/CTLA-4), LY3164530 (MET/EGFR);
- 25 [0372] ингибиторы альфа-кетоглутаратдегидрогеназы (KGDH), например CPI-613;
- [0373] ингибиторы XPO1, например селинексор (KPT-330);
- [0374] ингибиторы изоцитратдегидрогеназы 2 (IDH2), например эназидениб (AG-221);
- [0375] ингибиторы IDH1, например AG-120, и AG-881 (IDH1 и IDH2), IDH-305, BAY-1436032;
- [0376] ингибиторы гена IDH1, такие как ивосидениб,
- 30 [0377] модуляторы рецептора интерлейкина-3 (IL-3R), например SL-401;
- [0378] стимуляторы аргининдезимины, например пегаргимины (ADI-PEG-20);
- [0379] ингибиторы клаудина-18, например клаудиксимаб;
- [0380] ингибиторы β-катенина, например CWP-291;
- [0381] ингибиторы хемокинового рецептора 2 (CCR), например PF-04136309, CCX-872, BMS-813160 35 (CCR2/CCR5);

- [0382] ингибиторы тимидилатсинтазы, например ONX-0801;
- [0383] ингибиторы ALK/ROS1, например лорлатиниб;
- [0384] ингибиторы танкиразы, например G007-LK;
- 5 [0385] ингибиторы p53-связывающего белка Mdm2, например CMG-097, HDM-201; ингибиторы c-PIM, например PIM447;
- [0386] ингибиторы сфингозинкиназы-2 (SK2), например Yeliva® (ABC294640);
- [0387] ингибиторы ДНК-полимеразы, такие как сапатитабин;
- [0388] клеточный цикл/ингибиторы микропузырьков, например мезилат;
- 10 [0389] ингибиторы c-MET, например AMG-337, саволитиниб, тивантиниб (ARQ-197), капматиниб и тепотиниб, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (OMO-1), мерестиниб, HQP-8361;
- [0390] ингибиторы c-Met/VEGFR, например BMS-817378, TAS-115;
- [0391] ингибиторы c-Met/RON, например BMS-777607;
- [0392] ингибиторы BCR/ABL, такие как ребастиниб, аскиминиб, понатиниб (ICLUSIG®);
- [0393] ингибиторы MNK1/MNK2, например eFT-508;
- 15 [0394] ингибиторы протеинкиназы цитохрома P450 11B2/цитохром P450 17/AKT, такие как LAE-201;
- [0395] стимуляторы цитохрома P450 3A4, такие как митотан;
- [0396] ингибиторы лизин-специфической деметилазы-1 (LSD1), например CC-90011;
- [0397] ингибиторы CSF1R/KIT и FLT3, например пексидартиниб (PLX3397);
- 20 [0398] антагонисты тирозинкиназы/набора тирозинкиназы Flt3 и антагонисты рецептора PDGF, такие как дигидрохлорид кизартиниба;
- [0399] ингибиторы киназ, например вандетаниб;
- [0400] антагонисты E-селектина, например GMI-1271;
- [0401] индукторы дифференцировки, например третиноин;
- 25 [0402] ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), например осимертиниб (AZD-9291), цетуксимаб;
- 30 [0403] ингибиторы топоизомеразы, например адриамицин, доксорубицин, даунорубицин, дактиномицин, ДауноКсоме, Келикс, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, ММ-398 (липосомальный иринотекан), восароксин и GPX-150, альдоксорубицин, AR-67, мавелертиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010), ирофульвен (MGI-114);
- [0404] кортикостероиды, например кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон, преднизолон;

- [0405] ингибиторы киназы сигнальной трансдукции фактора роста;
- [0406] аналоги нуклеозидов, например DFP-10917;
- [0407] ингибиторы Axl, такие как BGB-324 (бемцентиниб), SLC-0211;
- [0408] ингибиторы Axl/Flt3, такие как гилтериниб;
- 5 [0409] ингибиторы белков с бромодоменами и экстрацеллюлярным доменом (BET), включая ABBV-744, BRD2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 6046), BRD3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8019), BRD4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23476), и специфичный для семенников бромодомен-содержащий белок (BRDT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 676), например INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158,
- 10 CC-90010, GSK525762 (молибресиб), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, CC-95775, мивебресиб, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610, GS-5829;
- [0410] ингибиторы PARP, например олапариб (MK7339), рупапариб, велипариб, талазопариб, ABT-767, BGB-290, флузолепали (SHR-3162), нирапариб (JNJ-64091742), бендамустина,
- 15 [0411] ингибиторы PARP/танкиразы, например 2X-121 (e-7499);
- [0412] IMP-4297, SC-10914, IDX-1197, HWH-340, CK-102, симмипариб;
- [0413] ингибиторы протеасом, например иксазомиб (NINLARO®), карфилзомиб (Kyprolis®), маризомиб, бортезомиб;
- [0414] ингибиторы глутаминазы, например CB-839 (телагленастат), бис-2-(5-фенилацетамидо-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этилсульфид (BPTES);
- 20 [0415] ингибиторы митохондриального комплекса I, например метформин, фенформин;
- [0416] вакцины, например пептидная вакцина TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, нелипепимут-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, галинпепимут-S, SVN53-67/M57-KLH, IMU-131, пептидная субъединичная вакцина (острый лимфобластный лейкоз,
- 25 University Children's Hospital Tuebingen); бактериальные векторные вакцины, например CRS-207/GVAX, аксалимоген филолисбак (ADXS11-001); вакцины на основе аденовирусных векторов, например надофараген фираденовек; аутологичная вакцина Gr96; вакцины на основе дендритных клеток, например CVactm, тапулденсел-Т, элтрапуденсел-Т, SL-701, BSK01TM, рокапуденсел-Т (AGS-003), DCVAC, CVactm, стапуденсел-Т, элтрапуденсел-Т, SL-701, BSK01TM, ADXS31-142, аутологичная дендритно-
- 30 клеточная вакцина (метастатическая злокачественная меланома, внутрикожная/внутривенная, Universitatkllinikum Erlangen); онколитические вакцины, например талимоген лагерпарепвек, пексастимоген девацирепвек, GL-ONC1, MG1-MA3, парвовирус H-1, ProstAtak, энаденотуцирев, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); терапевтические вакцины, например CVAC-301, CMP-001, CreaVax-BC, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, Proscavax™; вакцины на основе опухолевых клеток, например Vigil® (IND-14205), вакцина
- 35 Oncoquest-L; живая аттенуированная рекомбинантная вакцина против полиовируса серотипа 1, например PVS-RIPO; Адаглоксад симолеон; MEDI-0457; полученная из опухоли и обогащенная аутофагосомами противораковая вакцина DPV-001; PHK-вакцины, например CV-9209, LV-305; ДНК-вакцины, например

- MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; модифицированная вакцина против вируса осповакцины, экспрессирующая p53, например MVA-p53; DPX-Survivac; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; GI-4000; IO-103; неоантигенные пептидные вакцины, например AGEN-2017, GEN-010, NeoVax, RG-6180, GEN-009, PGV-001 (агонист TLR-3), GRANITE-001, NEO-PV-01; пептидные вакцины, нацеленные на белки теплового шока, например PhosphoSynVax™; Витеспен (HSPPC-96-C), вакцина против колоректального рака NANT, содержащая альдоксорубин, аутологичная вакцина опухолевых клеток + системный CpG-B + IFN-альфа (рак), IO-120 + IO-103 (вакцины PD-L1/PD-L2), вакцины на основе HB-201, HB-202, HB-301, TheraT®*;
- [0417] агонист TLR-3 / индукторы интерферона, например поли-ICLC (NSC-301463);
- [0418] ингибиторы STAT-3, например набабукасин (BBI-608);
- 10 [0419] ингибиторы АТФазы p97, например CB-5083;
- [0420] ингибиторы рецепторов белка Smoothed (SMO), например Odomzo® (сонидегиб, ранее LDE-225), LEQ506, висмодегиб (GDC-0449), BMS-833923, гласдегиб (PF-04449913), LY2940680 и итраконазол;
- [0421] модуляторы лиганда интерферона альфа, такие как интерферон альфа-2b, биоаналог интерферона альфа-2a (Biogenomics), роpegинтерферон альфа-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN альфа-2b),
- 15 мультиферон (Альфанабив, Вираген), интерферон альфа 1b, Роферон-А (Канферон, Ro-25-3036), биоаналог интерферона альфа-2a последующий биологический (Биозид) (Инмутаг, Интер 2А), биоаналог интерферона альфа-2b (Biosidus–Биоферон, Цитоферон, Ganapar, Beijing Kawin Technology–Каферон), Альфаферон, пегилированный интерферон альфа-1b, биоаналог пегинтерферона альфа-2b (Amega), рекомбинантный человеческий интерферон альфа-1b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2a, рекомбинантный
- 20 человеческий интерферон альфа-2b, конъюгат велтузумаб-IFN альфа 2b, Динавакс (SD-101) и интерферон альфа-n1 (Гумоферон, CM-10500, Сумиферон);
- [0422] модуляторы лиганда гамма-интерферона, например гамма-интерферон (ON-6000, Ogamma 100);
- [0423] модуляторы рецепторов IL-6, например тоцилизумаб, AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101);
- 25 [0424] ингибиторы белка теплового шока/антагонисты рецепторов IL-6, такие как силтуксимаб;
- [0425] модуляторы теломеразы, например тертомотид (GV-1001, HR-2802, Riavax) и иметелстат (GRN-163, JNJ-63935937);
- [0426] ингибиторы ДНК-метилтрансфераз, такие как темозоломид (CCRG-81045), децитабин, гуадецитабин (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 и азацитидин (CC-486);
- 30 [0427] ингибиторы ДНК-гиразы, например пиксантрон и собузоксан;
- [0428] ингибиторы ДНК-гиразы/ингибиторы топоизомеразы II, такие как амрубицин;
- [0429] ингибиторы белка семейства Bcl-2, например ABT-263, венетоклакс (ABT-199), ABT-737, RG7601 и AT-101;
- [0430] ингибиторы Bcl-2/Bcl-XL, такие как новитоклакс;

- [0431] ингибиторы Notch, например LY3039478 (кренигацестат), тарекстумаб (анти-Notch2/3), BMS-906024;
- [0432] стимуляторы гиалуронидазы, например PEGPH-20;
- 5 [0433] ингибиторы рецептора тирозинкиназы ErbB2/стимуляторы гиалуронидазы, такие как Герцептин Хилекта;
- [0434] ингибиторы пути Wnt, например SM-04755, PRI-724, WNT-974;
- [0435] ингибиторы гамма-секретазы, например PF-03084014, MK-0752, RO-4929097;
- [0436] ингибиторы Grb-2 (белок-2, связанный с рецептором фактора роста), например BP1001;
- [0437] соединения, индуцирующие путь TRAIL, например ONC201, ABBV-621;
- 10 [0438] модуляторы TRAIL, такие как SCB-313;
- [0439] ингибиторы киназы фокальной адгезии, например VS-4718, дефактиниб, GSK2256098;
- [0440] ингибиторы hedgehog, такие как саридегиб, сонидегиб (LDE225), глаздегиб;
- [0441] ингибиторы киназы Аигога, например ализертиб (MLN-8237) и AZD-2811, AMG-900, барасертиб, ENMD-2076;
- 15 [0442] модуляторы HSPB1 (белок теплового шока 27, HSP27), например бривудин, апаторсен;
- [0443] ингибиторы ATR, например BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (берзосертиб) и VX-970;
- [0444] ингибиторы Hsp90, например AUY922, оналеспиб (AT13387), SNX-2112, SNX5422;
- [0445] ингибиторы онкогена мышиноного двойного микробелка (mdm2), например DS-3032b, RG7775, 20 AMG-232, HDM201 и идасанутлин (RG7388);
- [0446] агонисты CD137, например урелумаб, утомилумаб (PF-05082566), AGEN2373, ADG-106, BT-7480;
- [0447] агонисты STING, например ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, GSK3745417;
- 25 [0448] ингибиторы FGFR, такие как FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455, Debio-1347;
- [0449] ингибиторы синтазы жирных кислот (FASN), например TVB-2640;
- [0450] ингибиторы антигена CD19, например MOR208, MEDI-551, AFM-11, инебилизумаб;
- [0451] CD44-связывающие вещества, например A6;
- 30 [0452] ингибиторы протеинфосфатазы 2A (PP2A), например LB-100;
- [0453] ингибиторы CYP17, например севитеронел (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920, абиратерона ацетат;

- [0454] агонисты RXR, например IRX4204;
- [0455] антагонисты белка hedgehog/Smoothed (hh/Smo), такие как таладегиб, патидегиб, висмодегиб;
- [0456] модуляторы C3 комплемента, например Imprime PGG;
- 5 [0457] агонисты IL-15, такие как ALT-803, NKTR-255, слитый белок интерлейкин-15/Fc, AM-0015, NIZ-985 и hetIL-15;
- [0458] ингибиторы EZH2 (усилитель субъединицы zeste гомолога 2), например таземетостат, CPI-1205, GSK-2816126, PF-06821497;
- [0459] онколитические вирусы, такие как пелареореп, CG-0070, препарат против MV-NIS, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, тасаденотурев (DNX-2401), воцимаген амиретрорепвек, RP-1, CVA21, Селивир, LOAd-703, OBP-301, IMLYGIC®;
- 10 [0460] ингибиторы DOT1L (гистон-метилтрансферазы), например пинометостат (EPZ-5676);
- [0461] токсины, например холерный токсин, рицин, экзотоксин *Pseudomonas*, токсин аденилатциклазы *Bordetella pertussis*, дифтерийный токсин и активаторы каспазы;
- 15 [0462] ДНК-плазмиды, например BC-819;
- [0463] ингибиторы PLK 1, 2 и 3, такие как воласертиб (PLK1);
- [0464] ингибиторы WEE1, например AZD-1775 (адавосертиб); ингибиторы Rho-киназы (ROCK), например AT13148, KD025;
- [0465] ингибиторы белка ингибирования апоптоза (IAP), например ASTX660, debio-1143, биринапант, APG-1387, LCL-161;
- 20 [0466] ингибиторы РНК-полимеразы, например лурбинектин (PM-1183), CX-5461;
- [0467] ингибиторы тубулина, например PM-184, BAL-101553 (лизаванбулин) и OXI-4503, флуорапацин (AC-0001), плинабулин, винфлюнин;
- [0468] агонисты Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4), например G100, GSK1795091 и PEPA-10;
- 25 [0469] ингибиторы фактора элонгации-1 альфа 2, например плитиделсин;
- [0470] Ингибиторы фактора элонгации 2/лиганды интерлейкина-2/стимуляторы НАД-АДФ-рибозилтрансферазы, такие как денилейкин дифтитокс;
- [0471] ингибиторы CD95, например APG-101, APO-010, асунерцепт;
- [0472] ингибиторы WT1, например DSP-7888;
- 30 [0473] ингибиторы субъединицы 1 (SF3B1) фактора сплайсинга 3B, например H3B-8800
- [0474] Агонисты ретиноидного Z-рецептора гамма (RORγ), например LYC-55716; и
- [0475] модуляторы микробиома, например SER-401, EDP-1503, MRx-0518.

[0476] В некоторых вариантах осуществления соединения, как описано в настоящем документе, вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, содержащими ингибитор или антагонист следующего: последовательность 1 регулятора апоптоза миелоидно-клеточного лейкоза (MCL1) (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4170); митоген-активируемая протеинкиназа 1 (MAP4K1) (также называемая киназой гематopoэтической клетки-предшественника 1 (HPK1), идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11184); диацилглицеринкиназа-альфа (DGKA, DAGK, DAGK1 или DGK-альфа), идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1606); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E или CD73; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4907); эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1 или CD39; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 593); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1 или TGFβ; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7040); гемоксигеназа 1 (HMOX1, HO-1 или HO1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3162); гемоксигеназа 2 (HMOX2, HO-2 или HO2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3163); фактор роста сосудистого эндотелия A (VEGFA или VEGF; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7422); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2, HER2, HER2/neu или CD340; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2064), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB, ERBB1 или HER1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1956); рецепторная тирозинкиназа ALK (ALK, CD246; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 238); поли(АДФ-рибоза) полимеразы 1 (PARP1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 142); поли(АДФ-рибоза) полимеразы 2 (PARP2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10038); TCDD-индуцибельная поли(АДФ-рибоза)-полимераза (TPARP, PARP7; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 25976); циклинзависимая киназа 4 (CDK4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1019); циклинзависимая киназа 6 (CDK6; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1021); член 14 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF14, HVEM, CD270; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8764); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 201633); X-сцепленный ингибитор апоптоза (XIAP, BIRC4, IAP-3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 331); бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 2 (BIRC2, cIAP1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 329); бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 3 (BIRC3, cIAP2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 330); бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 5 (BIRC5, сурвивин; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 332); C-C-хемокиновый рецептор 2 (CCR2, CD192; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 729230); C-C-хемокиновый рецептор 5 (CCR5, CD195; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1234); C-C-хемокиновый рецептор 8 (CCR8, CDw198; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1237); C-X-C-хемокиновый рецептор 2 (CXCR2, CD182; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3579); C-X-C-хемокиновый рецептор 3 (CXCR3, CD182, CD183; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2833); C-X-C-хемокиновый рецептор 4 (CXCR4, CD184; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7852); аргиназа (ARG1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 383), ARG2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 384)), карбоангидраза (CA1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 759), CA2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 760), CA3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 761), CA4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 762), CA5A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 763), CA5B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11238), CA6 (идентификационный номер гена в базе

- данных NCBI: 765), CA7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 766), CA8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 767), CA9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 768), CA10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56934), CA11 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 770), CA12 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 771), CA13 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 377677), CA14 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23632)), простагландин-эндопероксид-синтаза 1 (PTGS1, COX-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5742), простагландин-эндопероксид-синтаза 2 (PTGS2, COX-2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5743), секретируемая фосфолипаза A2, простагландин E-синтаза (PTGES, PGES; идентификационный номер гена: 9536), арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5, 5-LOX; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 240) и/или растворимая эпиксидгидролаза 2 (EPHX2, SEH; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2053); секретируемая фосфолипаза A2 (например PLA2G1B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5319); PLA2G7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7941), PLA2G3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 50487), PLA2G2A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5320); PLA2G4A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5321); PLA2G12A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 81579); PLA2G12B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 84647); PLA2G10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8399); PLA2G5 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5322); PLA2G2D (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 26279); PLA2G15 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23659)); индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3620); индоламин-2,3-диоксигеназа 2 (IDO2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 169355); альфа-субъединица индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3091); ангиопоетин 1 (ANGPT1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 284); эндотелиальная тирозинкиназа TEK (TIE-2, TEK, CD202B; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7010); Янус-киназа 1 (JAK1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3716); катенин бета-1 (CTNNB1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1499); гистондеацетилаза 9 (HDAC9; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 9734) и/или 5'-3' экзорибонуклеаза 1 (XRN1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54464).

Сигнальные модуляторы TCR

- 30 [0477] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более агонистами или антагонистом сигнальных модуляторов Т-клеточного рецептора (TCR). Активация Т-клеток через TCR и важна для развития тимоцитов и эффекторной Т-клеточной функции. Активация TCR способствует сигнальным каскадам, которые в конечном итоге определяют судьбу клеток посредством регуляции продукции цитокинов, выживаемости, пролиферации и
- 35 дифференцировки клеток. Примеры сигнальных модуляторов TCR включают, помимо прочего, CD2 (кластер дифференцировки 2, LFA-2, T11, рецептор LFA-3), CD3 (кластер дифференцировки 3), CD4 (кластер дифференцировки 4), CD8 (кластер дифференцировки 8), CD28 (кластер дифференцировки 28), CD45 (PTPRC, B220, GP180), LAT (линкер для активации Т-клеток, LAT1), Lck, LFA-1 (ITGB2, CD18, LAD, LCAMB), Src, Zap-70, SLP-76, DGKalpha, CBL-6, CISH, HPK1.
- 40 [0478] Примеры агониста кластера дифференцировки 3 (CD3), который можно вводить совместно, включают, помимо прочего, MGD015.

[0479] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами белков или рецепторов ингибирующих иммунных контрольных точек и/или с одним или более стимуляторами, активаторами или агонистами одного или более стимулирующих иммунных контрольных белков или рецепторов. Блокада или ингибирование ингибирующих иммунных контрольных точек может положительно регулировать активацию Т-клеток или NK-клеток и предотвращать ускользание от иммунологического надзора раковых клеток в опухолевом микроокружении. Активация или стимуляция стимулирующих иммунных контрольных точек может усилить эффект ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии злокачественного новообразования. В различных вариантах осуществления белки или рецепторы иммунных контрольных точек регулируют Т-клеточные ответы (например рассматриваются в Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110). В различных вариантах осуществления белки или рецепторы иммунных контрольных точек регулируют NK-клеточные ответы (например рассматриваются в Davis, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:64–75 и Chiossone, *et al.*, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671–688).

[0480] Примеры белков или рецепторов иммунных контрольных точек включают, помимо прочего, CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), белок 2, содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий вариабельный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных клеток-киллеров 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганда индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); члена 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); члена 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность А, родственная полипептиду МНС класса I (MICA); последовательность В, родственная полипептиду МНС класса I (MICB); CD274 (PDL1, PD-L1); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD-1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекулы клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок-4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM-3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); UL16-связывающий белок 1 (ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); белок гена активации лимфоцитов 3 (CD223); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров (KIR); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектинподобный рецептор

клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C3 (KLRC3, NKG2E); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор

5 клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1).

[0481] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более белков или рецепторов Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек включают, помимо прочего, CD274 (PDL1, PD-L1); лиганд 2 белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152);

10 CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий вариабельный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEM); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT);

20 белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3, CD223); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM-3); галектин 9 (LGALS9); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров (KIR); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); и иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1). В разных вариантах осуществления соединение комбинируют с одним или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, CD27, CD70; CD40,

30 CD40LG; индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, CD278); лиганда индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); члена 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); члена 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; молекулы клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155). См., например, Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110.

35

[0482] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более белков или рецепторов NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим,

40 иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный

цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); и лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1, CD94). В разных вариантах осуществления соединения комбинируют с одним или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); член 7 семейства SLAM (SLAMF7). См., например, Zhou et al., *J. Immunol.* (2017) 31:64–75; Fang, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54; и Chiossone, et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688.

[0483] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с ингибитором CD47 (IAP, MER6, OA3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 961). Примеры ингибиторов CD47 включают, но не ограничиваются этим, мкАт к CD47 (Vx-1004), мкАт к CD47 человека (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, гуманизированное антитело к CD47 (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938, ALX-148, TTI-621, RRx-001, DSP-107, VT-1021, TTI-621, TTI-622, IMM-02 SGN-CD47M. Примеры биспецифических антител к CD47, например IBI-322 (CD47/PD-L1), IMM-0306 (CD47/CD20), TJ-L1C4 (CD47/PD-L1), HX-009 (CD47/PD-1), PMC-122 (CD47/PD-L1), PT-217, (CD47/DLL3), IMM-26011 (CD47/FLT3), IMM-0207 (CD47/VEGF), IMM-2902 (CD47/HER2), BH29xx (CD47/PD-L1), IMM-03 (CD47/CD20), IMM-2502 (CD47/PD-L1), HMBD-004B (CD47/BCMA), HMBD-004A (CD47/CD33). Примеры антител к CD47, например IBI-188, TJX-4, SHR-1603, HLX-24, LQ-001, IMC-002, ZL-1201, IMM-01, B6H12, GenSci-059, TAY-018, PT-240, 1F8-GMCSF, SY-102, KD-015.

[0484] В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают белковый ингибитор (например антитело или его фрагмент, или миметик антитела) PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают малые органические молекулы ингибитора PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4.

[0485] Примеры ингибиторов CTLA4, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, ипилимумаб, тремелиумаб, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884, BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, HBM-4003, а также полиспецифические ингибиторы FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) и AK-104 (CTLA4/PD-1).

[0486] Примеры ингибиторов/антител PD-L1 (CD274) или PD-1 (PDCD1), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб, пидилизумаб, AMG-404, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317 (тислелизумаб), GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (торипалимаб), JNJ-

- 63723283, генолимзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (камрелизумаб), Sym-021, ABBV-181, PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT- 502, TSR-042 (достарлимаб), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (синтилимаб), HLX-20, KL- A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, а также мультиспецифические ингибиторы ФПТ-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), RO-7247669 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (домен PD-L1/TGFβ-EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), RG7769 (PD-1/TIM-3) и INBRX-105 (4 -
- 10 IBB/PDL1), GNS-1480 (PD-L1/EGFR), RG-7446 (Тецентрик, атезолизумаб), ABBV-181, ниволумаб (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), пембролизумаб (KEYTRUDA®, МК -3477, SCH-900475, ламбролизумаб, CAS рег. № 1374853-91-4), пидилизумаб, PF-06801591, BGB-A317 (тислелизумаб), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), CS-1003, HLX-10, MGA- 012, BI-754091, REGN-2810 (цемиплимаб), AGEN-2034, JS-001 (торипалимаб), JNJ-63723283, генолимзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054,
- 15 SHR-1201, SHR-1210 (камрелизумаб), Sym-021, ABBV-181, AK-105, PD1-PIK, BAT-1306, BMS-936559, атезолизумаб (MPDL3280A), дурвалумаб (MEDI-4736), авелумаб, CK-301, (MSB0010718C), MEDI-0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (спартализумаб), PDR001 + Тафинлар® + Мекинист®, MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (синтилимаб), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, и MDX1105-01.
- 20 **[0487]** Примеры ингибиторов PVRIG, которые можно вводить совместно, включают, без ограничения: COM-701.
- [0488]** Примеры ингибиторов TIGIT, которые можно вводить совместно, включают, без ограничения: BMS-986207, RG-6058, AGEN-1307, COM-902.
- [0489]** Примеры ингибиторов TIM-3, которые можно вводить совместно, включают, без ограничения:
- 25 TSR-022, LY-3321367, MBG-453, INCAGN-2390, RO-7121661 (PD-1/TIM-3), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), RG7769 (PD-1/TIM-3).
- [0490]** Примеры ингибиторов LAG-3, которые можно вводить совместно, включают, без ограничения: релатлимаб (ONO-4482), LAG-525, МК-4280, REGN-3767, INCAGN2385, TSR-033, MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1).
- 30 **[0491]** Примеры моноклональных антител к иммуноглобулиноподобному рецептору клеток-киллеров, трем доменам Ig и длинному цитоплазматическому хвосту 1 (KIR3DL1; KIR; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3811) моноклональные антитела, такие как лирилумаб (IPH-2102), IPH-4102.
- [0492]** Примеры антител к NKG2a, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего:
- 35 монализумаб.
- [0493]** Примеры антител к VISTA, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: HMBD-002, CA-170 (PD-L1/VISTA).

[0494] Примеры антител к CD70, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: AMG-172.

[0495] Примеры антител к CD20, которые можно вводить совместно, включают, без ограничения: обинутузумаб, IGN-002, PF-05280586.

5 [0496] Примеры антител к ICOS, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: JTX-2011, GSK3359609.

[0497] Примеры агонистов ICOS, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: ICOS-L.COMP (Garipey, J. et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (May 9-13, San Diego) 2019, Abst 71.5).

10 **Агонисты или активаторы членов суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF)**

[0498] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с агонистом одного или более членов суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF), например, агонистом одного или более из TNFRSF1A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7132), TNFRSF1B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134;

15 идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30,

идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, идентификационный номер

20 гена в базе данных NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8793),

25 TNFRSF11A (CD265, RANK, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8792), TNFRSF11B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357,

30 идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8784), TNFRSF19 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 27242), и TNFRSF25 (DR3, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8718).

[0499] Примеры антител к TNFRSF4 (OX40), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (таволиксизумаб), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, и те, которые описаны в

35 WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281, и WO2018089628.

[0500] Примеры антитела к члену 10b суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10B, DR5, TRAILR2), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, например, DS-8273, CTB-006, INBRX-109, GEN-1029.

[0501] Примеры антител к TNFRSF5 (CD40), которые можно вводить совместно, включают, без ограничения, RG7876, SEA-CD40, APX-005M и ABBV-428, ABBV-927, JNJ-64457107.

[0502] Примеры антител к TNFRSF7 (CD27), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, варлилумаб (CDX-1127).

5 [0503] Примеры антител к TNFRSF9 (4-1BB, CD137), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, урелумаб, утомилумаб (PF-05082566), AGEN2373 и ADG-106.

[0504] Примеры антител к TNFRSF17 (BCMA), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, GSK-2857916.

10 [0505] Примеры антител к TNFRSF18 (GITR), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323 и антитела, описанные в WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 и WO2018089628. В некоторых вариантах осуществления совместно вводят антитело или его фрагмент, нацеленные на TNFRSF4 (OX40) и TNFRSF18 (GITR). Такие антитела описаны, например, в WO2017096179 и WO2018089628.

15 [0506] Примеры антител к TRAILR1, TRAILR2, TRAILR3, TRAILR4, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, ABBV-621.

[0507] Примеры биспецифических антител, нацеленных на членов семейства TNFRSF, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), AFM-13 (CD16/CD30), REGN-1979 (CD20/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), XmAb-13676 (CD3/CD20), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-
20 5458 (CD3/BCMA) и IMM-0306 (CD47/CD20), и AMG-424 (CD38.CD3).

Генерация и сигнализация аденозина

[0508] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с агонистом или антагонистом A1R, A2AR, A2BR, A3R, CD73, CD39, CD26.

[0509] Примеры агонистов аденозинового рецептора A3 (A3R) включают намоденозон (CF102).

25 [0510] Примеры антагонистов A2aR/A2bR включают AB928.

[0511] Примеры антител к CD73 включают MEDI-9447 (олеклумаб), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, CPI-006.

[0512] Примеры ингибиторов CD73 включают AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708;

[0513] Примеры ингибиторов CD39/CD73 включают PBF-1662.

30 [0514] Примеры антител к CD39 включают TTX-030.

[0515] Примеры антагонистов аденозинового рецептора A2A включают CPI-444, AZD-4635, преладенант, PBF-509.

[0516] Примеры ингибиторов аденозиндеаминазы включают пентостатин, кладрибин.

[0517] Примеры ингибиторов аденозиндеаминазы включают пентостатин, кладрибин.

Агонист FLT3

[0518] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с агонистом FLT3 (FLK2, STK1, CD135, FLK-2, ID гена: 2322).

[0519] Примеры агониста FLT3 включают без ограничения GS-3583, Sym-027, антитело к агонисту FLT3 (солидные опухоли), RIVAL-01, CDX-301, ONCR-177.

Агенты, нацеленные на c-kit

[0520] В некоторых вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с ингибитором c-kit (PBT, SCFR, CD117, MASTC; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3815).

[0521] Примеры ингибиторов c-kit включают иматиниба мезилат, JSP-191, BLU-263, CD117-ADC, AZD3229 (ингибитор c-kit/PDGFR), телатиниб (ингибитор c-kit/PDGF/VEGF2), квизартиниба дигидрохлорид (FLT3/c-kit), пексидартиниба гидрохлорид (CSF1R/FLT3/c-kit), авапритиниб (ингибитор PDGFR/c-Kit), вороланиб (мультикиназный ингибитор VEGF/PDGFR/c-kit) и рипретиниб (ингибитор c-kit/PDGFR α).

[0522] Примеры мультикиназных ингибиторов c-kit включают дазатиниб, иматиниб, нилотиниб, сорафениб, ленватиниба мезилат, кабозантиниба малат, AL-8326, ZLJ-33, KBP-7018, сунитиниба малат, производные пазопаниба, AGX-73, ребастиниб, NMS-088, луситаниба гидрохлорид, мидостаурин, цедираниб, довитиниб, ситраватиниб, тивозаниб, маситиниб, регорафениб, HQP-1351, кабозантиниб, понатиниб и фамитиниба L-малат. Примеры антител к c-kit включают CDX-0158, CDX-0159 и FSI-174.

Агенты, нацеленные на SIRPальфа

[0523] В некоторых вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с ингибитором SIRPальфа (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 140885).

[0524] Примеры ингибиторов SIRPальфа включают AL-008, RRx-001 и CTX-5861.

[0525] Примеры антител к SIRPальфа включают FSI-189, ES-004, BI765063, ADU1805 и CC-95251.

Привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы

[0526] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с биспецифическим рекрутером Т-клеток (например, без Fc) или биспецифическим антителом к CD3 (например, с Fc). Иллюстративные биспецифические антитела к CD3 или BiTE, которые можно вводить совместно, включают AMG-160 (PSMA/CD3), AMG-212 (PSMA/CD3), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), AMG-427 (FLT3/CD3), AMG-562 (CD19/CD3), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), AMG-673 (CD33/CD3), AMG-701 (BCMA/CD3), AMG-757 (DLL3/CD3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), BLINCYTO® (CD19/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), huGD2-BsAb (CD3/GD2), PF-06671008 (кадгерин/CD3), APVO436 (CD123/CD3), ERY974, флотетузумаб (CD123/CD3), GEM333 (CD3/CD33), GEMoab (CD3/PSCA), REGN-1979 (CD20/CD3), REGN-5678 (PSMA/CD28), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/гем), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3), IMCgp100 (CD3/gp100), XmAb-14045 (CD123/CD3), XmAb-13676 (CD3/CD20), XmAb-18087 (SSTR2/CD3), катумаксомаб (CD3/EpCAM), REGN-4018 (MUC16/CD3), RG6026, RG6076,

RG6194, RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), GRB-1302 (CD3/ErbB2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33), PF-06863135 (BCMA/CD3), SAR440234 (CD3/CDw123).

Соответственно, биспецифические молекулы, связывающиеся с CD3, могут иметь или не иметь Fc.

Иллюстративные привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы, которые можно вводить совместно

- 5 с CD3-мишенью и опухолеассоциированным антигеном, как описано в данном документе, включая, например, CD19 (например, блинатумомаб); CD33 (например, AMG330); CEA (например, MEDI-565); Орфан-рецептор 1, подобный рецептору тирозинкиназы (ROR1) (Gohil, *et al.*, *Oncoimmunology*. (2017) May 17;6(7):e1326437); PD-L1 (Horn, *et al.*, *Oncotarget*. 2017 Aug 3;8(35):57964-57980); и EGFRvIII (Yang, *et al.*, *Cancer Lett*. 2017 Sep 10;403:224-230).

10 Привлекающие натуральные клетки-киллеры (NK) биспецифические и триспецифические активаторы

[0527] В различных вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, комбинируют с привлекающим NK-клетки биспецифическим активатором (BiKE) или привлекающим NK-клетки триспецифическим активатором (TriKE) (например, не имеющим Fc) или биспецифическим антителом (например, имеющим Fc) против NK-клеточного активирующего рецептора, например, CD16A, 15 лектиновых рецепторов C-типа (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H и NKG2F), рецепторов натуральной цитотоксичности (NKP30, NKP44 и NKP46), лектин-подобных рецепторов C-типа клеток-киллеров (NKP65, NKP80), Fc-рецептора FcγR (который опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность), рецепторов семейства SLAM (например, 2B4, SLAMF6 и SLAMF7), иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (KIR) (KIR-2DS и KIR-3DS), DNAM-1 и CD137 (41BB). Иллюстративные 20 биспецифические антитела к CD16, BiKE или TriKE, которые можно вводить совместно, включают AFM26 (BCMA/CD16A) и AFM-13 (CD16/CD30). Соответственно, биспецифические молекулы, связывающиеся с CD16, могут иметь или не иметь Fc. Иллюстративные привлекающие NK-клетки биспецифические активаторы, которые можно вводить совместно с CD16-мишенью и одним или более 25 опухолеассоциированными антигенами, как описано в данном документе, включая, например, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD123, EGFR, EpCAM, ганглиозид GD2, HER2/neu, HLA класса II и FOLR1. BiKE и TriKE описаны, например, в Felices, *et al.*, *Methods Mol Biol*. (2016) 1441:333–346; Fang, *et al.*, *Semin Immunol*. (2017) 31:37-54.

ингибиторы регулятора апоптоза MCL1, члена семейства BCL2 (MCL1)

- [0528] В разных вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, 30 комбинируют с ингибитором регулятора апоптоза MCL1, члена семейства BCL2 (MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3; mcl1/EAT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4170). Примеры ингибиторов MCL1 включают: AMG-176, AMG-397, S-64315, и AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037, и те, которые описаны в WO2018183418, WO2016033486, и WO2017147410.

Ингибиторы киназа гематопозитической клетки-предшественника 1 (HPK1)

- 35 [0529] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором активированной митогеном протеинкиназной киназы 1 (MAP4K1, HPK1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11184). Примеры ингибиторов киназы гематопозитической клетки-предшественника 1 (HPK1) включают, но не ограничиваясь этим, те, которые описаны в WO-2018183956, WO-2018183964, WO-2018167147, WO-2018183964, WO-2016205942, WO- 40 2018049214, WO-2018049200, WO-2018049191, WO-2018102366, WO-2018049152 и WO-2016090300.

Ингибиторы регулирующих апоптотических сигналов киназы (ASK)

[0530] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором киназы ASK, например, митоген-активируемой протеинкиназой-киназой 5 (MAP3K5; ASK1, MAPKKK5, MEKK5; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4217). Примеры ингибиторов ASK1 включают, но не ограничиваясь этим, ингибиторы, описанные в WO 2011/008709 (Gilead Sciences) и WO 2013/112741 (Gilead Sciences).

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)

[0531] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 695). Примеры ингибиторов BTK включают, помимо прочего, (S)-6-амино-9-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-7-(4-феноксифенил)-7H-пурин-8(9H)-один, акабрутиниб (ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, ибрутиниб (имбрувика), M-2951 (евобрутиниб), M7583, тирабрутиниб (ONO-4059), PRN-1008, спебрутиниб (CC-292), TAK-020, векабрутиниб, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, TAS-5315, Calquence + AZD6738 и Calquence + данватирсен.

Ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK)

[0532] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором циклинзависимой киназы 1 (CDK1, CDC2; CDC28A; P34CDC2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 983); циклинзависимой киназы 2 (CDK2, CDKN2; p33(CDK2); идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1017); циклинзависимой киназы 3 (CDK3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1018); циклинзависимой киназы 4 (CDK4, CMM3; PSK-J3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1019); циклинзависимой киназы 6 (CDK6, MCPH12; PLSTIRE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1021); циклинзависимой киназы 7 (CDK7, CAK; CAK1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1022); циклинзависимой киназы 9 (CDK9, TAK; C-2k; CTK1; CDC2L4; PITALRE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1025). Ингибиторы CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 и/или 9 включают, помимо прочего, абемациклиб, альвоцидиб (HMR-1275, флавопиридол), AT-7519, динациклиб, ибранс, ФЛХ-925, LEE001, палбоциклиб, рибоциклиб, ригосертиб, селинексор, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, милциклиб, трилациклиб, PF-06873600, AZD4573, и TG-02.

Ингибиторы рецепторов дискоидинового домена (DDR)

[0533] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с ингибитором рецептора дискоидинового домена тирозинкиназы 1 (DDR1, CAK, CD167, DDR, EDDR1, HGK2, MCK10, NEP, NTRK4, PTK3, PTK3A, RTK6, TRKE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 780); и/или рецептора дискоидинового домена тирозинкиназы 2 (DDR2, MIG20a, NTRKR3, TKT, TYRO10, WRCN; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4921). Примеры ингибиторов DDR включают, но не ограничиваясь этим, дазатиниб и ингибиторы, которые описаны в WO2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical), и WO2013/034933 (Imperial Innovations).

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC)

[0534] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором гистондеацетилазы, например, гистондеацетилазы 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; идентификационный номер гена: 9734). Примеры ингибиторов HDAC включают, помимо прочего, абексिनостат, ACY-241, AR-42, BEBT-908, белиностат, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (фимепинонат), энтиностат, гивинонат, моцетинонат, панобинонат, працинонат, хизинонат (JNJ-26481585), резминонат, риколинонат, SHP-141, вальпроевую кислоту (VAL-001), воринонат, тиностамустин, реметинонат, энтиностат, ромидепсин, туцидинонат.

Ингибиторы индолеамин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO1)

[0535] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3620). Примеры ингибиторов IDO1 включают, но не ограничиваясь этим, BLV-0801, эпакадостат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, индоксимод, NKTR-218, вакцину на основе NLG-919, PF-06840003, производные пиранонафтохинона (SN-35837), ресминонат, SBLK-200802, BMS-986205, и shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

Ингибиторы Янус-киназы (JAK)

[0536] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с ингибитором янус-киназы 1 (JAK1, JAK1A, JAK1B, JTK3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3716); Янус-киназа 2 (JAK2, JTK10, THCYT3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3717); и/или Янус-киназа 3 (JAK3, JAK-3, JAK3_HUMAN, JAKL, L-JAK, LJAK; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3718). Примеры ингибиторов JAK включают, но не ограничиваясь этим, AT9283, AZD1480, барицитиниб, BMS-911543, федратиниб, филготиниб (GLPG0634), гандотиниб (LY2784544), INCB039110 (итацитиниб), лестауртиниб, момеритиниб, (CYT0387), NS-018, пакритиниб (SB1518), пецитиниб (ASP015K), руксолитиниб, тофацитиниб (ранее тасоцитиниб), INCB052793 и XL019.

Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (MMP)

[0537] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором матричной металлопептидазы (MMP), например, ингибитором MMP1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4312), MMP2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4313), MMP3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4314), MMP7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4316), MMP8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4317), MMP9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4318); MMP10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4319); MMP11 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4320); MMP12 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4321), MMP13 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4322), MMP14 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4323), MMP15 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4324), MMP16 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4325), MMP17 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4326), MMP19 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4327), MMP20

(идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 9313), MMP21 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 118856), MMP24 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10893), MMP25 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 64386), MMP26 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56547), MMP27 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 64066) и/или MMP28 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 79148). Примеры ингибиторов MMP9 включают, но не ограничиваясь этим, маримастат (BB-2516), ципемастат (Ro 32-3555), GS-5745 (андекаликсимаб) и ингибиторы, описанные в WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

Ингибиторы RAS и пути RAS

[0538] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором протоонкогена KRAS, ГТФазы (KRAS; известный как NS; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3845); протоонкоген NRAS, ГТФаза (NRAS; известный как NS6; CMNS; NCMS; ALPS4; N-ras; NRAS1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4893); протоонкоген NRAS, ГТФаза (HRAS; известный как CTLO; KRAS; HAMS; HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras; p21ras; C-H-RAS; c-K-ras; H-RASID; c-Ki-ras; C-BAS/HAS; C-HA-RAS1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3265); . Ингибиторы Ras могут ингибировать Ras либо на уровне полинуклеотида (например, ингибитора транскрипции), либо на уровне полипептида (например, ингибитора фермента ГТФазы). В некоторых вариантах осуществления ингибиторы нацелены на один или более белков в пути Ras, например, ингибируют один или более из EGFR, Ras, Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf), MEK (MEK1, MEK2), ERK, PI3K, AKT и mTOR.

[0539] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором KRAS. Примеры ингибиторов KRAS включают AMG-510, COTI-219, MRTX-1257, ARS-3248, ARS-853, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, ARS-1620 (G12C), SML-8-73-1 (G12C), соединение 3144 (G12D), Kobe0065/2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) и K-Ras(G12D)-селективные ингибирующие пептиды, включая KRpep-2 (Ac-RRRCPLYISYDPVCRR-NH₂) (SEQ ID NO: 108) и KRpep-2d (Ac-RRRRCPYISYDPVCRRRR-NH₂) (SEQ ID NO:109).

[0540] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором мРНК KRAS. Иллюстративные ингибиторы мРНК KRAS включают анти-KRAS U1 адаптер, AZD-4785, siG12D-LODER™ и экзосомы с siG12D.

[0541] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором MEK. Иллюстративные ингибиторы MEK, которые можно вводить совместно, включают биниметиниб, кобиметиниб, PD-0325901, пимасертиб, RG-7304, селуметиниб и траметиниб.

[0542] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором AKT. Иллюстративные ингибиторы AKT, которые можно вводить совместно, включают RG7440, MK-2206, ипатасертиб, афуресертиб, AZD5363 и ARQ-092, капивасертиб, трицирибин, ABTL-0812 (PI3K/Akt/mTOR).

[0543] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором Raf. Иллюстративные ингибиторы Raf, которые можно вводить совместно с

BGB-283 (Raf/EGFR), HM-95573, LXH-254, LY-3009120, RG7304, TAK-580, дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб (LGX818), PLX8394. RAF-265 (Raf/VEGFR), ASN-003 (Raf/PI3K).

5 [0544] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором ERK. Иллюстративные ингибиторы ERK, которые можно вводить совместно, включают LTT-462, LY-3214996, МК-8353, равоксертиниб, GDC-0994 и уликсертиниб.

10 [0545] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором PI3K. Иллюстративные ингибиторы PI3K, которые можно вводить совместно, включают иделалисиб (Zydelig®), алпелисиб, бупарлисиб и пиктилисиб. Иллюстративные ингибиторы PI3K/mTOR, которые можно вводить совместно, включают дактолисиб, омипалисиб, вокталисиб, гедатолисиб, GSK2141795 и RG6114.

[0546] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором mTOR. Примеры ингибиторов mTOR, которые можно вводить совместно, включают сапанисертиб, вистусертиб (AZD2014), ME-344, сиролимуc (пероральный наноморфный состав, рак), и TYME-88 (mTOR/цитохром P450 3A4).

15 [0547] В некоторых вариантах осуществления Ras-зависимое злокачественное новообразование (например, NSCLC), имеющее мутации CDKN2A, можно ингибировать совместным введением ингибитора MEK селуметиниба и ингибитора CDK4/6 пальбоциклиба. См., например, Zhou, *et al.*, *Cancer Lett.* 2017 Nov 1;408:130-137. Кроме того, K-RAS и мутантный N-RAS могут быть уменьшены необратимым ингибитором ERBB1/2/4 нератинибом. См., например, Booth, *et al.*, *Cancer Biol Ther.* 2018 Feb 1;19(2):132-137.

20 [0548] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором RAS. Примеры ингибиторов RAS включают NEO-100 и ригосертиб.

[0549] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с антагонистом EGFR, таким как AMG-595, нецитумумаб, ABBV-221, депатуклизумаб мафодотин (ABT-414), томузотуксимаб, ABT-806, вектибикс, модотуксимаб или RM-1929.

25 [0550] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором протеинтирозинфосфатазы нерецепторного типа 11 (PTPN11; BPTP3, CFC, JMML, METCDS, NS1, PTP-1D, PTP2C, SH-PTP2, SH-PTP3, SHP2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5781). Примеры ингибиторов SHP2 включают TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630, SAR442720 и ингибиторы, описанные в WO2018172984 и WO2017211303.

30 [0551] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором активированной митогеном протеинкиназы 7 (MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5609). Примеры ингибиторов MEK включают антрохинонол, биниметиниб, СК-127, кобиметиниб (GDC-0973, XL-518), МТ-144, селуметиниб (AZD6244), сорафениб, траметиниб (GSK1120212), упрозертиб +
35 траметиниб, PD-0325901, пимасертиб, LTT462, AS703988, CC-90003, рефаметиниб, TAK-733, CI-1040, RG7421.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

- [0552] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с ингибитором каталитической субъединицы фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы, например, каталитической субъединицы альфа фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CA, CLAPO, CLOVE, CWS5, MCAP, MCM, MCMTC, PI3K, PI3K-альфа, p110-альфа; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5290); каталитической субъединицы бета фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CB, P110-бета, PI3K, PI3K-бета, PIK3C1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5291); каталитической субъединицы гамма фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CG, PI3CG, PI3K, PI3K-гамма, PIK3, p110-гамма, p120-PI3K; идентификационный номер гена: 5494); и/или каталитической субъединицы дельта фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CD, APDS, IMD14, P110-дельта, PI3K, p110D, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5293). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K представляет собой ингибитор пан-PI3K. Примеры ингибиторов PI3K включают, но не ограничиваясь этим, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, бупарлисиб (BKM120), BYL719 (альпелисиб), CH5132799, копанлисиб (BAY 80-6946), дувелисиб, GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, иделалисиб (Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, ригосертиб, RP5090, RP6530, SRX3177, таселисиб, TG100115, TGR-1202 (умбралисиб), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, вортманнин, ZSTK474, и соединения, описанные в WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga), и WO 2014/201409 (Gilead Sciences).

Ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK)

- [0553] В некоторых вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором активируемой митогеном протеинкиназы киназы 7 (MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5609). Примеры ингибиторов MEK включают антрохинонол, биниметиниб, кобиметиниб (GDC-0973, XL-518), MT-144, селуметиниб (AZD6244), сорафениб, траметиниб (GSK1120212), упрозертиб + траметиниб, PD-0325901, пимасертиб, LTT462, AS703988, CC-90003, рефаметиниб.

Ингибиторы тирозинкиназы селезенки (SYK)

- [0554] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором тирозинкиназы, ассоциированной с селезенкой (SYK, p72-Syk, идентификационный номер гена: 6850). Примеры ингибиторов SYK включают, но не ограничиваются ими, 6-(1H-индазол-6-ил)-N-(4-морфолинофенил)имидазо[1,2-a]пирозин-8-амин, BAY-61-3606, цердулатиниб (PRT-062607), энтосплетиниб, фостаматиниб (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, таматиниб (R406) и те, которые описаны в US 8450321 (Gilead Connecticut) и описаны в US 2015/0175616.

Агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR)

[0555] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с агонистом toll-подобного рецептора (TLR), например, агонистом TLR1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7096), TLR2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7097),

TLR3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7098), TLR4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7099), TLR5 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7100), TLR6 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10333), TLR7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51284), TLR8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51311), TLR9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54106), и/или TLR10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 81793). Примеры агонистов TLR7, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, DS-0509, GS-9620, LHC-165, TMX-101 (нимиквимод), GSK-2245035, резиквимод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, и соединения, описанные в US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), и US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) и US20130251673 (Novira Therapeutics). Агонист TLR7/TLR8, который можно вводить совместно, представляет собой NKTR-262. Примеры агонистов TLR8, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолимод, резиквимод, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, и соединения, описанные в US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), и US20130251673 (Novira Therapeutics). Примеры агонистов TLR9, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваются этим, AST-008, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, литенимод, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолимод, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефтолимод (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10 и PUL-042. Примеры агониста TLR3 включают ринтатолимод, поли-ICLC, RIBOXXON®, Ароххим, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, и ND-1.1.

30 [0556] Примеры ингибиторов TLR8 включают, помимо прочего, E-6887, IMO-8400, IMO-9200 и VTX-763.

[0557] Примеры агонистов TLR8 включают, помимо прочего, MCT-465, мотолимод, GS-9688 и VTX-1463.

35 [0558] Примеры ингибиторов TLR9 включают, помимо прочего, AST-008, IMO-2055, IMO-2125, лефтолимод, литенимод, MGN-1601 и PUL-042.

[0559] Примеры агониста TLR7/TLR8, такого как NKTR-262, IMO-4200, MEDI-9197 (телратолимод), резиквимод;

[0560] Примеры агонистов TLR включают, помимо прочего: лефтолимод, тилсотолимод, ринтатолимод, DSP-0509, AL-034, G-100, кобитолимод, AST-008, мотолимод, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, телратолимод.

40

Стимулятор генов интерферона (STING)

[0561] В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой стимулятор генов интерферонов (STING). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор рецептора STING выбран из группы, состоящей из ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-диметилксантенон-4-уксусной кислоты (DMXAA), циклического GAMP (сGAMP) и циклического ди-AMP.

Ингибиторы тирозинкиназы (TKI)

[0562] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с ингибитором тирозинкиназы (TKI). TKI могут быть нацелены на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) и рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Примеры TKI включают, помимо прочего, акситиниб, афатиниб, ARQ-087 (деразантиниб), asp5878, AZD3759, AZD4547, бозутиниб, бригафиниб, кабозантиниб, цедираниб, креноланиб, дакомитиниб, дазатиниб, довитиниб, E-6201, эрдафитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, гилтеритиниб (ASP-2215), FP-1039, HM61713, икотиниб, иматиниб, KX2-391 (Src), лапатиниб, лестауртиниб, ленватиниб, мидостаурин, нинтеданиб, ODM-203, олмутиниб, осимертиниб (AZD-9291), пазопаниб, понатиниб, poziотиниб, квизартиниб, радотиниб, роцилетиниб, сульфатиниб (HMPL-012), сунитиниб, L-малат фамитиниба (MAC-4), тивоаниб, TH-4000, тивоаниб и MEDI-575 (антитело к PDGFR), TAK-659, кабозантиниб.

Ингибиторы индолеамин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO1)

[0563] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3620). Примеры ингибиторов IDO1 включают, но не ограничиваясь этим, BLV-0801, эпакадостат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, индоксимод, NKTR-218, вакцину на основе NLG-919, PF-06840003, производные пиранонафтохинона (SN-35837), ресминостат, SBLK-200802, BMS-986205, и shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

Химиотерапевтические агенты

[0564] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с химиотерапевтическим агентом или антинеопластическим агентом.

[0565] В контексте данного документа подразумевается, что термин «химиотерапевтический агент» или «химиотерапевтическое средство» (или «химиотерапия» в случае лечения химиотерапевтическим агентом) включает любое небелковое (например, непептидное) химическое соединение, применимое при лечении рака. Примеры химиотерапевтических агентов включают следующее, но не ограничиваются ими: алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодепа, карбоквон, метуредеп и уредеп; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и тримемлоломеламин; ацетогенины, например, буллатин и буллатинон; камптотecin, включая синтетический аналог топотекан; бриностатин, каллистатин; CC-1065, включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин; криптофицины, особенно криптофицин 1 и криптофицин 8; доластатин; дуокармицин, включая

синтетические аналоги KW-2189 и CBI-TMI; элеутеробин; 5-азациитидин; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, например, хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, глюфосфамид, эвафосфамид, бендамустин, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамин оксид гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид и урамустин; нитрозомочевины, например, кармустин, хлорозотоцин, форемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, например, эндиновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гамма-II и калихеамицин-фи I1), динемидин, включая динемидин А, бисфосфонаты, например, клодронат, эсперамицин, хромофор неокарзиностатина и родственные хромофоры антибиотика хромопротейн энедина, аклаиномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофиллин, хромомицины, дактиномицин, даунорубин, деторубин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубин (включая морфолинодоксорубин, цианоморфолинодоксорубин, 2-пирролинодоксорубин и дезоксидоксорубин), эпирубин, эзрубин, идарубин, марцелломицин, митомицины, например, митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин и зорубин; антиметаболиты, например, метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, например, демоптерин, метотрексат, птероптерин и триметотрексат; аналоги пурина, например, кладрибин, пентостатин, флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн и тиогуанин; аналоги пиримидина, например, анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин и флоксуридин; андрогены, например, калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан и тестостерон; средства, угнетающие функции надпочечников, например, аминоглутетимид, митотан и трилостан; восполнитель фолиевой кислоты, например, фолиновая кислота; радиотерапевтические агенты, такие как радий-223, 177-Lu-PSMA-617; трихотецены, особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангицин; таксоиды, например, паклитаксел (TAXOL®), абраксан, доцетаксел (TAXOTERE®), кабазитаксел, BIND-014, тезетаксел; аналоги платины, например, цисплатин и карбоплатин, наноплатин NC-6004; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминоклеволиновая кислота; энилурацил; амсакрин; гестрабуцил; бисантрон; эдотраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элформитин; эллиптиния ацетат; эпотион; этоглоид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лейковорин; лонидамин; майтанзиноиды, например, майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; фенамет; пирарубин; лозоксантрон; фторпиримидин; фолиновая кислота; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахарид-К (PSK); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; теназоновая кислота; трабектин, триазикивон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митотаксол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепал; хлорамбуцил; гемцитабин (GEMZAR®); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдотрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (DFMO); ретиноиды, например, ретиноевая кислота; капецитабин; NUC-1031; FOLFOX (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, оксалиплатин); FOLFIRI (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, иринотекан); FOLFOXIRI (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, оксалиплатин, иринотекан), FOLFIRINOX (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, иринотекан, оксалиплатин) и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных. Такие агенты могут быть конъюгированы с

антителом или любым нацеленным агентом, описанным в данном документе, для создания конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) или нацеленного конъюгата лекарственного средства.

Антигормональные агенты

[0566] В определение «химиотерапевтического агента» также входят антигормональные агенты, например, антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), ингибиторы фермента ароматазы, антиандрогены и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных, действие которых регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли.

[0567] Примеры антиэстрогенов и SERM включают, например, тамоксифен (включая NOLVADEX ТМ), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен (FARESTON®).

[0568] Ингибиторы фермента ароматазы регулируют выработку эстрогена в надпочечниках. Примеры включают 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, мегестрола ацетат (MEGACE®), экзестан, форместан, фадрозол, ворозол (RIVISOR®), летрозол (FEMARA®) и анастрозол (ARIMIDEX®).

[0569] Примеры антиандрогенов включают апалутамид, абиратерон, энзалутамид, флутамид, галетерон, нилутамид, бикалутамид, лейпролид, гозерелин, ODM-201, APC-100, ODM-204.

[0570] Пример антагониста рецептора прогестерона включает онапристон.

Антиангиогенные агенты

[0571] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с антиангиогенным агентом. Антиангиогенные агенты, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваются ими, ретиноидную кислоту и ее производные, 2-метоксиэстрадиол, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, регорафениб, некупараниб, сурамин, скваламин, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, тканевый ингибитор металлопротеиназы-2, ингибитор-1 активатора плазминогена, ингибитор-2 активатора плазминогена, хрящевой ингибитор, паклитаксел (наб-паклитаксел), фактор тромбоцитов 4, сульфат протамина (клубеин), сульфатированные производные хитина (полученные из панцирей краба-стригуна), сульфатированный полисахарид-пептидогликановый комплекс (sp-pg), стауроспорин, модуляторы матричного метаболизма, включая аналоги пролина, такие как 1-азетидин-2-карбоновая кислота (LACA), цис-гидроксипролин, D,I-3,4-дегидропролин, тиапролин, α,α' -дипиридил, бета-аминопропионитрилфумарат, 4-пропил-5-(4-пиридинил)-2(3h)-оксазолон, метотрексат, митоксантрон, гепарин, интерфероны, сывороточный 2-макроглобулин, куриный ингибитор металлопротеиназы-3 (ChIMP-3), химостатин, тетрадекасульфат бета-циклодекстрина, эпонемицин, фумагиллин, ауротиомалат натрия, D-пеницилламин, бета-1-антиколлагеназа сыворотки, альфа-2-антиплазмин, бизантрен, динатрий лобензарит, динатрий n-2-карбоксифенил-4-хлорантронилловая кислота или «ССА», талидомид, ангиостатический стероид, карбоксиаминоимидазол, ингибиторы металлопротеиназы, например, BB-94, ингибиторы S100A9, например, тасквинимод. Другие антиангиогенные агенты включают антитела, предпочтительно моноклональные антитела против этих ангиогенных факторов роста: бета-FGF, альфа-FGF, FGF-5, изоформы VEGF, VEGF-C, HGF/SF, и Ang-1/Ang-2.

Противофиброзные агенты

[0572] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с противофиброзным агентом. Противофиброзные агенты, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваются ими, такие соединения, как бета-аминопропионитрил (BAPN), а также соединения, описанные в US 4965288, относящиеся к ингибиторам лизилоксидазы и их применению в лечении заболеваний и патологических состояний, связанных с аномальным отложением коллагена, и US 4997854, относящегося к соединениям, которые ингибируют LOX, для лечения различных патологических фиброзных состояний, которые включены в данный документ посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные ингибиторы описаны в US 4943593, относящемся к соединениям, таким как 2-изобутил-3-фтор-, хлор- или бром-аллиламин, US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608, относящимся к 2-(1-нафтилоксимемил)-3-фтораллиламин и US 2004-0248871, которые включены в данный документ посредством ссылки.

[0573] Примеры противофиброзных агентов также включают первичные амины, реагирующие с карбонильной группой активного центра лизилоксидаз, и, в частности, те, которые после связывания с карбонилем образуют продукт, стабилизированный резонансом, например, следующие первичные амины: эмиленмамин, гидразин, фенилгидразин и их производные; семикарбазид и производные мочевины; аминонитрилы, например, BAPN или 2-нитроэтиламин; ненасыщенные или насыщенные галогенамины, например, 2-бромэтиламин, 2-хлорэтиламин, 2-трифторэтиламин, 3-бромпропиламин и п-галогенбензиламины; и селеномоцистеин лактон.

[0574] Другими противофиброзными агентами являются хелатирующие медь агенты, проникающие или не проникающие в клетки. Примеры соединений включают не прямые ингибиторы, которые блокируют производные альдегида, образующиеся в результате окислительного дезаминирования лизиловых и гидроксизиловых остатков лизилоксидазами. Примеры включают тиоламины, особенно D-пеницилламин, и его аналоги, например, 2-амино-5-меркапто-5-метилгексановая кислота, D-2-амино-3-метил-3-((2-ацетамидоэтил)дитио)бутановая кислота, p-2-амино-3-метил-3-((2-аминоэтил)дитио)бутановая кислота, натрий-4-((p-1-диметил-2-амино-2-карбоксиэтил)дитио)бутан сульфурат, 2-ацетамидоэтил-2-ацетамидоэтантол сульфат, и натрий-4-меркаптобутансульфинат тригидрат.

Противовоспалительные агенты

[0575] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с противовоспалительным агентом. Примеры противовоспалительных агентов включают, без ограничения, ингибиторы одной или более из следующего: аргиназа (ARG1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 383), ARG2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 384)), карбоангидраза (CA1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 759), CA2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 760), CA3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 761), CA4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 762), CA5A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 763), CA5B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11238), CA6 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 765), CA7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 766), CA8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 767), CA9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 768), CA10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56934), CA11 (идентификационный номер гена в

базе данных NCBI: 770), CA12 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 771), CA13 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 377677), CA14 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23632)), простагландин-эндопероксид-синтаза 1 (PTGS1, COX-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5742), простагландин-эндопероксид-синтаза 2 (PTGS2, COX-2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5743), секретируемая фосфолипаза A2, простагландин Е-синтаза (PTGES, PGES; идентификационный номер гена: 9536), арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5, 5-LOX; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 240) растворимая эпиксидгидролаза 2 (EPHX2, SEH; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2053) и/или киназа киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 8 (MAP3K8, TPL2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1326). В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой двойной ингибитор, например, двойной ингибитор COX-2/COX-1, COX-2/SEH, COX-2/CA, COX-2/5-LOX.

[0576] Примеры ингибиторов простагландин-эндопероксидсинтазы 1 (PTGS1, COX-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5742), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, мофезолак, GLY-230 и TRK-700.

[0577] Примеры ингибиторов простагландин-эндопероксидсинтазы 2 (PTGS2, COX-2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5743), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, диклофенак, мелоксикам, парекоксиб, эторикоксиб, AP-101, целекоксиб, AXS-06, диклофенак калия, DRGT-46, AAT-076, Meisuoshuli, лумиракоксиб, мелоксикам, вальдекоксиб, зальтопрофен, нимесулид, анитразafen, априкоксиб, цимикоксиб, деракоксиб, флумизол, фирококсиб, мавакоксиб, NS-398, памикогрель, парекоксиб, робенакоксиб, рофекоксиб, рутекарпин, тилмакоксиб и зальтопрофен. Примеры двойных ингибиторов COX1/COX2, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, HP-5000, лорноксикам, кеторолака трометамин, бромфенак натрия, АТВ-346, HP-5000. Примеры двойных ингибиторов COX-2 / карбоангидразы (CA), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, полмакоксиб и имрекоксиб.

[0578] Примеры ингибиторов секретируемой фосфолипазы A2, простагландин Е-синтазы (PTGES, PGES; идентификационный номер гена: 9536), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, LY3023703, GRC 27864, и соединения, описанные в WO2015158204, WO2013024898, WO2006063466, WO2007059610, WO2007124589, WO2010100249, WO2010034796, WO2010034797, WO2012022793, WO2012076673, WO2012076672, WO2010034798, WO2010034799, WO2012022792, WO2009103778, WO2011048004, WO2012087771, WO2012161965, WO2013118071, WO2013072825, WO2014167444, WO2009138376, WO2011023812, WO2012110860, WO2013153535, WO2009130242, WO2009146696, WO2013186692, WO2015059618, WO2016069376, WO2016069374, WO2009117985, WO2009064250, WO2009064251, WO2009082347, WO2009117987, и WO2008071173. Кроме того, было обнаружено, что метформин подавляет ось COX2/PGE2/STAT3 и может вводиться совместно. См., например, Tong, *et al.*, *Cancer Lett.* (2017) 389:23-32; и Liu, *et al.*, *Oncotarget.* (2016) 7(19):28235-46.

[0579] Примеры ингибиторов карбоангидразы (например, один или более из CA1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 759), CA2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 760), CA3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 761), CA4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 762), CA5A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 763), CA5B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11238), CA6

(идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 765), CA7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 766), CA8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 767), CA9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 768), CA10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56934), CA11 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 770), CA12 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 771), CA13 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 377677), CA14 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23632)), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, ацетазоламид, метазоламид, дорзоламид, зонисамид, бринзоламид и дихлорфенамид. Двойной ингибитор COX-2/CA1/CA2, который можно вводить одновременно, включает CG100649.

10 [0580] Примеры ингибиторов арахидонат-5-липоксигеназы (ALOX5, 5-LOX; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 240), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, меклофенамат натрия, zileuton.

[0581] Примеры ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы 2 (EPHX2, SEH; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2053), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, соединения, описанные в WO2015148954. Двойные ингибиторы COX-2/SEH, которые можно вводить совместно, включают соединения, описанные в WO2012082647. Двойные ингибиторы SEH и амидгидролазы жирных кислот (FAAH; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2166), которые можно вводить совместно, включают соединения, описанные в WO2017160861.

[0582] Примеры ингибиторов киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 8 (MAP3K8, локус-2 киназы прогрессирования опухоли, TPL2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1326), которые могут вводиться совместно, включают, но не ограничиваясь этим, GS-4875, GS-5290, BHM-078 и те, которые описаны, например, в WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, Teli, *et al.*, *J Enzyme Inhib Med Chem.* (2012) 27(4):558-70; Gangwall, *et al.*, *Curr Top Med Chem.* (2013) 13(9):1015-35; Wu, *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* (2009) 19(13):3485-8; Kaila, *et al.*, *Bioorg Med Chem.* (2007) 15(19):6425-42; и Hu, *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* (2011) 21(16):4758-61.

Агенты для оксигенации опухоли

[0583] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом, который стимулирует или увеличивает оксигенацию или реоксигенацию опухоли или предотвращает или уменьшает гипоксию опухоли. Иллюстративные агенты, которые можно вводить совместно, включают, например, ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора-1 альфа (HIF-1 α), например, PT-2977, PT-2385; Ингибиторы VEGF, такие как бевацизумаб, IMC-3C5, GNR-011, танибирумаб, LYN-00101, АВТ-165; и/или белок-переносчик кислорода (например, гем оксид азота и/или кислородсвязывающий белок (HNOX)), например, белки OMX-302 и HNOX, описанные в WO 2007/137767, WO 2007/139791, WO 2014/107171, и WO 2016/149562.

Иммунотерапевтические агенты

[0584] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с иммунотерапевтическим агентом. Примеры иммунотерапевтических агентов, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, следующее: абаговомаб, АВР-980, адекватумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, альтумомаб, аматуксимаб, анатумомаб, арситумомаб, бавитуксимаб, бектумомаб,

бевацизумаб, биоаналог бевацизумаба, биватузумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, кантузумаб, катумаксумаб, CC49, цетуксимаб, цитатузумаб, циксутумумаб, кливатузумаб, конатумумаб, дацетузумаб, далотузумаб, даратумумаб, детумомаб, динутуксимаб, дрозитумаб, дулиготумаб, дузигитумаб, экроексимаб, элотузумаб, эмибетузумаб, энситуксимаб, эртумаксумаб, этарацизумаб, фарлетузумаб, фиклатузумаб, фигитумумаб, фланвотумаб, футуксимаб, ганитумаб, гемтузумаб, гирентуксимаб, глембатумумаб, ибритумомаб, иговомаб, имгатузумаб, индатуксимаб, инотузумаб, интетумумаб, ипилимумаб (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 и MDX-101), иратумумаб, лабетузумаб, лексатумумаб, линтузумаб, лорвотузумаб, лукатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, минретумомаб, митумомаб, могамулизумаб, могамулизумаб, наптумомаб, нарнатумаб, нецитузумаб, нимотузумаб, нофетумомаб, OBI-833, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, оларатумаб, онартузумаб, опортузумаб, ореговомаб, панитумумаб, парсатузумаб, патритумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пинтумомаб, притумумаб, ракотумомаб, радретумаб, рамуцирумаб (Cytamza®), рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, самализумаб, сатумомаб, сибротузумаб, силтуксимаб, солитомаб, симтузумаб, такатузумаб, таплитумомаб, тенатумомаб, тепротумумаб, тигатузумаб, тозитумомаб, трастузумаб, биоаналог трастузумаба, тукотузумаб, убилитуксимаб, велтузумаб, ворсетузумаб, вотумумаб, залутумумаб и 3F8. Ритуксимаб может использоваться для лечения вялотекущих В-клеточных злокачественных новообразований, включая лимфому маргинальной зоны, MB, ХЛЛ и малую лимфоцитарную лимфому. Особенно эффективно сочетание ритуксимаба и химиотерапевтических агентов.

[0585] Примеры терапевтических антител могут быть дополнительно помечены или комбинированы с радиоизотопными частицами, например, индий-111, иттрий-90 (90Y-кливатузумаб) или йод-131.

[0586] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC). Иллюстративные ADC, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, конъюгированные с лекарственным средством антитела, их фрагменты или миметики антител, нацеленные на белки или антигены, перечисленные выше и в данном документе (например, в таблице В). Примеры ADC, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, гемтузумаб, брентуксимаб, трастузумаб, инотузумаб, глембатумумаб, анетумаб, мирветуксимаб, депатуксумаб, ровальпитузумаб, вадастуксимаб, лабетузумаб, сацитузумаб, лифастузумаб, индусатумаб, полатумаб, пинатузумаб, колтуксимаб, индатуксимаб, милатузумаб, ровальпитузумаб, ABBV-011, ABBV-2029, ABBV-321, ABBV-647, MLN0264 (анти-GCC, гуанилатциклаза C), T-DM1 (трастузумаб эмтансин, Kadcycla); SYD985 (анти-HER2, дуокармицин), милатузумаб-доксорубин (hCD74-DOX), брентуксимаб ведотин (ADCETRIS®), DCDT2980S, белантамаб мафодотин (GSK2857916), полатузумаб ведотин (RG-7596), SGN-CD70A, SGN-CD19A, инотузумаб озогамин (CMC-544), лорвотузумаб мертанзин, SAR3419, изактузумаб говитекан, энфортумаб ведотин (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 (трастузумаб дерукстекан), 225Ac-линтузумаб, U3-1402, 177Lu-тетраксетантетулома, тизотумаб ведотин, анетумаб равтанзин, CX-2009, SAR-566658, W-0101, ABBV-085, гемтузумаб озогамин, ABT-414, глембатумумаб ведотин (CDX-011), лабетузумаб говитекан (IMMU-130), сакитузумаб говитекан (IMMU-132), лифастузумаб ведотин, (RG-7599), милатузумаб-доксорубин (IMMU-110), индатуксимаб равтанзин (BT-062), пинатузумаб ведотин (RG-7593), SGN-LIV1A, SGN-CD33A, SAR566658, MLN2704, SAR408701, ровальпитузумаб теизин, ABBV-399, AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG 172, AMG 595, AGS-15E, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-934 (анетумаб равтанзин), GSK2857916, Humax-TF-ADC (тизотумаб ведотин), IMGN289, IMGN529; IMGN853 (мирветуксимаб, соравтанзин), LOP628, PCA062, MDX-1203, MEDI-547, PF-06263507, PF-

06647020, PF-06647263, PF-06664178, PF-06688992, PF-06804103, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD33A, DS-1602 and DS-7300, DS-6157, DS-6000, TAK-164, MEDI2228, MEDI7247, AMG575. ADC, которые можно вводить совместно, описаны, например, в Lambert, *et al.*, *Adv Ther* (2017) 34:1015–1035 и в de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14–23.

- 5 [0587] Иллюстративные терапевтические агенты (например, противораковые или противоопухолевые агенты), которые могут быть конъюгированы с антителами, конъюгированными с лекарственным средством, их фрагментами или миметиками антител, включают, но не ограничиваясь этим, следующее: монометилауристатин E (MMAE), монометилауристатин F (MMAF), калихеамицин, ансамитоцин, майтанзин или их аналог (например, мерганзин/эмтанзин (DM1), равтанзин/соравтинзин (DM4)), антрацилин (например, доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин), пирролобензодиазепин (PBD) сшивающий агент ДНК SC-DR002 (D6.5), дуокармицин, ингибиторы микротрубочек (MTI) (например, таксан, алкалоид барвинка, эпителин), пирролобензодиазепин (PBD) или его димер и дуокармицин (A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065) и другие противораковые или противоопухолевые агенты, описанные в данном документе.

Противораковая генная терапия и клеточная терапия

- 15 [0588] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с противораковой генной терапией и клеточной терапией. Противораковая генная терапия и клеточная терапия включают введение нормального гена в раковые клетки для замены мутировавшего или измененного гена; генетическую модификацию для сайленсинга мутировавшего гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения раковых клеток; включая инфузию иммунных клеток, предназначенных для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на раковые клетки, или активации собственной иммунной системы пациента (Т-клетки или натуральные клетки-киллеры) для уничтожения раковых клеток, или поиска и уничтожения раковых клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа против злокачественного новообразования.

Виды клеточной терапии

- [0589] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с одним или более клеточными терапевтическими средствами. Иллюстративные виды клеточной терапии включают, без ограничения, совместное введение одной или более популяций натуральных клеток-киллеров (NK), NK-Т-клеток, Т-клеток, Т-клеток-гамма-дельта, цитокин-индуцированных киллеров (CIK), макрофагов (MAC), инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) и/или дендритных клеток (DC). В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает терапию Т-клетками, например, совместное введение популяции Т-клеток с альфа/бета TCR, Т-клеток с гамма/дельта TCR, регуляторных Т-клеток (Treg) и/или Т-клеток TRuC™. В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает терапию NK-клетками, например, совместное введение клеток NK-92. При необходимости клеточная терапия может включать совместное введение субъекту аутологичных, сингенных или аллогенных клеток.

[0590] В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает совместное введение клеток, содержащих химерные антигенные рецепторы (CAR). При такой терапии популяция иммунных эффекторных клеток сконструирована для экспрессии CAR, при этом CAR содержит связывающий

опухолевый антиген домен. В терапиях Т-клетками рецепторы Т-клеток (TCR) сконструированы для нацеливания на пептиды, полученные из опухоли, презентируемые на поверхности опухолевых клеток.

[0591] Что касается структуры CAR, в некоторых вариантах осуществления, CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен содержит первичный сигнальный домен, костимулирующий домен или как первичный сигнальный домен, так и костимулирующий домен. В некоторых вариантах осуществления первичный сигнальный домен включает функциональный сигнальный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из CD3-дзета, CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, общего FcR-гамма (FCERIG), FcR-бета (FcεR1b), CD79a, CD79b, FcγRIIa, DAP10 и DAP12.

[0592] В некоторых вариантах осуществления костимулирующий домен включает функциональный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из следующего: CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганд, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 909), CD1B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 910), CD1C (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 911), CD1D (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 912), CD1E (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 913), ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (CD18, LFA-1), ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, и NKG2D.

[0593] В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен включает трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из следующего: альфа-, бета- или дзета-цепи рецептора Т-клеток, CD28, CD3 эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD19, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1A, CD1B, CD1C, CD1D, CD1E, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (LFA-1, CD18), ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (TACTILE), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D, и NKG2C.

[0594] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен TCR или CAR или иммунотерапевтический агент, описанный в данном документе, (например, моноспецифическое или полиспецифическое антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, или миметик антитела) связывается с опухолеассоциированным антигеном (ТАА). В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемый CD2 подсовокупности 1, CRACC, SLAMF7, CD319, и 19A24); подобная лектину С-типа молекула-1 (CLL-1 или CLECL1); CD33; вариант рецептора эпидермального фактора роста III (EGFRvIII); ганглиозид G2 (GD2); ганглиозид GD3 (αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-

4) bDGIcp(1-1)Cer); ганглиозид GM3 (α NeuSAc(2-3) β DGalp(1-4) β DGIcp(1-1)Cer); рецептор GM-CSF; член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA); молекула адгезии клеток В-лимфоцитов; антиген Tn ((Ag Tn) или (GalNAc-Ser/Thr)); простатспецифический мембранный антиген (PSMA); орфан-рецептор подобный рецептору I тирозинкиназы (RORI); опухолеассоциированный гликопротеин 72 (TAG72); CD38;

5 CD44v6; раково-эмбриональный антиген (CEA); адгезивная молекула эпителиальных клеток (Eppcam); V7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединица альфа-2 рецептора интерлейкина-13 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелин; рецептор-альфа интерлейкина 11 (IL-11Ra); антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA); сериновая протеаза 21 (тестизин или PRSS21); рецептор 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2); антиген А-2 альфа HLA класса I; антиген HLA; антиген Льюис(Y); CD24; рецептор фактора

10 роста тромбоцитов бета (PDGFR-бета); стадиспецифический эмбриональный антиген-4 (SSEA-4); CD20; дельтаподобный белок 3 (DLL3); фолатный рецептор альфа; рецептор фолиевой кислоты бета, рецептор GDNF альфа 4, рецептор тирозинкиназы протеинкиназы, ERBB2 (Her2/neu); муцин 1, связанный с клеточной поверхностью (MUC1); рецептор APRIL; ADP-рибозилциклаза-1; рецептор тирозинкиназы Ephb4, серинтреонинкиназа DCAMKL1, бета-гидроксилаза аспартата, рецептор эпидермального фактора

15 роста (EGFR); нейрональная молекула клеточной адгезии (NCAM); простаза; простатическая кислая фосфатаза (PAP); мутированный фактор элонгации 2 (ELF2M); эфрин B2; белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептор IGF-I), карбоангидраза IX (CAIX); субъединица протеасомы (просома, макропаин), тип бета, 9 (LMP2); гликопротеин 100 (gp100); слитый белок онкогена, состоящий из кластерного региона точечных разрывов (BCR) и гомолога 1 онкогена вируса

20 мышинного лейкоза Абельсона (Abl) (bcr-abl); тирозиназа; рецептор 2 эфрина типа А (EphA2); рецептор 3 эфрина типа А (EphA3), фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); трансглутаминаза 5 (TGS5); высокомолекулярный меланома-ассоциированный антиген (HMWMAA); о-ацетил-GD2 ганглиозид (OAcGD2); фолатный рецептор бета; опухолевый эндотелиальный маркер 1 (TEM1/CD248); связанный с опухолевым эндотелиальным маркером-7 белок (TEM7R); шестой трансмембранный эпителиальный

25 антиген предстательной железы I (STEAP1); клаудин 6 (CLDN6); рецептор тиреотропного гормона (TSHR); сопряженный с G-белком рецептор, класс C, группа 5, член D (GPCSD); рецептор IL-15 (IL-15); белок 61 открытой рамки считывания хромосомы $\times$ (CXORF61); CD97; CD179a; киназа анапластической лимфомы (ALK); полисиаловая кислота; плацентарный белок 1 (PLAC1); гексасахаридная часть гликоцерамида globoH (GloboH); дифференцировочный антиген молочной железы (NY-BR-1); уроплакин 2 (UPK2);

30 клеточный рецептор 1 вируса гепатита А (HAVCR1); бета 3 адренорецептор (ADRB3); паннексин 3 (PANX3); сопряженный с G-белком рецептор 20 (GPR20); комплекс антигена лимфоцита 6, локус К 9 (LY6K); белок обонятельного рецептора 51E2 (ORS 1E2); белок альтернативной рамки считывания TCR-гамма (TARP); белок опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярный антиген 1 (NY-ESO-1); раково-тестикулярный антиген 2 (LAGE-1a); ассоциированный с меланомой антиген 1 (MAGE-A1);

35 ассоциированный с меланомой антиген 3 (MAGE-A3); ассоциированный с меланомой антиген 4 (MAGE-A4); Т-клеточный рецептор бета 2 цепи C; ген 6 варианта транслокации ETS, расположенный на хромосоме 12p (ETV6-AML); белок спермы 17 (SPA17); член 1А семейства антигенов $\times$ (XAGE1); рецептор 2 связывающегося с клеточной поверхностью ангиопозтина (Tie 2); раково-тестикулярный антиген-1 меланомы (MADCT-1); раково-тестикулярный антиген-2 меланомы (MAD-CT-2); Fos-ассоциированный

40 антиген 1; опухолевой белок p53, (p53); мутант p53; простеин; сурвивин; теломераза; опухолевый антиген-1 карциномы предстательной железы (PCTA-1 или галектин 8), распознаваемый Т-клетками антиген меланомы 1, (MelanA или MARTI); мутантный белок саркомы крыс (Ras); теломеразная обратная

транскриптаза человека (hTERT); точки разрыва транслокации саркомы; ингибитор меланомы апоптоза (ML-IAP); ERG (трансмембранная протеаза, серин 2 (TMPRSS2) слитый ген ETS); N-ацетилглюкозаминил-трансфераза V (NA17); спаренный белок Box Pax-3 (PAX3); андрогеновый рецептор; циклин A1; циклин B1; нейробластомного гомолога онкогена v-мус вируса миелоцитоматоза птиц (MYCN); член C семейства гомологов Ras (RhoC); тирозиназа-зависимый белок 2 (TRP-2); цитохром P450 1B1 (CYP 1B1); Подобный CCCTC-связывающему фактору (белку с цинковыми пальцами) белок (BORIS или «брат» регулятора импринтированных сайтов), распознаваемый Т-клетками антиген плоскоклеточной карциномы 3 (SART3); спаренный белок Box Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающий белок sp32 (OY-TES 1); лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа (LCK); заякоривающий А-киназу белок 4 (AKAP-4); белок распознавания пептидогликана, синовиальная саркома, точка разрыва хромосомы × 2 (SSX2); рецептор для конечных продуктов гликирования (RAGE-I); почечный общераспространенный белок 1 (RUI); почечный общераспространенный белок 2 (RU2); легумин; Е6 папилломавируса человека (HPV E6); Е7 папилломавируса человека (Е7 HPV); кишечная карбоксилэстераза; мутированный белок теплового шока 70-2 (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; связанный с лейкоцитами иммуноглобулинподобный рецептор 1 (LAIRI); рецептор фрагмента Fc IgA (FCAR или CD89); член 2 подсемейства А лейкоцитарных иммуноглобулинподобных рецепторов (LILRA2); член f семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); член А семейства лектиновых доменов С-типа 12 (CLEC12A); антиген стромальных клеток костного мозга 2-го типа (BST2); белок 2, подобный рецептору муцин-подобного гормона, содержащего EGF-подобный модуль (EMR2); антиген лимфоцита 75 (LY75); глипикан-2 (GPC2); глипикан-3 (GPC3); подобный Fc-рецептору белок 5 (FCRL5); подобный иммуноглобулину лямбда полипептид 1 (IGLL1). В некоторых вариантах осуществления мишень представляет собой эпитоп опухоли ассоциированного антигена, презентированного МНС.

[0595] В некоторых вариантах осуществления опухолевый антиген выбран из следующего: CD150, 5T4, ActRIIA, B7, член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA), CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, фибронектин ED-B, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EphA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, HER1-HER2 в комбинации, HER2-HER3 в комбинации, HERV-K, оболочечный гликопротеин gp120 HIV-1, оболочечный гликопротеин gp41, антиген HLA-DR класса I альфа-G, HM1.24, ГТФаза K-Ras, HMW-MAA, Her2, Her2/неу, IGF-1R, IL-11R-альфа, IL-13R-альфа2, IL-2, IL-22R-альфа, IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, молекула клеточной адгезии L1, Льюис Y, L1-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, лиганды NKG2C, лиганды NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, сопряженный с G-белком рецептор, альфа-фетопропротеин (AFP), фактор ангиогенеза, экзогенная когнатная связывающая молекула (ExoCBM), продукт онкогена, антитело к фолатному рецептору, с-Met, раково-эмбриональный антиген (CEA), циклин (D 1), эфрин B2, антиген эпителиальной опухоли, рецептор эстрогена, фетальный ацетилхолиновый рецептор, фолат-связывающий белок, gp100, поверхностный антиген гепатита В, ядерный антиген Эпштейна-Барр 1, латентный мембранный белок 1, секретируемый белок BARF1, пуринорецептор P2X7, синдекан-1, каппа-цепь, легкая каппа-цепь, kdr, лямбда-цепь, ливин, ассоциированный с меланомой антиген, мезотелин, гомолог 2 мышинного двойного микробелка (MDM2), муцин 16 (MUC16), мутированный p53, мутированный ras, антигены некроза, онкофетальный антиген,

ROR2, прогестероновый рецептор, простатспецифический антиген, tEGFR, тенасцин, P2-микроглобулин, подобный Fc-рецептору белок 5 (FcRL5).

- [0596] Примеры клеточных терапевтических средств включают, без ограничения: AMG-119, альгенпантуцел-L, ALOFISEL®, сипулейцел-Т, (BPX-501) ривогенлеклейцел US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, активированные аллогенные естественные клетки-киллеры CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, гемопоэтические стволовые клетки LFU-835, имилеклейцел-Т, балталейцел-Т, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, терапию стволовыми клетками костного мозга, обработанными FT-1050, клетки CD4CARNK-92, SNK-01, NEXI-001, CryoStim, AlloStim, трансдуцированные лентивирусом клетки huCART-meso, клетки CART-22, EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR Т-клетки, аутологичные Т-клетки 4H11-28z/fIL-12/EGFRt, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOC259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602, CSG-005, терапию Т-клетками LAAP, терапию Т-клетками с нокаутом PD-1 (рак пищевода/HMPJ), терапию Т-клетками к MUC1 CAR (рак пищевода/HMPJ), терапию Т-клетками к MUC1 CAR + терапию Т-клетками с нокаутом PD-1 (рак пищевода/HMPJ), анти-КРАС G12D mTCR PBL, терапию анти-CD123 CAR Т-клетками, терапию Т-клетками к мутированному неоантигену TCR, вакцину на основе дендритных клеток с нагрузкой лизата опухоли/MUC1/сурвивина PepTivator, аутологичную вакцину на основе дендритных клеток (метастатическая злокачественная меланома, внутрикожная/внутривенная), CAR Т-клетки к LeY-scFv-CD28-дзета, PRGN-3005, iC9-GD2-CAR-IL-15 Т-клетки, HSC-100, ATL-DC-101, MIDRIX4-LUNG, MIDRIXNEO и терапию CAR-Т-клетками к CD20 (неходжкинская лимфома).

Дополнительные агенты для нацеливания на опухоли включают, без ограничения:

- [0597] модуляторы альфа-фетопротеина, например, ET-1402, и AFP-TCR;
- [0598] модуляторы рецептора-1 сибиреязвенного токсина, например, терапия CAR-Т-клетками к TEM8;
- [0599] член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA), такой как bb-2121 (ide-cel), bb-21217, JCARH125, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, ET-140, P-BCMA-101, AUTO-2 (APRIL-CAR), JNJ-68284528;
- [0600] Антитела к CLL-1, такие как KITE-796;
- [0601] терапию CAR Т-клетками к PD-L1, такими как KD-045;
- [0602] терапию t-haNK-клетками к PD-L1, такими как PD-L1 t-haNK;
- [0603] антитела к CD45, такие как 13H-BC8 (ломаб-В);
- [0604] антитела к HER3, такие как LJM716, GSK2849330;
- [0605] антитела к CD52, такие как алемтузумаб;
- [0606] модулятор рецептора APRIL, такой как терапия CAR-Т-клетками к BCMA, Descartes-011;

- [0607] модулятор рецептора ADP рибосилциклазы 1/APRIL, такой как двойная терапия CAR-T-клетками к BCMA/CD38 CAR; CART-ddBCMA;
- [0608] гомолог 6 В7, такой как CAR-NKp30 и CAR-B7H6;
- [0609] В-лимфоцитарный антиген CD19, такой как TBI-1501, Т-клетки CTL-119 huCART-19, Iso-cel, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), аксикабтаген цилолейцель (KTE-C19, Yescarta®), KTE-X19, US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, тисагенлеклейсел -Т (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, CD19CAR-CD28-CD3-дзета-EGFRt-экспрессирующие Т-клетки, терапия «бронированными» CD19/4-1BBL CAR-Т-клетками, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, CD19CAR-28-дзета Т-клетки, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T, TC-110; терапию CAR-Т-клетками к CD19 (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Universiti Kebangsaan Malaysia); терапию Т-клетками к CD19 (острый лимфобластный лейкоз/неходжкинская лимфома, University Hospital Heidelberg), терапия CAR-Т-клетки к CD19 (подавленная экспрессия IL-6, рак, Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology), MB-CART2019.1 (CD19/CD20), GC-197 (CD19/CD7), CLIC-1901, ET-019003, STAR-Т клетки к CD19, AVA-001, BCMA-CD19 cCAR (CD19/APRIL), ICG-134, ICG-132 (CD19/CD20), CTA-101, WZTL-002, двойные CAR-Т-клетки к CD19/CD20 (хронический лимфолейкоз/В-клеточные лимфомы), HY-001, ET-019002, YTB-323, GC-012 (CD19/APRIL), GC-022 (CD19/CD22), CD19CAR-CD28-CD3-зета-EGFRt-экспрессирующий Тn/mem; UCAR-011, ICTCAR-014, GC-007F, PTG-01, CC-97540;
- [0610] Аллогенные CAR-Т-клетки к CD19, такие как GC-007G;
- [0611] модулятор рецептора APRIL, модулятор члена 7 семейства SLAM, BCMA-CS1 cCAR;
- [0612] Аутологичный дендритный опухолевый антиген (ADCTA), такой как ADCTA-SSI-G;
- [0613] В-лимфоцитарный антиген CD20, например, ACTR707 ATTCK-20, PBCAR-20A;
- [0614] Аллогенные Т-клетки, экспрессирующие CAR CD20, такие как LB-1905;
- [0615] В-лимфоцитарный антиген CD19/В-лимфоцитарный антиген 22, например, TC-310;
- [0616] В-лимфоцитарный антиген клеточной адгезии 22, например, UCART-22, JCAR-018 WO2016090190;
- [0617] модуляторы NY-ESO-1, такие как GSK-3377794, TBI-1301, GSK3537142;
- [0618] карбоангидраза, например, DC-Ad-GMCAIX;
- [0619] «суицидальный» ген каспазы 9, например, CaspaCIDE DLI, BPX-501;
- [0620] CCR5, например, SB-728;
- [0621] ингибитор гена CCR5/ген TAT/стимулятор гена TRIM5, такой как лентивирусный вектор CCR5 shRNA/TRIM5alpha/TAR, трансдуцированные приманкой, аутологичные CD34-положительные гемопоэтические клетки-предшественники;
- [0622] CDw123, например, MB-102, IM-23, JEZ-567, UCART-123;
- [0623] CD4, например, ICG-122;

- [0624] модуляторы CD5, такие как клетки CART CD5.28z;
- [0625] анти-CD22, например, анти-CD22 CART;
- [0626] анти-CD30, например TT-11;
- [0627] CD33, например, CIK-CAR.CD33, CD33CART;
- 5 [0628] двойные анти-CD33/анти-CLL1, например, LB-1910;
- [0629] CD38, например, T-007, UCART-38;
- [0630] лиганд CD40, например, BPX-201, MEDI5083;
- [0631] CD56, такие как аллогенные CD56-положительные CD3-отрицательные естественные клетки-киллеры (миелоидные злокачественные новообразования);
- 10 [0632] модулятор CD19/CD7, такой как GC-197;
- [0633] модулятор Т-клеточного антигена CD7, такой как терапия Т-клетками к CD7 (CD7-положительные гематологические злокачественные новообразования);
- [0634] модулятор CD123, такой как UniCAR02-T-CD123;
- [0635] модуляторы белка 5 CEACAM, например, MG7-CART;
- 15 клаудин 6, например, CSG-002;
- клаудин 18.2, например, LB-1904;
- [0636] хлоротоксин, такой как CLTX-CART;
- [0637] нацеленные EBV клетки, например, CMD-003;
- [0638] MUC16EGFR, например, аутологичная 4H11-28z/fIL-12/EGFRt Т-клетка;
- 20 [0639] эндонуклеаза, например, PGN-514, PGN-201;
- [0640] специфические для вируса Эпштейна-Барра Т-лимфоциты, например, TT-10;
- [0641] ядерный антиген Эпштейна-Барр 1/латентный мембранный белок 1/модулятор секретируемого белка BARF1, такой как TT-10X;
- [0642] ErbB2, например, CST-102, CDeCAR;
- 25 [0643] ганглиозид (GD2), например, 4SCAR-GD2;
- [0644] гамма-дельта Т-клетки, такие как ICS-200;
- [0645] фолат-гидролаза 1 (FOLH1, глутаматкарбоксипептидаза II, PSMA; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2346), например, CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFβRDN, P-PSMA-101;
- [0646] глипикан-3 (GPC3), например, TT-16, GLYCAR;
- 30 [0647] гемоглобин, например, PGN-236;

- [0648] рецептор фактора роста гепатоцитов, например, анти-PHK cMet CAR-T;
- [0649] альфа-модулятор антигена A-2 класса I HLA, такой как FH-MCVA2TCR;
- [0650] модулятор антигена 4 HLA класса I антигена A-2 альфа/ассоциированного с меланомой, такой как ADP-A2M4CD8;
- 5 [0651] модулятор антигена HLA, такой как FIT-001, NeoTCR-P1;
- [0652] белок папилломовируса человека E7, например, KITE-439.
- [0653] модулятор ICAM-1, такой как AIC-100;
- [0654] рецептор Fc гамма-иммуноглобулина III, например, ACTR087;
- [0655] IL-12, например, DC-RTS-IL-12;
- 10 [0656] агонист IL-12/муцин 16, например, JCAR-020;
- [0657] IL-13 альфа 2, например, MB-101;
- [0658] агонист рецептора IL-15, такой как PRGN-3006;
- [0659] IL-2, например, CST-101;
- [0660] лиганд интерферона-альфа, такой как аутологичная вакцина из опухолевых клеток + системный CpG-B + IFN-альфа (рак);
- 15 [0661] ГТФаза K-Ras, например, терапия анти-KRAS G12V mTCR клетками;
- [0662] нейрональная молекула клеточной адгезии L1 L1CAM (CD171), такая как JCAR-023;
- [0663] латентный мембранный белок 1/латентный мембранный белок 2, например, аутологичные дендритные клетки, трансдуцированные Ad5f35-LMPd1-2;
- 20 [0664] модулятор антигена меланомы MART-1, такой как PBMC MART-1 F5, сконструированный TCR;
- [0665] ассоциированный с меланомой антиген 10, например, MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR;
- [0666] ассоциированный с меланомой антиген 3/ ассоциированный с меланомой антиген 6 (MAGE A3/A6), например, KITE-718;
- 25 [0667] мезотелин, например, CSG-MESO, TC-210;
- [0668] модулятор Mucin 1, такой как ICTCAR-052, Tn MUC-1 CAR-T, ICTCAR-053;
- [0669] анти-MICA/MICB, такие как CYAD-02;
- [0670] NKG2D, например, NKR-2;
- [0671] рецептор тирозинкиназы Ntrkr1, например, JCAR-024;
- 30 [0672] клеточный рецептор PRAMET, например, BPX-701;

[0673] модулятор антигена стволовых клеток простаты, такой как MB-105;

[0674] модулятор кольцевого гомолога 1, такой как ATCG-427;

[0675] модулятор белка, распознающего пептидогликан, такой как вакцина на основе аутологических опухолевых клеток, модифицированная геном Tag-7;

5 [0676] PSMA, например, PSMA-CAR Т-клеточная терапия (лентивирусный вектор, кастрационно-резистентный рак предстательной железы);

[0677] модулятор члена 7 семейства SLAM, такой как IC9-Luc90-CD828Z;

[0678] модулятор бета-рецептора TGF, такой как Т-клетки DNR.NPC;

[0679] Т-лимфоцит, например, TT-12;

10 [0680] стимулятор Т-лимфоцитов, такой как ATL-001;

[0681] модулятор рецептора TCG, например, ICTCAR-051;

[0682] Опухолеинфильтрирующие лимфоциты, например, LN-144, LN-145;

[0683] белок опухоли Вильмса, например, JTCR-016, WT1-CTL, ASP-7517.

Редакторы генов

15 [0684] В разных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение находится в комбинации с редактором генов. Иллюстративная система редактирования генов, которую можно вводить совместно, включает, но не ограничиваясь этим, систему CRISPR/Cas9, систему нуклеаз с цинковыми пальцами, систему TALEN, систему хоминг-эндонуклеаз (например, ARCUS) и систему хоминг-мегануклеаз.

20 Другие цели

[0685] В разных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, комбинируют с иммуноглобулином человека (10% жидкий состав), Cuvitru (иммуноглобулин человека (20% раствор)), левофолином динатрия, IMSA-101, BMS-986288, IMUNO BGC Moreau RJ, R-OKY-034F, GP-2250, AR-23, левофолином кальция, порфиромом натрия, RG6160, ABBV-155, CC-99282, полифепросаном

25 20 с кармустином, Veregen, гадоксетатом динатрия, гадобутролом, гадотератом меглюмина, гадотеридолом, ^{99m}Tc-сестамиби, помалидомидом, пацибанилом, валрубицином.

Иллюстративные варианты комбинированной терапии

Комбинированная терапия лимфомы или лейкоза

[0686] Некоторые химиотерапевтические агенты подходят для лечения лимфомы или лейкоза. Эти

30 агенты включают следующее: альдеслейкин, альвоцидиб, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарный глобулин, мышьяка триоксид, ингибитор белка семейства Bcl-2 ABT-263, бета-алетин, BMS-345541 бортезомиб (VELCADE®, PS-341), бриостатин 1, бусульфан, кампат-1H, карбоплатин, карфилзомиб (Cuprolis®), кармустин, каспифунгина ацетат, CC-5103, хлорамбуцил, СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), цисплатин,

35 кладрибин, клофарабин, куркумин, CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), циклофосфамид,

циклоспорин, цитарабин, денилейкин-дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, доксорубицин, доксорубицина гидрохлорид, DT-PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид и этопозид), энзастаурин, эпоэтин альфа, этопозид, эверолимус (RAD001), FCM (флударабин, циклофосфамид и митоксантрон), FCR (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб), 5 феноретирид, филграстим, флавопиридол, флударабин, FR (флударабин и ритуксимаб), гелданамицин (17 AAG), hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат и цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), ифосфамид, иринотекана гидрохлорид, интерферон альфа-2b, иксабепилон, леналидомид (REVLIMID®), CC-5013), помалидомид (POMALYST®/IMNOVID®)лимфокин-активированные клетки-киллеры, MCP 10 (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон), мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, мотексафин гадолиния, микофенолята мофетил, неларабин, обатоклакс (GX15-070), облимержен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, Omg-IgG-am (WNIG, Omgix), оксалиплатин, паклитаксел, палбоциклиб (PD0332991), пегфилграстим, ПЭГилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина, перифозин, преднизолон, преднизон, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный 15 человеческий тромбопоэтин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, R-CHOP (ритуксимаб и CHOP), R-CVP (ритуксимаб и CVP), R-FCM (ритуксимаб и FCM), R-ICE (ритуксимаб и ICE), и R MCP (ритуксимаб и MCP), R-росковитин (селициклиб, CYC202), сарграмостим, силденафила цитрат, симвастатин, сиролимус, стирисульфоны, такролимус, танеспимицин, темсиролимус (CC1-779), талидомид, терапевтические 20 аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, винкристин, винкрестина сульфат, виноредабина дитартрат, SANA (суберанилогидроксая кислота или суберонил, анирид и гидроксая кислота), вемурафениб (Zelboraf®), венетоклакс (ABT-199).

[0687] Одним из модифицированных подходов является радиоиммунотерапия, при которой моноклональные антитела комбинируют с радиоизотопными частицами, такими как индий-111, иттрий-90 и 25 йод-131. Примеры комбинированной терапии включают, но не ограничиваются ими, йод-131 тозитумомаб (BEXXAR®), иттрий-90 ибритумомаб труксетан (ZEVALIN®), и BEXXAR® с CHOP.

[0688] Вышеупомянутые виды терапии можно дополнять или комбинировать с трансплантацией или лечением стволовыми клетками. Терапевтические процедуры включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, аутологичную 30 трансплантацию костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, облучение всего тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию обработанных in vitro стволовых клеток периферической крови, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментную методику, гамма-терапию кобальтом-60 с низкой ЛПЭ, блеомицин, традиционное хирургическое вмешательство, лучевую терапию и немиелоаблативную 35 аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Комбинированная терапия неходжкинских лимфом

[0689] Лечение неходжкинских лимфом (НХЛ), особенно лимфом В-клеточного происхождения, включает применение моноклональных антител, стандартных химиотерапевтических подходов (например, CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон), CVP (циклофосфамид, винкристин и 40 преднизон), FCM (флударабин, циклофосфамид и митоксантрон), MCP (митоксантрон, хлорамбуцил,

преднизолон), все необязательно включают ритуксимаб (R) и т.п.), радиоиммунотерапии и их комбинаций, особенно комбинации терапии антителами с химиотерапией.

[0690] Примеры неконъюгированных моноклональных антител для лечения НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований включают ритуксимаб, алемтузумаб, человеческие или

5 гуманизированные антитела к CD20, люмиксимаб, антитело против лиганда, индуцирующего апоптоз с участием фактора некроза опухолей (анти-TRAIL), бевацизумаб, галиксимаб, эспратузумаб, SGN-40 и анти-CD74.

[0691] Примеры экспериментальных агентов-антител, используемых для лечения НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований, включают офатумумаб, ha20, PRO131921, алемтузумаб, галиксимаб,

10 SGN-40, CHIR-12.12, эспратузумаб, люмиксимаб, аполизумаб, милатузумаб и бевацизумаб.

[0692] Примеры стандартных схем химиотерапии НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований включают CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), R-FCM, R-CVP и R MCP.

[0693] Примеры радиоиммунотерапии НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований

15 включают иттрий-90-ибритумомаб труксетан (ZEVALIN®) и йод-131-тозитумомаб (BEXXAR®).

Комбинированная терапия мантийноклеточной лимфомы

[0694] Терапевтические способы лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) включают виды комбинированной химиотерапии, например, CHOP, hyperCVAD и FCM. Эти схемы также могут быть дополнены ритуксимабом с моноклональными антителами для получения комбинированных терапий R-CHOP, hyperCVAD-R и R-FCM. Любой из вышеупомянутых видов терапии можно комбинировать с трансплантацией стволовых клеток или ICE для лечения МКЛ.

20

[0695] Альтернативный подход к лечению мкл представляет собой иммунотерапию. В одной иммунотерапии используются моноклональные антитела, например, ритуксимаб. В другом используются противораковые вакцины, например, GTOP-99, которые основаны на генетическом составе опухоли

25 отдельного пациента.

[0696] Модифицированным подходом к лечению мкл является радиоиммунотерапия, при которой моноклональные антитела комбинируют с радиоизотопными частицами, такими как йод-131 тозитумомаб (BEXXAR®) и иттрий-90 ибритумомаб труксетан (ZEVALIN®). В другом примере BEXXAR® используется при последовательном лечении CHOP.

[0697] Другие подходы к лечению MCL включают трансплантацию аутологичных стволовых клеток в комбинации с химиотерапией в высоких дозах, введение ингибиторов протеасом, например, бортезомиба (VELCADE® или PS-341), или введение антиангиогенных агентов, например, талидомид, особенно в комбинации с ритуксимабом.

30

[0698] Другим подходом к лечению является введение лекарственных средств, которые приводят к расщеплению белка Bcl-2 и повышают чувствительность раковых клеток к химиотерапии, например, облимерсена, в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами.

35

[0699] Дальнейший подход к лечению включает введение ингибиторов mTOR, которые могут привести к подавлению роста клеток и даже гибели клеток. Неограничивающими примерами являются сиролимус, темсиролимус (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (бимиралисиб), воксталисиб, GSK-2126458 и темсиролимус в комбинации с RITUXAN®, VELCADE® или другие химиотерапевтические агенты.

[0700] Были описаны другие новейшие виды терапии МКЛ. К таким примерам относятся флавопиридол, палбоциклиб (PD0332991), R-росковитин (селициклиб, CYC202), стирилсульфоны, обатоклак (GX15-070), TRAIL, антитела к рецепторам смерти TRAIL DR4 и DR5, темсиролимус (TORISEL®, CCI-779), эверолимус (RAD001), BMS-345541, куркумин, SAHA, талидомид, леналидомид (REVLIMID®, CC-5013), и гелданамицин (17 AAG).

Комбинированная терапия макроглобулинемии Вальденстрема

[0701] Терапевтические агенты, используемые для лечения макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), включают следующее: алдеслейкин, алемтузумаб, альвоцидиб, амифостин тригидрат, аминокамптотецин, антинеопластон А10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарный глобулин, триоксид мышьяка, аутологичный человеческий опухолевый белок HSPPC-96, ингибитор белка семейства Bcl-2 ABT-263, бета-алетин, бортезомиб (VELCADE®), бриостатин 1, бусульфан, кампат-1Н, карбоплатин, кармустин, каспофунгина ацетат, CC-5103, цисплатин, клофарабин, циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, гидрохлорид доксорубина, DT-PACE, энзастаурин, эпоэтин альфа, эпратузумаб (гуманизированное антитело hLL2-анти-CD22), этопозид, эверолимус, фенретинид, филграстим, флударабин, ибрутиниб, ифосфамид, меченное индием-111 моноклональное антитело MN-14, йод-131–тозитумомаб, иринотекана гидрохлорид, иксабепилон, лимфокин-активированные клетки-киллеры, мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, моноклональные антитела к CD19 (например, тисагенлеклейсел-Т, CART-19, CTL-019), моноклональные антитела к CD20, мотексафин гадолиний, микофенолят мофетил, неларабин, облимерсен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, оксалиплатин, паклитаксел, пегфилграстим, ПЭГилированный липосомальный гидрохлорид доксорубина, перифозин, преднизолон, преднизон, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный человеческий тромбopoэтин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, сарграмостим, цитрат силденафила (VIAGRA®), симвастатин, сиролимус, такролимус, танеспимицин, талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, тозитумомаб, улокуплумаб, велтузумаб, винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, вориностат, пептидная вакцина на основе WT1 126-134, аналоговая пептидная вакцина на основе WT-1, иттрий-90–ибритумомаб труксетан, иттрий-90 - гуманизированный эпратузумаб, и любая их комбинация.

[0702] Примеры терапевтических процедур, применяемых для лечения МВ, включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, аутологичную трансплантацию костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, облучение всего тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию обработанных in vitro стволовых клеток периферической крови, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментные методики, гамма-терапию

кобальтом-60 с низкой ЛПЭ, блеомицин, традиционное хирургическое вмешательство, лучевую терапию и немиелоаблативную аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Комбинированная терапия диффузной В-крупноклеточной лимфомы

- 5 [0703] Терапевтические агенты, используемые для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), включают циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон, моноклональные антитела к CD20, этопозид, блеомицин, многие агенты, перечисленные для ВМ, и любые их комбинации, например, ICE и R ICE.

Комбинированная терапия хронического лимфолейкоза

- 10 [0704] Примеры терапевтических агентов, используемых для лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), включают хлорамбуцил, циклофосфамид, флударабин, пентостатин, кладрибин, доксорубин, винкристин, преднизон, преднизолон, алемтузумаб, многие агенты, перечисленные для ВМ, и комбинированную химиотерапию и химиоиммунотерапию, включая следующие общие комбинированные схемы: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR, и FR.

Комбинированная терапия миелофиброза

- 15 [0705] Агенты, ингибирующие миелофиброз, включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы белка «Hedgehog», ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) и ингибиторы тирозинкиназы. Неограничивающими примерами ингибиторов белка «Hedgehog» являются саридегиб и висмодегиб. Примеры ингибиторов HDAC включают, но не ограничиваются ими, пращинонат и панобинонат. Неограничивающими примерами ингибиторов тирозинкиназы являются лестуртиниб, босутиниб, иматиниб, радотиниб и кабозантиниб.

Комбинированная терапия гиперпролиферативного нарушения

- [0706] Гемцитабин, наб-паклитаксел и гемцитабин/наб-паклитаксел можно использовать с ингибитором JAK и/или ингибитором PI3Kδ для лечения гиперпролиферативных нарушений.

Комбинированная терапия рака мочевого пузыря

- 25 [0707] Терапевтические средства, используемые для лечения рака мочевого пузыря, включают атезолизумаб, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, доксорубин, фторурацил (5-FU), гемцитабин, идосфамид, интерферон альфа-2b, метотрексат, митомицин, наб-паклитаксел, паклитаксел, пеметрексед, тиотепа, винбластин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака молочной железы

- 30 [0708] Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака молочной железы, включают связанный с альбумином паклитаксел, анастрозол, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубин, эпирубицин, эверолимус, эксеместан, фторурацил, фулвестрант, гемцитабин, иксабепилон, лапатиниб, летрозол, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел, пегилированный липосомальный доксорубин, пертузумаб, тамоксифен, торемифен, трастузумаб, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия трижды негативного рака молочной железы

[0709] Терапевтические агенты, применяемые для лечения трижды негативного рака молочной железы, включают циклофосфамид, доцетаксел, доксорубин, эпирубицин, фторурацил, паклитаксел и их комбинации.

5 Комбинированная терапия колоректального рака

[0710] Терапевтические средства, применяемые для лечения колоректального рака, включают бевацизумаб, капецитабин, цетуксимаб, фторурацил, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, панитумумаб, зив-афлиберцепт и любые их комбинации.

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы

10 [0711] Терапевтические агенты, применяемые для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включают абиратерон, кабазитаксел, доцетаксел, энзалутамид, преднизон, сипулейцел-Т и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода

15 [0712] Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода, включают капецитабин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, эпирубицин, фторпиримидин, фторурацил, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, паклитаксел, рамуцирумаб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака желудка

20 [0713] Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака желудка, включают капецитабин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, эпирубицин, фторпиримидин, фторурацил, иринотекан, лейковорин, митомицин, оксалиплатин, паклитаксел, рамуцирумаб, трастузумаб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака головы и шеи

[0714] Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака головы и шеи, включают афатиниб, блеомицин, капецитабин, карбоплатин, цетуксимаб, цисплатин, доцетаксел, фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевину, метотрексат, ниволумаб, паклитаксел, пембролизумаб, винорелбин и их комбинации.

25 Комбинированная терапия гепатобилиарного рака

[0715] Терапевтические агенты, применяемые для лечения гепатобилиарного рака, включают капецитабин, цисплатин, фторпиримидин, 5-фторурацил, гемцитабин, оксалиплатин, сорафениб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия гепатоцеллюлярной карциномы

30 [0716] Терапевтические агенты, используемые для лечения гепатоцеллюлярной карциномы, включают капецитабин, доксорубин, гемцитабин, сорафениб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия немелкоклеточного рака легкого

35 [0717] Терапевтические агенты, используемые для лечения немелкоклеточного рака легкого (SCLC), включают афатиниб, связанный с альбумином паклитаксел, алектиниб, бевацизумаб, биоаналог бевацизумаба, кабозантиниб, карбоплатин, цисплатин, кризотиниб, дабрафениб, доцетаксел, эрлотиниб,

гемцитабин, ниволумаб, паклитаксел, пембролизумаб, пеметрексед, рамуцирумаб, траметиниб, трастузумаб, вандетаниб, вемурафениб, винбластин, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого

[0718] Терапевтические агенты, применяемые для лечения мелкоклеточного рака легкого (SCLC), включают бендамусти, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубин, этопозид, гемцитабин, ипилимумаб, иринотекан, ниволумаб, паклитаксел, темозоломид, топотекан, винкристин, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия меланомы

[0719] Терапевтические агенты, применяемые для лечения меланомы, включают следующее: связанный с альбумином паклитаксел, карбоплатин, цисплатин, кобиметиниб, дабрафениб, дакрабазин, IL-2, иматиниб, интерферон альфа-2b, ипилимумаб, нитрозомочевина, ниволумаб, паклитаксел, пембролизумаб, пилимумаб, темозоломид, траметиниб, вемурафениб, винбластин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака яичников

[0720] Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака яичников, включают следующее: 5-фторурацил, паклитаксел, связанный с альбумином, альтретамин, анастрозол, бевацизумаб, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубин, этопозид, экземестан, гемцитабин, ифосфамид, иринотекан, летрозол, лейпролида ацетат, липосомальный доксорубин, мегестрола ацетат, мелфалан, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, пазопаниб, пеметрексед, тамоксифен, топотекан, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака поджелудочной железы

[0721] Терапевтические агенты, применяемые для лечения рака поджелудочной железы, включают следующее: 5-фторурацил, связанный с альбумином паклитаксел, капецитабин, цисплатин, доцетаксел, эрлотиниб, фторпиримидин, гемцитабин, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, паклитаксел и любые их комбинации.

Комбинированная терапия почечно-клеточной карциномы

[0722] Терапевтические агенты, используемые для лечения почечно-клеточного рака, включают следующее: акситиниб, бевацизумаб, кабозантиниб, эрлотиниб, эверолимус, левантиниб, ниволумаб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, темсиrolimus и любые их комбинации.

VI. СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[0723] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ ингибирования CD73 у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ ингибирования CD73 у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы

(I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0724] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (III-a), (III-b), (III-c) или (III-d) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

[0725] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, гепатоцеллюлярный рак, рак легкого, рак яичника, рак шейки матки, рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, меланому, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, рак головного мозга, рак кости, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы или рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (МЛЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативное заболевание (МПЗ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), множественную миелому (ММ), неходжкинскую лимфому (НХЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), фолликулярную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головного мозга (глиомы), глиобластомы, астроцитомы, мультиформную глиобластому, синдром Банаян — Зонана, болезнь Коудена, болезнь Лермитта — Дюкло, рак молочной железы, толстой кишки, головы и шеи, почки, легкого, печени, меланому, рак яичника, поджелудочной железы, аденокарциному, протоковую аденокарциному, аденосквамозную карциному, ацинарно-клеточную карциному, глюкагоному, инсулиному, рак предстательной железы, саркому или рак щитовидной железы.

[0726] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль, гемобластоз или метастатическое поражение. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой саркому, карциному или аденокарциному. В некоторых вариантах осуществления гемобластоз представляет собой лейкоз, лимфому или миелому.

[0727] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого, меланому, рак почки, рак печени, миелому, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичника, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак анального канала, рак желудка и пищевода, мезотелиому, рак носоглотки, рак щитовидной железы, рак шейки матки, эпителиальный рак, перитонеальный рак, лимфопролиферативное заболевание, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМК), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), волосатоклеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому из подобных активированным В-клеткам (АВК) клеток, диффузную В-крупноклеточную лимфому из В-клеток

зародышевого центра (ВЗЦ), мантийноклеточную лимфому, лимфому Ходжкина, а неходжкинскую лимфому, рецидивирующую неходжкинскую лимфому, рефрактерную неходжкинскую лимфому, рецидивирующую фолликулярную неходжкинскую лимфому, лимфому Беркитта, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфоплазмочитарную лимфому или экстранодальную лимфому из клеток маргинальной зоны.

[0728] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой эпителиальную опухоль (например, карциному, плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию), железистую опухоль (например, аденокарциному, аденому, аденомиому), мезенхимальную опухоль или опухоль мягких тканей (например, саркому, рабдомиосаркому, лейомиосаркому, липосаркому, фибросаркому, дерматофибросаркому, нейрофибросаркому, фиброзную гистиоцитому, ангиосаркому, ангиомиксому, лейомиому, хондрому и хондросаркому, альвеолярную саркому мягкой части, эпителиоидную гемангиоэндотелиому, опухоль Шпиц, синовиальную саркому) или лимфому.

[0729] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль в ткани или органе, или солидную опухоль, возникающую из ткани или органа, которые выбраны из группы, состоящей из: кости (например, адамантинома, аневризматические костные кисты, ангиосаркома, хондробластома, хондрома, хондромиксоидная фиброма, хондросаркома, хордома, дедифференцированная хондросаркома, энхондрома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, фиброзная дисплазия кости, гигантоклеточная опухоль кости, гемангиомы и связанные с ними поражения, остеобластома, остеохондрома, остеосаркома, остеонид-остеома, остеома, периостальная хондрома, десмоидная опухоль, саркома Юинга); губ и полости рта (например, одонтогенная амелобластома, лейкоплакия полости рта, плоскоклеточная карцинома полости рта, первичная меланома слизистой оболочки полости рта); слюнных желез (например, плеоморфная аденома слюнной железы, аденоидно-кистозная карцинома слюнной железы, мукоэпидермоидная карцинома слюнной железы, опухоли Уортина слюнной железы); пищевода (например, пищевод Барретта, дисплазия и аденокарцинома); желудочно-кишечного тракта, включая желудок (например, аденокарцинома желудка, первичная лимфома желудка, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (СОЖК), метастатические отложения, карциноиды желудка, саркомы желудка, нейроэндокринная карцинома, первичная плоскоклеточная карцинома желудка, аденоакантомы желудка), кишечник и гладкие мышцы (например, внутривенный лейомиоматоз), толстой кишки (например, колоректальная аденокарцинома), прямой кишки, заднего прохода; поджелудочной железы (например, серозные новообразования, включая микрокистозную или макрокистозную серозную цистаденому, солидная серозная цистаденома, связанное с синдромом фон Гиппеля — Линдау (ФГЛ) серозное кистозное новообразование, серозная цистаденокарцинома, муцинозные кистозные новообразования (МКН), внутрипротоковые папиллярные муцинозные новообразования (ВПМН), внутрипротоковые онкоцитарные папиллярные новообразования (ВОПН), внутрипротоковые тубулярные новообразования, кистозные ацинарные новообразования, включая ацинарно-клеточную цистаденому, ацинарно-клеточную цистаденокарциному, аденокарциному поджелудочной железы, инвазивные аденокарциномы протоков поджелудочной железы, включая канальцевую аденокарциному, аденосквамозная карцинома, коллоидная карцинома, медуллярная карцинома, гепатоидная карцинома, перстневидно-клеточная карцинома, недифференцированная карцинома, недифференцированная карцинома с остеокластоподобными гигантскими клетками, ацинарно-клеточная карцинома, нейроэндокринные новообразования, нейроэндокринная микроаденома,

нейроэндокринные опухоли (НЭО), нейроэндокринная карцинома (НЭК), включая мелкоклеточную или крупноклеточную НЭК, инсулинома, гастринома, глюкагонома, серотонин-продуцирующая НЭК, соматостатинома, ВИПома, солидно-псевдопапиллярные новообразования (СПН), панкреатобластома); желчного пузыря (например, рак желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков, внутрипеченочная холангиокарцинома); нейроэндокринных тканей (например, карцинома коры надпочечников, карциноидные опухоли, феохромоцитома, аденомы гипофиза); щитовидной железы (например, анапластическая (недифференцированная) карцинома, медуллярная карцинома, онкоцитарные опухоли, папиллярная карцинома, аденокарцинома); печени (например, аденома, смешанная гепатоцеллюлярная холангиокарцинома, фиброламеллярная карцинома, гепатобластома, гепатоцеллюлярная карцинома, мезенхимальная, гнездовая стромальная эпителиальная опухоль, недифференцированная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, внутрипеченочная холангиокарцинома, цистаденокарцинома желчных протоков, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, ангиосаркома, эмбриональная саркома, рабдомиосаркома, солитарная фиброзная опухоль, тератома, опухоль желточного мешка, карциносаркома, рабдоидная опухоль); почки (например, почечно-клеточная карцинома с перестройкой гена ALK, хромофобная почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная саркома, метанефрическая аденома, метанефрическая аденофиброма, муцинозная канальцевая и веретенноклеточная карцинома, нефрома, нефробластома (опухоль Вильмса), папиллярная аденома, папиллярная почечно-клеточная карцинома, почечная онкоцитома, почечно-клеточная карцинома, почечно-клеточная карцинома с дефицитом сукцинатдегидрогеназы, карцинома собирающих протоков); молочной железы (например, инвазивная карцинома протоков, включая, без ограничения, ацино-клеточную карциному, аденоидно-кистозная карцинома, апокринная карцинома, крибриформная карцинома, богатая гликогеном/светлоклеточная воспалительная карцинома, богатая липидами карцинома, медуллярная карцинома, метапластическая карцинома, микропапиллярная карцинома, муцинозная карцинома, нейроэндокринная карцинома, онкоцитарная карцинома, папиллярная карцинома, карцинома сальных желез, секреторная карцинома молочной железы, тубулярная карцинома, лобулярная карцинома, включая, без ограничения, плеоморфную карциному, перстневидно-клеточная карцинома, брюшины (например, мезотелиома, первичный перитонеальный рак)); тканей женских половых органов, включая яичник (например, хориокарцинома, эпителиальные опухоли, герминогенные опухоли, опухоли стромы полового тяжа яичников), фаллопиевы трубы (например, серозная аденокарцинома, муцинозная аденокарцинома, эндометриоидная аденокарцинома, светлоклеточная аденокарцинома, переходно-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, опухоли Мюллера, аденосаркома, лейомиосаркома, тератома, герминогенные опухоли, хориокарцинома, трофобластические опухоли), матку (например, рак шейки матки, полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия, интраэпителиальная карцинома (ИЭК), карцинома эндометрия (например, эндометриоидная карцинома, серозная карцинома, светлоклеточная карцинома, муцинозная карцинома, плоскоклеточная карцинома, карцинома переходной зоны, мелкоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, мезенхимальная неоплазия), лейомиома (например, эндометриальный стромальный узел, лейомиосаркома, стромальная саркома эндометрия (ССЭ), мезенхимальные опухоли), смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли (например, аденофиброма, карцинофиброма, аденосаркома, карциносаркома (злокачественная смешанная мезодермальная саркома — ЗСМС)), эндометриальные стромальные опухоли, злокачественные смешанные мюллеровы опухоли эндометрия, гестационные трофобластические опухоли (частичный пузырный занос, полный пузырный занос, инвазивный пузырный занос, опухоль плацентарной площадки)), вульву,

владалище; тканей мужских половых органов, включая предстательную железу, яички (например, опухоли
 половых клеток, сперматоцитарная семинома), половой член; мочевого пузыря (например, плоскоклеточная
 карцинома, уротелиальная карцинома, уротелиальная карцинома мочевого пузыря); головного мозга
 (например, глиомы (например, астроцитомы, включая неинфильтрирующие, высокодифференцированные,
 5 анапластические, глиобластомы; олигодендроглиомы, эпендимомы), менингиомы, ганглиоглиомы,
 шванномы (неврилемомы), краниофарингиомы, хордомы, неходжкинские лимфомы, опухоли гипофиза;
 глаза (например, ретинома, ретинобластома, меланома глаза, меланома задней увеальной оболочки,
 гамартома радужки); головы и шеи (например, карцинома носоглотки, опухоль эндолимфатического мешка
 (ОЭЛМ), эпидермоидная карцинома, рак гортани, в том числе плоскоклеточная карцинома (ПМК)
 10 (например, карцинома голосовой щели, надгортанная карцинома, карцинома подскладочного отдела
 гортани, трансгортанная карцинома), карцинома *in situ*, бородавчатая, веретеночклеточная и базалоидная
 ПМК, недифференцированная карцинома, аденокарцинома гортани, аденоидно-кистозная карцинома,
 нейроэндокринная карцинома, саркома гортани), параганглиомы головы и шеи (например, каротидная,
 югулотимпанальная, вагусная); тимуса (например, тимомы); сердца (например, миксома сердца); легкого
 15 (например, мелкоклеточная карцинома (МКК), немелкоклеточная карцинома легкого (НМКЛ), включая
 плоскоклеточную карциному (ПМК), аденокарциному и крупноклеточную карциному, карциномы
 (типичные или атипичные), карциносаркомы, легочные бластомы, гигантоклеточные карциномы,
 веретеночклеточные карциномы, плеврорегочные бластомы); лимфы (например, лимфомы, включая
 лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфопролиферативные заболевания, связанные с вирусом
 20 Эпштейна — Барр (EBV), включая В-клеточные лимфомы и Т-клеточные лимфомы (например, лимфома
 Беркитта, В-крупноклеточная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ),
 мантийноклеточная лимфома, индолентная В-клеточная лимфома, высокодифференцированная В-
 клеточная лимфома, фибрин-ассоциированная диффузная крупноклеточная лимфома; первичная выпотная
 лимфома; плазмобластная лимфома; экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа;
 25 периферическая Т-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, ангиоимунобластная Т-клеточная
 лимфома; фолликулярная Т-клеточная лимфома; системная Т-клеточная лимфома),
 лимфангиолейомиоматоз); центральной нервной системы (ЦНС) (например, глиомы, включая
 астроцитарные опухоли (например, пилоцитарная астроцитома, пилотомиксоидная астроцитома,
 субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, плеоморфная ксантоастроцитома, диффузная
 30 астроцитома, фибриллярная астроцитома, гемистоцитарная астроцитома, протоплазматическая
 астроцитома, анапластическая астроцитома, глиобластома (например, гигантоклеточная глиобластома,
 глиосаркома, мультиформная глиобластома) и церебральный глиоматоз), олигодендроглиальные опухоли
 (например, олигодендроглиома, анапластическая олигодендроглиома), олигоастроцитарные опухоли
 (например, олигоастроцитома, анапластическая олигоастроцитома), эпендимальные опухоли (например,
 35 субэпендимома, миксопапиллярная эпендимома, эпендимомы (например, клеточная, папиллярная,
 светлоклеточная, таницитарная), анапластическая эпендимома), глиома зрительного нерва и неглиомы
 (например, опухоли сосудистого сплетения, нейрональные и смешанные нейронно-глиальные опухоли,
 опухоли эпифиза, эмбриональные опухоли, медуллобластома, опухоли мозговых оболочек, первичные
 лимфомы ЦНС, герминогенные опухоли, аденомы гипофиза, опухоли черепных и параспинальных нервов,
 40 опухоли селезеночной области), неврофиброма, менингиома, опухоль оболочек периферических нервов,
 периферические нейробластические опухоли (включая, без ограничения, невробластома,
 ганглионевробластома, ганглионеврому), эпендимома с трисомией 19 хромосомы); нейроэндокринных

тканей (например, параганглионарная система, включая параганглиомы мозгового вещества надпочечников (феохромоцитомы) и вненадпочечниковых параганглиев ((вненадпочечниковые) параганглиомы); кожи (например, светлоклеточная гидраденома, кожные доброкачественные фиброзные гистиоцитомы, цилиндрома, гидраденома, меланома (включая меланому кожи, мукозальную меланому), пиломатрикома, опухоли Шпиц); и мягких тканей (например, агрессивная ангиомиксома, альвеолярная рабдомиосаркома, альвеолярная саркома мягкой части, ангиофиброма, ангиоматозная фиброзная гистиоцитома, синовиальная саркома, двухфазная синовиальная саркома, светлоклеточная саркома, протуберанская дерматофибросаркома, фиброматоз десмоидного типа, мелкокруглоклеточная опухоль, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, эластофиброма, эмбриональная рабдомиосаркома, опухоли

Юинга/примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО), экстраклеточная миксоидная хондросаркома, экстраклеточная остеосаркома, параспинальная саркома, воспалительная миофибробластическая опухоль, липобластома, липома, хондронидная липома, липосаркома/злокачественные липоматозные опухоли, липосаркома, миксоидная липосаркома, фибромиксоидная саркома, лимфангиолейомиома, злокачественная миоэпителиома, злокачественная меланома мягких тканей, миоэпителиальная карцинома, миоэпителиома,

миксовоспалительная фибробластическая саркома, недифференцированная саркома, перицитомы, рабдомиосаркома, саркома мягких тканей, отличная от рабдомиосаркомы (NRSTS), лейомиосаркома мягких тканей, недифференцированная саркома, высокодифференцированная липосаркома.

[0730] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому, рак желудка, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), аденокарциному прямой кишки, колоректальный рак, почечно-клеточную карциному, рак яичника, рак предстательной железы, плоскоклеточную карциному (ПМК) полости рта, плоскоклеточную карциному головы и шеи (ПМКГШ), уротелиальный рак мочевого пузыря, глиобластому (ГБМ), менингиому, рак надпочечника или рак эндометрия.

[0731] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более дополнительных терапевтических агентов. Дополнительный терапевтический агент может включать любой терапевтический агент, описанный выше для комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент независимо представляет собой антинеопластический агент, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, химиотерапию, лучевую терапию или резекционную терапию. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент независимо представляет собой ритуксан, доксорубин, гемцитабин, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб или ипилимумаб.

[0732] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1.

[0733] В некоторых вариантах осуществления антинеопластический агент представляет собой агент против микротрубочек, координационный комплекс платины, алкилирующий агент, антибиотик, ингибитор топоизомеразы II, антимацетолит, ингибитор топоизомеразы I, гормон или гормональный аналог, ингибитор пути передачи сигнала, ингибитор ангиогенеза рецепторной тирозинкиназы, иммунотерапевтический агент, проапоптотический, ингибитор сигнала клеточного цикла, ингибитор протеасом, ингибитор ракового метаболизма, анти-PD-L1 агент, антагонист PD-1, иммуномодулятор, соединение, модулирующее STING, ингибитор CD39, антагонист аденозина A2a и A2a, антагонист TLR4, антитело к ICOS или OX40.

[0734] В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, включающими активатор или агонист рецептора fms-родственной тирозинкиназы 3 (FLT3; CD 135), toll-подобного рецептора (TLR) или стимулятор рецептора генов интерферона (STING).

5 [0735] В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор TLR представляет собой агонист TLR2, агонист TLR3, агонист TLR7, агонист TLR8 и агонист TLR9.

[0736] В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор рецептора STING представляет собой ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-диметилксантенон-4-уксусную кислоту (DMXAA), циклический GAMP (cGAMP) и циклический
10 ди-AMP

[0737] В некоторых вариантах осуществления соединения или фармацевтическую композицию вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, включающими ингибитор или антагонист: протеинтирозинфосфатазы, нерепторного типа 11 (PTPN11 или SHP2), регулятора апоптоза последовательности лейкоза из миелоидных клеток 1 (MCL1); митоген-активируемой
15 протеинкиназы киназы киназы киназы 1 (MAP4K1) (также называемой киназой гемопоэтических предшественников 1 (HPK1)); диацилглицеринкиназы-альфа (DGKA, DAGK, DAGK1 или DGK-альфа); 5'-нуклеотидазы экто (NT5E или CD73); трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFB1 или TGF); гемоксигеназы 1 (HMOX1, HO-1 или HO1); фактора роста сосудистого эндотелия A (VEGFA или VEGF); erb-b2-рецепторной тирозинкиназы 2 (ERBB2 HER2, HER2/neu или CD340); рецептора эпидермального
20 фактора роста (EGFR, ERBB, ERBB1 или HER1); рецепторной тирозинкиназы ALK (ALK, CD246); поли(ADP-рибоза)полимеразы 1 (PARP1 или PARP); циклинзависимой киназы 4 (CDK4); циклинзависимой киназы 6 (CDK6); хемокинового рецептора 8 с мотивом C-C (CCR8, CDwl98); молекулы CD274 (CD274, PDL1 или PD-L1); белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDCD1, PD1 или PD-1); и/или ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами белка 4 (CTLA4, CTLA-4, CD 152).

25 [0738] В некоторых вариантах осуществления ингибитор включает антигенсвязывающую молекулу, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0739] В некоторых вариантах осуществления ингибитор MCL1 представляет собой AMG-176, AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A1210477, UMI-77 или JKY-5-037.

[0740] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PTPN11 или SHP2 представляет собой
30 TN0155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068 и RMC-4630.

[0741] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический, антинеопластический, радиотерапевтический или нацеленный на контрольные
35 точки агент. В некоторых вариантах осуществления один или более противоопухолевых или химиотерапевтических агентов представляют собой нуклеозидный аналог (например, 5-фторурацил, гемцитабин, цитарабин), таксан (например, паклитаксел, наб-паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел), координационный комплекс платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, недаплатин, триплатина тетранитрат, фенантриплатин, пикоплатин, сатраплатин, дициклоплатин, эптаплатин, лобаплатин, мириплатин), ингибитор дигидрофолатредуктазы (DHFR) (например, метотрексат, триметрексамат, пеметрексед), ингибитор топоизомеразы (например, доксорубицин, даунорубицин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид,

идарубицин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), восароксин и GPX-150, альдоксорубицин, AR-67, мавелертиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010), ирофульвен (MGI-114)), алкилирующий агент (например, азотистый иприт (например, циклофосфамид, хлорметин, урамустин или урациловый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин, темозоломид, кармустин), нитрозомочевину (например, кармустин, ломустин, стрептозоцин), алкилсульфонат (например, бусульфан)) или их смеси.

[0742] В некоторых вариантах осуществления нацеленный на контрольные точки агент представляет собой антагонистическое антитело к PD-1, антагонистическое антитело к PD- L1, антагонистическое антитело к PD-L2, антагонистическое антитело к CTLA-4, антагонистическое антитело к TIM-3, антагонистическое антитело к LAG-3, антагонистическое антитело к CEACAM1, агонистическое антитело к GITR, антагонистическое антитело к TIGIT, антагонистическое антитело к VISTA, агонистическое антитело к CD 137 или агонистическое антитело к OX40.

[0743] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент включает один или более вид клеточной терапии. В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает одну или более популяций иммунных клеток, таких как естественные клетки-киллеры (NK), NK-Т-клетки, Т-клетки, цитокин-индуцируемые клетки-киллеры (CIK), макрофаги (MAC), опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TIL) и дендритные клетки (DC). В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает терапию Т-клетками, например, совместное введение популяции Т-клеток с альфа/бета TCR, Т-клеток с гамма/дельта TCR, регуляторных Т-клеток (Treg) и/или Т-клеток TRuCTTM. В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает терапию NK-клетками, например, совместное введение клеток NK-92. Клеточная терапия может включать совместное введение клеток, которые являются аутологичными, сингенными или аллогенными для субъекта. В некоторых вариантах осуществления клетки являются аллогенными для предполагаемого реципиента. В некоторых вариантах осуществления одна или более популяций иммунных клеток включают один или более химерных антигенных рецепторов (CAR).

[0744] В некоторых вариантах осуществления нацеленный на контрольные точки агент представляет собой антагонистическое антитело к PD-1, антагонистическое антитело к PD- L1, антагонистическое антитело к PD-L2, антагонистическое антитело к CTLA-4, антагонистическое антитело к TIM-3, антагонистическое антитело к LAG-3, антагонистическое антитело к CEACAM1, агонистическое антитело к GITR, антагонистическое антитело к TIGIT, антагонистическое антитело к VISTA, агонистическое антитело к CD 137 или агонистическое антитело к OX40.

VII. ПРИМЕРЫ

[0745] **Сокращения.** В описании экспериментальных подробностей использованы определенные сокращения и акронимы. Несмотря на то, что большинство из них понятны специалисту в данной области, в таблице 1 приведен список многих из данных сокращений и акронимов.

Таблица 1. Перечень сокращений и акронимов.

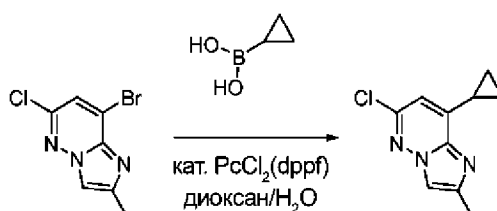
Сокращение	Определения
Ac	ацетат
Ar	аргон

АЦН	ацетонитрил
кат.	катализатор
ДХМ	дихлорметан
ДИПЭА	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФ	диметилформамид
ЭР/МС	Масс-спектрометрия с электрораспылением
Et	этил
EtOAc	Этилацетат
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ	жидкостная хроматография
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
m/z	отношение массы к заряду
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
Ph	фенил
Pd(dppf)Cl ₂ или PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II),
Pr	пропил
RP	Обращенная фаза
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TBHP	<i>tert</i> -бутилгидропероксид
δ	частей на миллион относительно остаточного недеийтерированного пика растворителя

А. Промежуточные соединения

Кросс-сочетание Сузуки с циклопропилбороновыми кислотами

Промежуточное соединение 1. 6-хлор-8-циклопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]-пиридазин

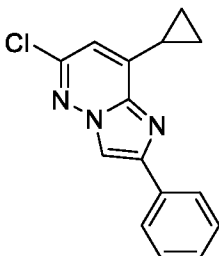


5

[0746] 6-хлор-8-циклопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин (200 мг, 0,81 ммоль, 1 экв.), циклопропилбороновую кислоту (73,2 мг, 0,85 ммоль, 1,05 экв.), карбонат цезия (529 мг, 1,62 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (66,3 мг, 10 мол. %). Реакционную смесь растворяли в смеси диоксан/Н₂О (1:1)

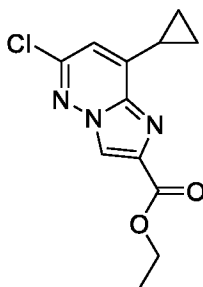
(всего 4 мл), продували аргоном и нагревали в микроволновом реакторе при 120-°C. Через 1 час реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–10% MeOH/CH₂Cl₂). Полученные фракции представляли собой смеси моно- и бис-алкилированных продуктов. Соединение повторно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-циклопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазина. ЭР/МС m/z: 208,10 [M+H].

Промежуточное соединение 2. 6-хлор-8-циклопропил-2-фенилимидазо[1,2-б]пиридазин



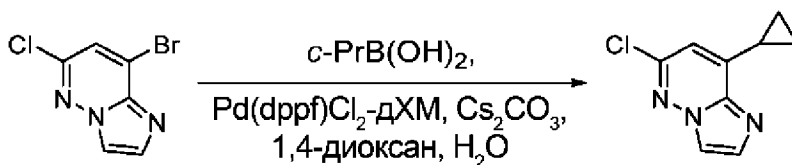
[0747] 6-хлор-8-циклопропил-2-фенил-имидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 1, но заменяя 8-бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 8-бром-6-хлор-2-фенилимидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 270,10 [M+H].

Промежуточное соединение 3. Этил-6-хлор-8-циклопропил-имидазо[1,2-б]пиридазин-2-карбоксилат



[0748] Этил-6-хлор-8-циклопропил-имидазо[1,2-б]пиридазин-2-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения 1, но заменяя 8-бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на этил-8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-б]пиридазин-2-карбоксилат. ЭР/МС m/z: 266,10 [M+H].

Промежуточное соединение 4. 6-хлор-8-циклопропил-имидазо[1,2-б]пиридазин

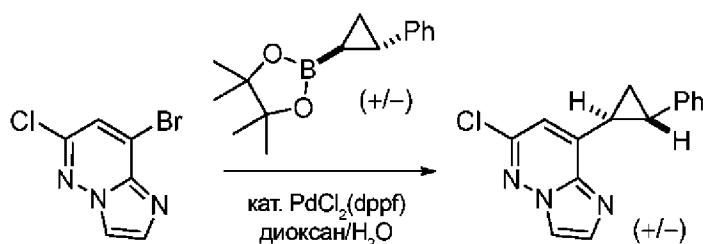


[0749] 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин (103 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.), циклопропилбороновую кислоту (81 мг, 0,92 ммоль, 2,1 экв.), комплекс Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (9 мг, 0,01 ммоль, 0,02 экв.) и C₂CO₃ (357 мг, 1,08 ммоль, 2,5 экв.) разводили 1,4-диоксаном (1 мл) и водой (1 мл). Смесь продували с помощью Ar и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, разводили с помощью EtOAc (30 мл), промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл), сушили над Na₂O₄ и

концентрировали под вакуумом. Очистка продукта реакции с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/ДХМ) обеспечивала получение 6-хлор-8-циклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС: 194,09 [M+1].

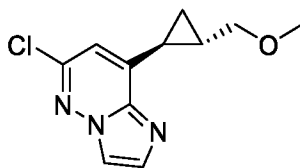
Кросс-сочетание Сузуки с циклопропилборонатными сложными эфирами

5 Промежуточное соединение 5. 6-хлор-8-((1*S*,2*S*)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (рацемическая смесь)



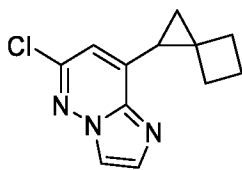
[0750] 6-хлор-8-((1*S*,2*S*)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали в виде рацемической смеси следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин (100 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.), рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1*S*,2*S*)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан (105 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.), карбонат цезия (280 мг, 0,86 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (32 мг, 10 мол. %). Твердые вещества растворяли в смеси диоксан/Н₂О (2 мл) в соотношении 2:1, продували аргоном и нагревали в микроволновом реакторе при 120°С. Через 1 час реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле (0–10% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 6-хлор-8-((1*S*,2*S*)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 270,10 [M+H].

Промежуточное соединение 6. 6-хлор-8-((1*S*,2*S*)-2-(метоксиметил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



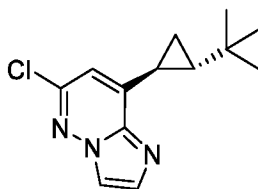
[0751] 6-хлор-8-((1*S*,2*S*)-2-(метоксиметил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1*S*,2*S*)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-((1*S*,2*S*)-2-(метоксиметил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС *m/z*: 238,10 [M+H].

Промежуточное соединение 7. 6-хлор-8-(спиро[2.3]гексан-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



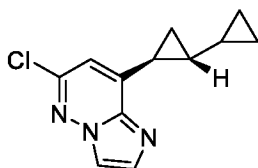
[0752] 6-хлор-8-(спиро[2.3]гексан-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, модифицированным следующим образом. Рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ заменяли на спиро[2.3]гексан-1-илтрифторборат и cataCXium-A-PdG3 соответственно. Реакционную смесь растворяли в смеси толуол/H₂O, 10:1, а не в смеси диоксан/H₂O, 2:1, и нагревали при 100°C в течение 18 часов. ЭР/МС m/z: 234,10 [M+H].

Промежуточное соединение 8. 8-((1S,2S)-2-(трет-бутил)циклопропил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин



[0753] 8-((1S,2S)-2-(трет-бутил)циклопропил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 2-((1S,2S)-2-(трет-бутил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 250,10 [M+H].

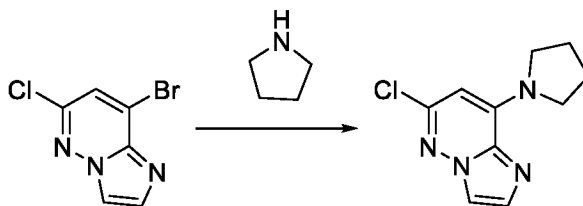
Промежуточное соединение 9. 8-((1R,2S)-[1,1'-би(циклопропан)]-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин



[0754] 8-((1R,2S)-[1,1'-би(циклопропан)]-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 2-((1S,2S)-[1,1'-би(циклопропан)]-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 234,10 [M+H].

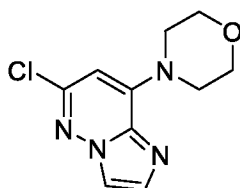
Реакция S_NAr циклических аминов с 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазином

Промежуточное соединение 10. 6-хлор-8-пирролидин-1-илимидазо[1,2-b]пиридазин



[0755] 6-хлор-8-пирролидин-1-илимидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (200 мг, 0,86 ммоль, 1 экв.), пирролидин (0,086 мл, 1,03 ммоль, 1,2 экв.), ДИПЭА (0,246 мл, 1,38 ммоль, 1,6 экв.) и MeCN (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C. Через 24 часа реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток растирали с водой, полученные твердые вещества фильтровали, промывали водой и высушивали с получением 6-хлор-8-пирролидин-1-илимидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 223,10.

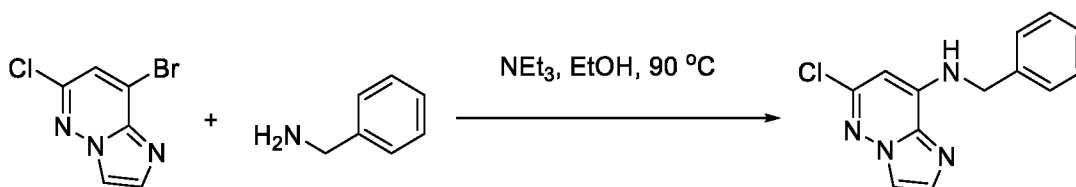
Промежуточное соединение 11. 4-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолин



[0756] 4-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолин получали способом, описанным для промежуточного соединения 10, но заменяя пирролидин на морфолин. ЭР/МС m/z: 239,10 [M+H].

Реакция S_NAr бензиламинов с 8-бром-6-хлоримидазо-[1,2-b]пиридазином

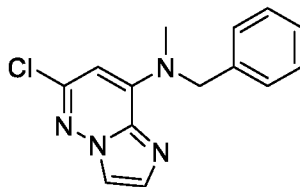
Промежуточное соединение 12. N-бензил-6-хлоримидазо[1,2-b]-пиридазин-8-амин



[0757] N-бензил-6-хлоримидазо[1,2-b]-пиридазин-8-амин получали следующим образом. В раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (200 мг, 0,860 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,361 мл, 2,58 ммоль, 3 экв.) в EtOH (1,6 мл) добавляли бензиламин (0,094 мл, 0,860 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90°C в герметичном сосуде для микроволновой обработки и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разводили с помощью EtOAc/воды и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением N-бензил-6-

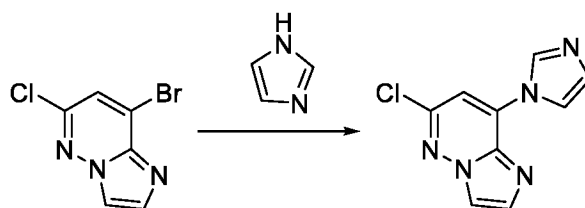
хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин. Продукт использовали непосредственно в следующей реакции(-ях) без дополнительной очистки. ЭР/МС m/z : 259,1 [M+1].

Промежуточное соединение 13. N-бензил-6-хлор-N-метиylimидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин



[0758] N-бензил-6-хлор-N-метиylimидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин получали способом, описанным для промежуточного соединения 12, но заменяя бензиламин на N-метил-1-фенилметанамина (0,111 мл, 0,860 ммоль, 1 экв.). ЭР/МС m/z : 273,1 [M+1].

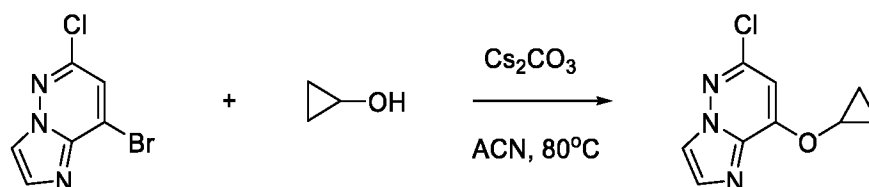
Промежуточное соединение 14. 6-хлор-8-имидазол-1-ил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин



[0759] В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин (250 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.), имидазол (80,5 мг, 1,18 ммоль, 1,1 экв.), карбонат калия (233 мг, 1,61 ммоль, 1,5 экв.) и NMP (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 8 часов реакционную смесь разводили водой, полученные твердые вещества фильтровали, промывали водой и сушили с получением 6-хлор-8-имидазол-1-ил-имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС m/z : 220,10 [M+H].

Реакция S_NAr спиртов с 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазином

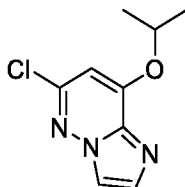
Промежуточное соединение 15. 6-хлор-8-циклопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин.



[0760] 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин (528 мг, 2,27 ммоль) и циклопропанол (119 мг, 2,04 ммоль) растворяли в АЦН (5 мл). К реакционной смеси добавляли карбонат цезия (1,1 г, 3,41 ммоль) и нагревали при 80°C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью

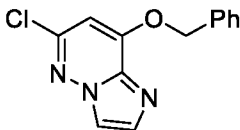
хроматографии на силикагеле с получением 6-хлор-8-циклопропоксиимидазо-[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 210,10 [M+H].

Промежуточное соединение 16. 5-(8-изопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



[0761] 5-(8-изопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин (300 мг, 1,29 ммоль, 1 экв.), 2-пропанол (0,296 мл, 3,87 ммоль, 3 экв.), карбонат цезия (841 мг, 2,58 ммоль, 2 экв.) и MeCN (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 24 часа реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-изопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 212,00.

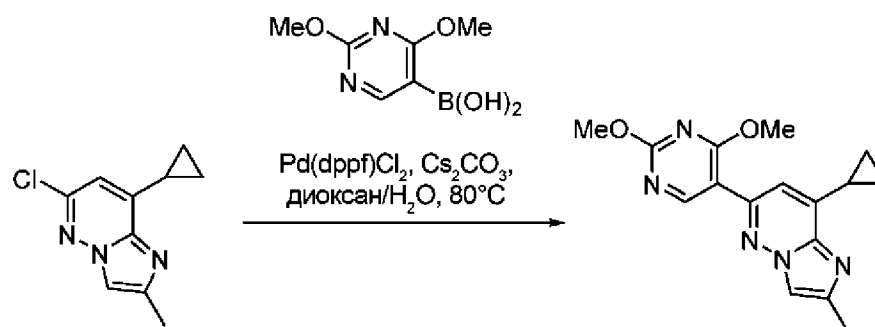
Промежуточное соединение 17. 8-бензилокси-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин.



[0762] 8-бензилокси-6-хлор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали следующим образом. В раствор фенолметанола (47 мкл, 0,452 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (18 мг, 0,473 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин., после чего 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин (100 мг, 0,430 ммоль) добавляли в виде раствора в ТГФ (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи и медленно нагревали до комнатной температуры. Затем смесь гасили с помощью H₂O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС *m/z*: 260,1 [M+1].

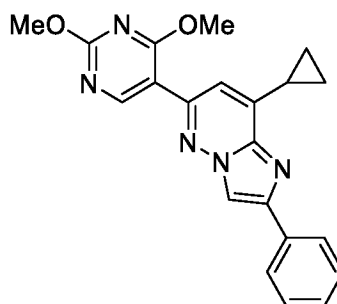
Реакция сочетания Сузуки с (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислотой

Промежуточное соединение 18. 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин



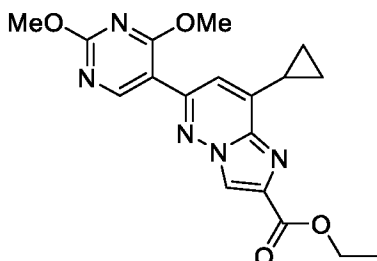
- 5 [0763] 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (59,4 мг, 0,323 ммоль, 1,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (23,6 мг, 0,032 ммоль, 10 мол. %), Cs₂CO₃ (210 мг, 0,645 ммоль, 2 экв.) и 6-хлор-8-циклопропил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин (67 мг, 0,323 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь растворяли в смеси диоксан/Н₂О, 3:1 (4 мл), продували аргоном и
- 10 перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–15% MeOH/CH₂Cl₂). Соединение очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 312,20 [M+H].

15 **Промежуточное соединение 19. 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-фенилимидазо[1,2-b]пиридазин**



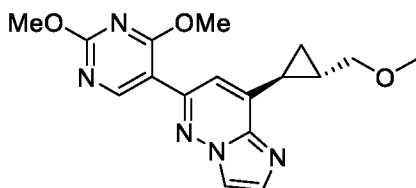
- [0764] 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-фенил-имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-циклопропил-2-фенил-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 374,20 [M+H].
- 20

Промежуточное соединение 20. Этил-8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилат



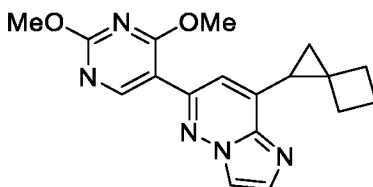
[0765] Этил-8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилат
5 получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на этил-6-хлор-8-циклопропил-имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилат. ЭР/МС m/z: 370,10 [M+H].

Промежуточное соединение 21. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



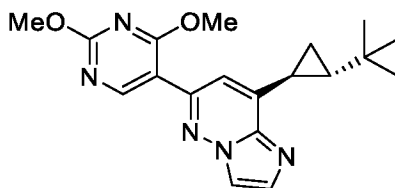
[0766] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропил)имидазо[1,2-
b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения
18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-
15 (метоксиметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 342,10 [M+H].

Промежуточное соединение 22. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(спиро[2.3]гексан-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



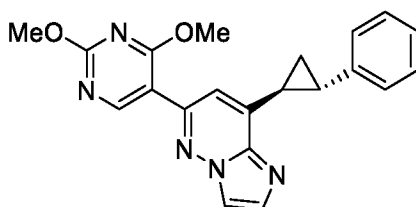
[0767] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(спиро[2.3]гексан-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин
20 получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(спиро[2.3]гексан-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 338,20 [M+H].

Промежуточное соединение 23. 8-((1S,2S)-2-(трет-бутил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



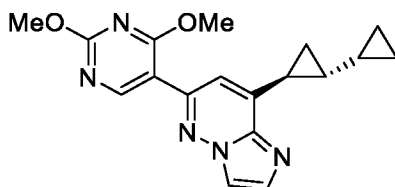
[0768] 8-((1S,2S)-2-(трет-бутил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-
5 b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(трет-бутил)циклопропил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 354,10 [M+H].

Промежуточное соединение 24. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



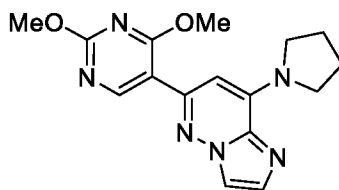
[0769] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин
получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-
15 b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 374,20 [M+H].

Промежуточное соединение 25. 8-((1R,2S)-[1,1'-би(циклопропан)]-2-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



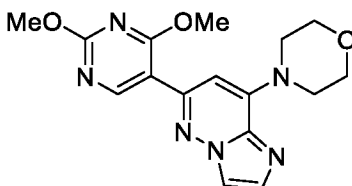
[0770] 8-((1R,2S)-[1,1'-би(циклопропан)]-2-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-
b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1R,2S)-[1,1'-би(циклопропан)]-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 338,20 [M+H].

Промежуточное соединение 26. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-пирролидин-1-ил-имидазо[1,2-b]пиридазин



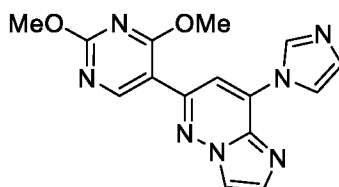
[0771] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-пирролидин-1-ил-имидазо[1,2-b]пиридазин получали
5 способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-пирролидин-1-ил-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 327,20 [M+H].

Промежуточное соединение 27. 4-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]морфолин



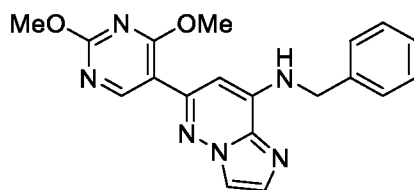
[0772] 4-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]морфолин получали
способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)морфолин. ЭР/МС m/z: 343,20 [M+H].

Промежуточное соединение 28. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-имидазол-1-ил-имидазо[1,2-b]пиридазин



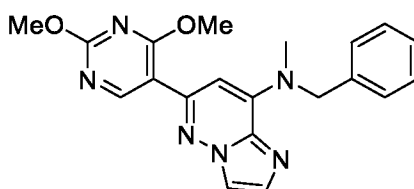
[0773] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-имидазол-1-ил-имидазо[1,2-b]пиридазин получали
20 способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-имидазол-1-ил-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 324,10 [M+H].

Промежуточное соединение 29. N-бензил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



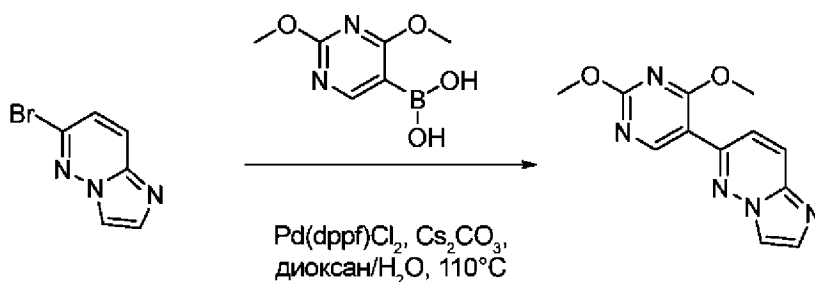
[0774] N-бензил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на N-бензил-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин (60 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.). ЭР/МС m/z: 363,2 [M+1].

Промежуточное соединение 30. N-бензил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-N-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



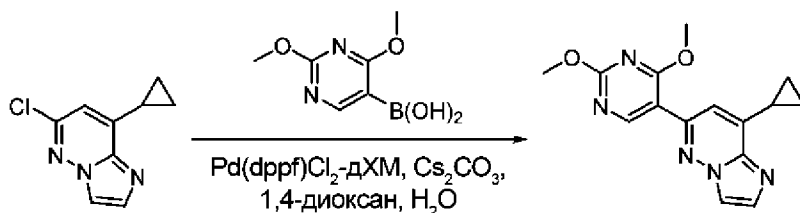
[0775] N-бензил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-N-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на N-бензил-6-хлор-N-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин (90 мг, 0,330 ммоль, 1 экв.). ЭР/МС m/z: 377,2 [M+1].

Промежуточное соединение 31. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



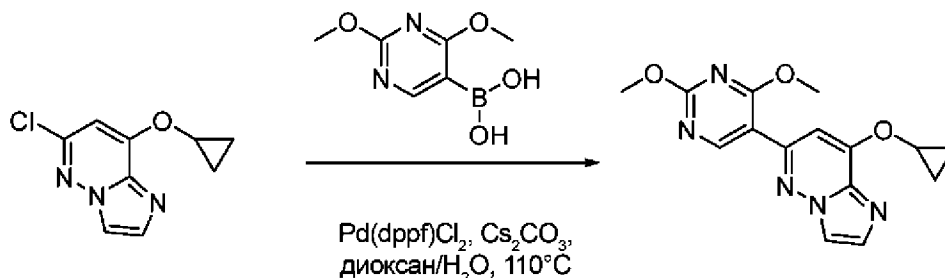
[0776] 6-бромимидазо[1,2-b]пиридазин (200 мг, 1 ммоль) и (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (252 мг, 1,62 ммоль) растворяли в диоксане/воде (2/1,4 мл). К реакционной смеси добавляли карбонат цезия (823 мг, 2,52 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (82 мг, 0,1 ммоль). Затем реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин., а затем нагревали при 110°С в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (АЦН/вода с 0,1% TFA) с получением 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 230,10 [M+H].

Промежуточное соединение 32. 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



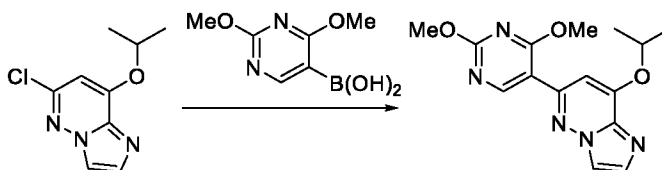
- 5 [0777] 6-хлор-8-циклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин (37 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (37 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.), комплекс Pd(dppf)Cl₂ ДХМ (15 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (157 мг, 0,48 ммоль, 2,5 экв.) разводили 1,4-диоксаном (1,0 мл) и водой (0,5 мл). Смесь продували Ar и помещали в микроволновый реактор при 120°C на 1 час. Смесь фильтровали через целит, разводили EtOAc (30 мл), промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Очистка посредством колоночной хроматографии (0–30% MeOH/ДХМ) обеспечивала получение 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС: 298,15 [M+1].

Промежуточное соединение 33. 8-циклопропокси-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



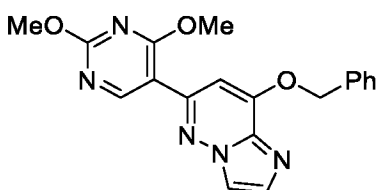
- 15 [0778] 6-хлор-8-циклопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин (131 мг, 0,625 ммоль) и (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (230 мг, 1,25 ммоль) растворяли в смеси диоксан/вода (2/1, 4 мл). К реакционной смеси добавляли карбонат цезия (509 мг, 1,56 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (46 мг, 0,06 ммоль). Затем реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин., а затем нагревали при 110° C в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью колонки combi-flash с получением 8-циклопропокси-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]. ЭР/МС *m/z*: 314,20 [M+H].

Промежуточное соединение 34. 5-(8-изопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



[0779] 5-(8-изопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 6-хлор-8-изопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин (91 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (119 мг, 0,65 ммоль, 1,5 экв), карбонат цезия (280 мг, 0,86 ммоль, 2 экв) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (32 мг, 10 мол.%). Реакционную смесь растворяли в смеси диоксан/Н₂О (2:1) (4 мл), продували аргоном и нагревали при 80°C. Через 30 минут реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0-30% EtOAc/CH₂Cl₂) с получением 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-изопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 316,20 [M+H].

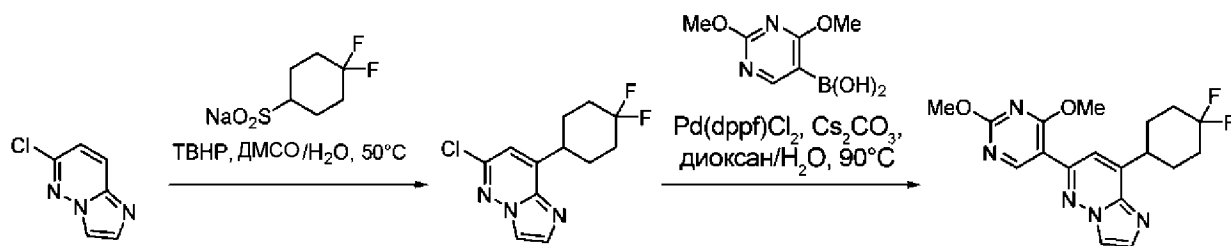
Промежуточное соединение 35. 8-бензилокси-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин.



[0780] 8-бензилокси-6-хлор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин (54 мг, 0,208 ммоль), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (46 мг, 0,250 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (17 мг, 0,0208 ммоль) и Cs₂CO₃ (203 мг, 0,624 ммоль) объединяли в сосуде для микроволновой обработки. Затем добавляли диоксан (1 мл) и Н₂О (0,2 мл) и смесь дегазировали с помощью N₂ в течение 5 мин. Затем сосуд герметизировали и нагревали до 90° С в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС *m/z*: 364,1 [M+1].

Двухстадийное алкилирование С-Н и последовательность Сузуки с 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазином

Промежуточное соединение 36. 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



5 [0781] 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали следующим образом.

Получение 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина.

10 [0782] В раствор 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (75 мг, 0,488 ммоль, 1 экв.) и натрия 4,4-дифторциклогексансульфината (252 мг, 1,22 ммоль, 2,5 экв.) в ДМСО/воде (5:1, всего 1,5 мл) добавляли *трет*-бутилгидропероксид (0,349 мл–70% в H_2O , 2,44 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разводили с помощью EtOAc/воды и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС m/z : 272,1 $[\text{M}+1]$.

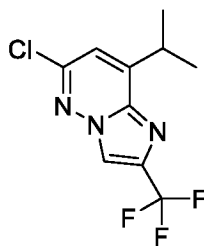
15

Получение 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина.

20 [0783] Только что дегазированный раствор полученного продукта реакции, описанной выше, 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (133 мг, 0,504 ммоль, 1 экв.) в диоксане/воде (5:1, всего 3 мл) добавляли к твердым реагентам (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоте (111 мг, 0,605 ммоль, 1,2 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (41 мг, 0,050 ммоль, 10 мол.%) и Cs_2CO_3 (493 мг, 1,51 ммоль, 3 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разводили с помощью EtOAc/воды и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС m/z : 376,2 $[\text{M}+1]$.

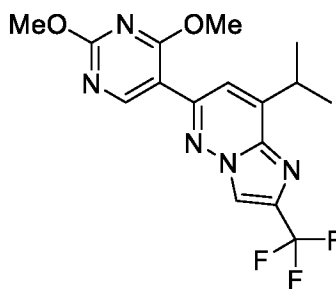
25

Промежуточное соединение 37. 6-хлор-8-изопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



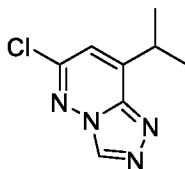
[0784] 6-хлор-8-изопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 36 со следующими модификациями. 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин из процедуры промежуточного соединения 36 заменяли на 6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиридин (100 мг, 0,451 ммоль, 1 экв.) и 4,4-дифторциклогексансульфинат натрия заменяли диизопропилсульфинатом цинка (252 мг, 0,903 ммоль, 2 экв.). ЭР/МС m/z : 264,1 [M+1].

Промежуточное соединение 38. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-изопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



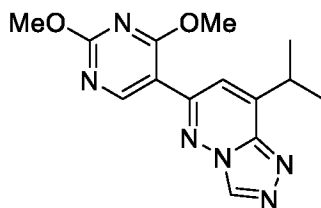
[0785] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-изопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 36, но с использованием 6-хлор-8-изопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (89 мг, 0,338 ммоль, 1 экв.) вместо 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС m/z : 368,1 [M+1].

Промежуточное соединение 39. 6-хлор-8-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридазин



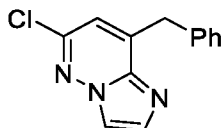
[0786] 6-хлор-8-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 36, но с использованием 6-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (75 мг, 0,485 ммоль, 1 экв.) вместо 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина и диизопропилсульфината цинка (271 мг, 0,971 ммоль, 2 экв.) вместо 4,4-дифторциклогексансульфината натрия. ЭР/МС m/z : 197,1 [M+1].

Промежуточное соединение 40. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин



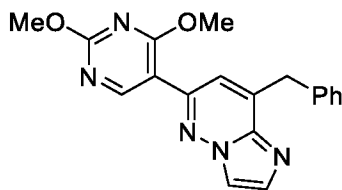
[0787] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 36, но с использованием 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-b]пиридазина (83 мг, 0,422 ммоль, 1 экв.) вместо 6-хлор-8-(4,4-

Промежуточное соединение 41. 8-бензил-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин



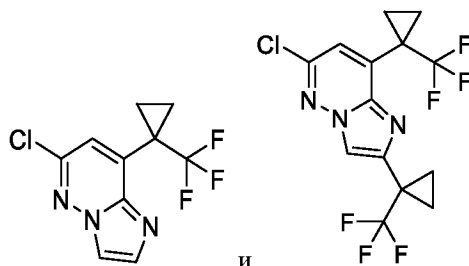
[0788] 8-бензил-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 36, но с использованием бензилсульфината цинка (367 мг, 0,977 ммоль, 2 экв.) вместо 4,4-дифторциклогексансульфината натрия. ЭР/МС m/z: 244,1 [M+1].

Промежуточное соединение 42. 8-бензил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[0789] 8-бензил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 36, но с использованием 8-бензил-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (37 мг, 0,152 ммоль) вместо 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 348,2 [M+1].

Промежуточные соединения 43 и 44 6-хлор-8-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин и 6-хлор-2,8-бис[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



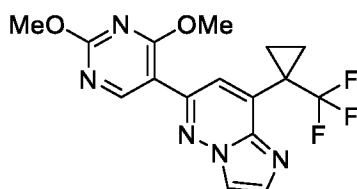
[0790] 6-хлор-8-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (промежуточное

- 5 соединение 43) и 6-хлор-2,8-бис[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (промежуточное соединение 44) получали способом, описанным для промежуточного соединения 36, но с использованием 1-(трифторметил)циклопропансульфината натрия (239 мг, 1,22 ммоль, 2,5 экв.) вместо 4,4-дифторциклогексансульфината натрия. Два продукта выделяли отдельно с помощью хроматографии на силикагеле.

- 10 [0791] Промежуточное соединение 43. 6-хлор-8-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 262,1 [M+1].

[0792] Промежуточное соединение 44. 6-хлор-2,8-бис[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 370,1 [M+1].

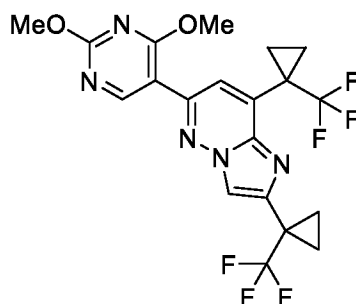
- 15 **Промежуточное соединение 45. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин**



[0793] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 36, но с использованием 6-хлор-8-[1-

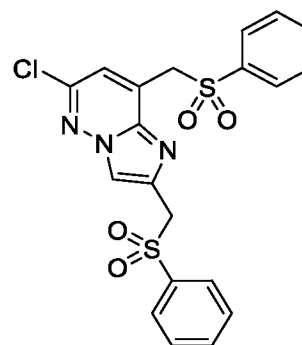
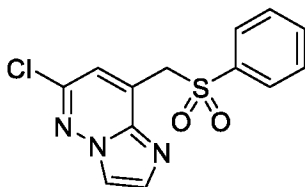
- 20 (трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазина (12 мг, 0,046 ммоль, 1 экв.) вместо 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 366,1 [M+1].

Промежуточное соединение 46. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2,8-бис[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



[0794] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2,8-бис[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 36, но заменяя 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-2,8-бис[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (23 мг, 0,062 ммоль, 1 экв.). ЭР/МС m/z: 474,1 [M+1].

Промежуточные соединения 47 и 48. 8-(бензолсульфонилметил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин и 2,8-бис(бензолсульфонилметил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин

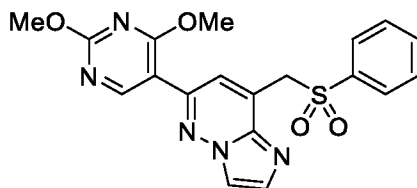


[0795] 8-(бензолсульфонилметил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (промежуточное соединение 47) и 2,8-бис(бензолсульфонилметил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (промежуточное соединение 48) получали способом, описанным для промежуточного соединения 36, но с использованием бис[(фенилсульфонил)метансульфинат] цинка (492 мг, 0,977 ммоль, 2 экв.) вместо 4,4-дифторциклогексансульфината натрия. Два продукта выделяли отдельно с помощью хроматографии на силикагеле.

[0796] Промежуточное соединение 47. 8-(бензолсульфонилметил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 308,0 [M+1].

[0797] Промежуточное соединение 48. 2,8-бис(бензолсульфонилметил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 462,0 [M+1].

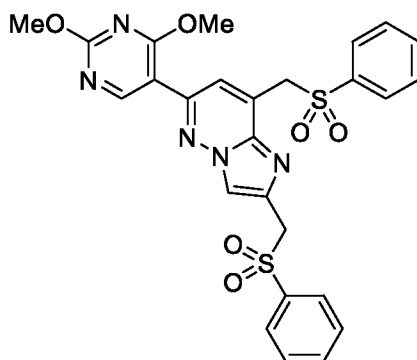
Промежуточное соединение 49. 8-(бензолсульфонилметил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[0798] 8-(бензолсульфонилметил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин

5 получали способом, описанным для промежуточного соединения 36, но заменяя 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(бензолсульфонилметил)-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин (30 мг, 0,098 ммоль, 1 экв.). ЭР/МС m/z: 412,1 [M+1].

Промежуточное соединение 50. 2,8-бис(бензолсульфонилметил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин

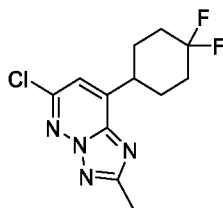


[0799] 2,8-бис(бензолсульфонилметил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин

15 получали способом, описанным для промежуточного соединения 36, но заменяя 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 2,8-бис(бензолсульфонилметил)-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин (13 мг, 0,028 ммоль, 1 экв.). ЭР/МС m/z: 566,1 [M+1].

Реакции алкилирования C–H

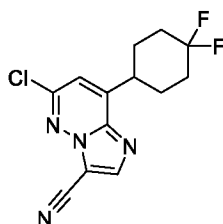
Промежуточное соединение 51. 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин



[0800] К смеси 6-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазина (75 мг, 0,445 ммоль) и 4,4-дифторциклогексансульфината натрия (229 мг, 1,11 ммоль) в ДМСО (1,26 мл) и воде (0,252 мл) добавляли

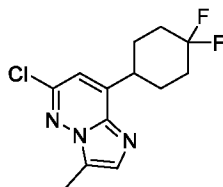
раствор трет-бутилгидропероксида (70% в воде, 0,318 мл, 2,22 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 287,1 [M+1].

Промежуточное соединение 52. 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



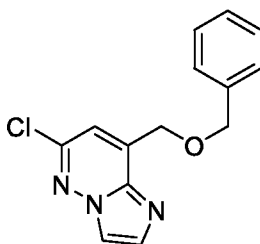
- 10 [0801] 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 51, но заменяя 6-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин на 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил. ЭР/МС *m/z*: 297,1 [M+1].

Промежуточное соединение 53. 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)-3-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин



- 15 [0802] 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)-3-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 51, но заменяя 6-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин на 6-хлор-3-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 286,1 [M+1].

20 **Промежуточное соединение 54. 8-((бензилокси)метил)-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин**

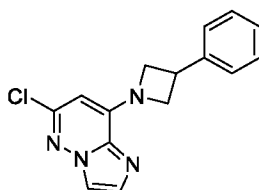


- [0803] К твердым веществам 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазину (0,150 г, 0,977 ммоль, 1 экв.), соли ((бензилокси)метил)трифторборана калия (0,178 г, 1,47 ммоль, 1,5 экв.), K₂S₂O₈ (0,528 г, 1,95 ммоль, 2 экв.) и 9-мезитил-10-метил-метилакридиния тетрафторборату (0,0195 г, 0,049 ммоль, 5 мол. %) добавляли

ацетонитрил (4,8 мл), воду (4,8 мл) и TFA (0,075 мл, 0,977 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в охлаждаемом вентилятором фотореакторе с синим светодиодом в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃, дважды экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 8-((бензилокси)метил)-6-хлоримидазо[1,2-
b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 274,05 [M+H].

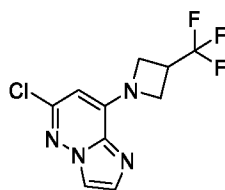
Реакция S_NAr с циклическими аминами

Промежуточное соединение 55. 6-хлор-8-(3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



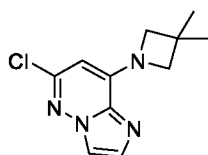
[0804] К смеси 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (150 мг, 0,645 ммоль) и 3-фенилазетидина гидрохлорида (109 мг, 0,645 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,337 мл, 1,94 ммоль). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 ч. Затем смесь концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-(3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС m/z: 285,1 [M+1].

Промежуточное соединение 56. 6-хлор-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин



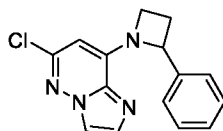
[0805] 6-хлор-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 55, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 3-(трифторметил)азетидин. ЭР/МС m/z: 277,1 [M+1].

Промежуточное соединение 57. 6-хлор-8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[0806] 6-хлор-8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 55, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 3,3-диметилазетидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z : 237,1 [M+1].

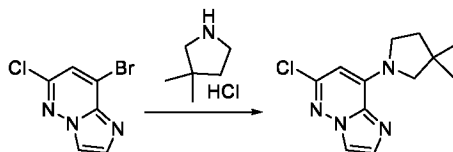
5 **Промежуточное соединение 58. 6-хлор-8-(2-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (рацемическая смесь)**



[0807] 6-хлор-8-(2-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 55, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 2-фенилазетидин. ЭР/МС m/z : 285,1 [M+1].

10

Промежуточное соединение 59. 6-хлор-8-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин

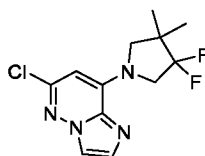


[0808] В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин (250 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.), 3,3-диметилпирролидингидрохлорид (160 мг, 1,18 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (0,481 мл, 2,69 ммоль, 2,5 экв.) и MeCN (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C. Через 24 часа реакцию смесь концентрировали. Полученный остаток растирали с водой, полученные твердые вещества фильтровали, промывали водой и высушивали с получением 6-хлор-8-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС m/z : 251,10 [M+1].

15

20

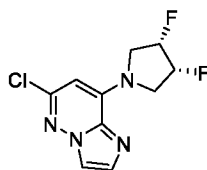
Промежуточное соединение 60. 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



[0809] 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 59, но заменяя 3,3-диметилпирролидина гидрохлорид на 3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z : 287,10 [M+H].

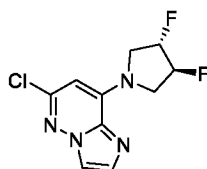
25

Промежуточное соединение 61. 6-хлор-8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин



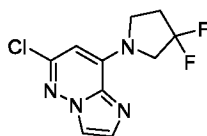
5 [0810] 6-хлор-8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин(цис) получали способом, описанным для промежуточного соединения 59, но заменяя 3,3-диметилпирролидина гидрохлорид на (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид(цис). ЭР/МС m/z: 259,10 [M+H].

Промежуточное соединение 62. 6-хлор-8-[(3S,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин



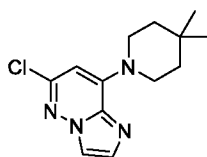
10 [0811] 6-хлор-8-[(3S,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин(соответствующий транс) получали способом, описанным для промежуточного соединения 59, но заменяя 3,3-диметилпирролидина гидрохлорид на (3S,4S)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 259,10 [M+H].

Промежуточное соединение 63. 6-хлор-8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



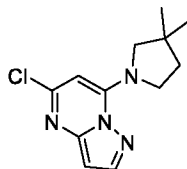
15 [0812] 6-хлор-8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 59, но заменяя 3,3-диметилпирролидина гидрохлорид на 3,3-дифторпирролидин. ЭР/МС m/z: 259,10 [M+H].

Промежуточное соединение 64. 6-хлор-8-(4,4-диметил-1-пиперидил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[0813] 6-хлор-8-(4,4-диметил-1-пиперидил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 59, но заменяя 3,3-диметилпирролидина гидрохлорид на 4,4-диметилпиперидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z : 265,20 [M+H].

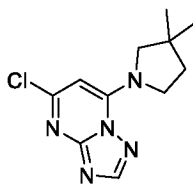
5 **Промежуточное соединение 65. 5-хлор-7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин**



[0814] В раствор 5,7-дихлорпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (0,200 г, 1,06 ммоль, 1 экв.) в этаноле (1,6 мл) добавляли K₂CO₃ (0,296 г, 2,13 ммоль, 2 экв.) и 3,3-диметилпирролидин (0,116 г, 1,17 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C перед разбавлением EtOAc, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный 5-хлор-7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС m/z : 251,08 [M+H].

10

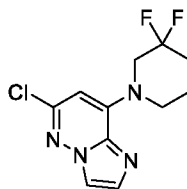
Промежуточное соединение 66. 5-хлор-7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин



[0815] 5-хлор-7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 65, но заменяя 5,7-дихлорпиразоло[1,5-*a*]пиримидин на 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин. ЭР/МС m/z : 252,10 [M+H].

15

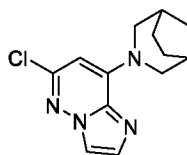
20 **Промежуточное соединение 67. 6-хлор-8-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин**



[0816] 6-хлор-8-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 65, но заменяя 5,7-дихлорпиразоло[1,5-*a*]пиримидин на 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин, и 3,3-диметилпирролидин на 3,3-дифторпиперидина гидрохлорид.

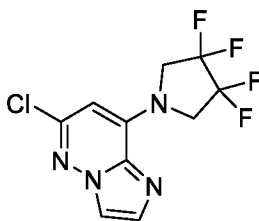
25 ЭР/МС m/z : 273,10 [M+H].

Промежуточное соединение 68. 8-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин



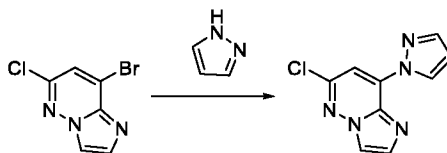
[0817] 8-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 65, но заменяя 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин на 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин, и 3,3-диметилпирролидин на 3-азабицикло[3.2.1]октан. ЭР/МС m/z: 263,00 [M+H].

Промежуточное соединение 69. 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



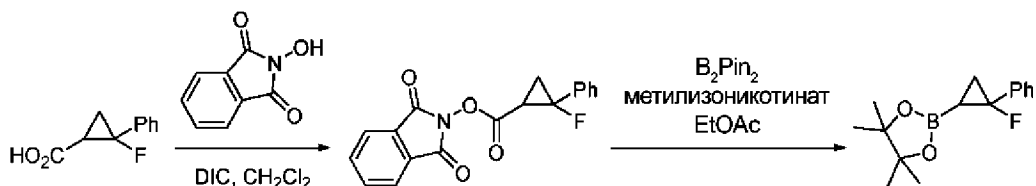
[0818] К смеси 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина (0,2 г, 0,86 ммоль) и карбоната калия (0,24 г, 1,72 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли 3,3,4,4-тетрафторпирролидинагидрохлорид (154 мг, 0,86 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Затем растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (10–90% АЦН/вода с TFA) с получением 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина. ЭР/МС m/z: 392,20 [M+H].

Промежуточное соединение 70. 6-хлор-8-пиразол-1-ил-имидазо[1,2-б]пиридазин



[0819] В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин (250 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.), 1H-пиразол (80,5 мг, 1,18 ммоль, 1,1 экв.), карбонат калия (233 мг, 1,61 ммоль, 1,5 экв.) и NMP (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 8 часов реакцию смесь разводили водой, полученные твердые вещества фильтровали, промывали водой и сушили с получением 6-хлор-8-пиразол-1-ил-имидазо[1,2-б]пиридазина. ЭР/МС m/z: 220,10 [M+H].

Промежуточное соединение 71. 2-(2-фтор-2-фенилциклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

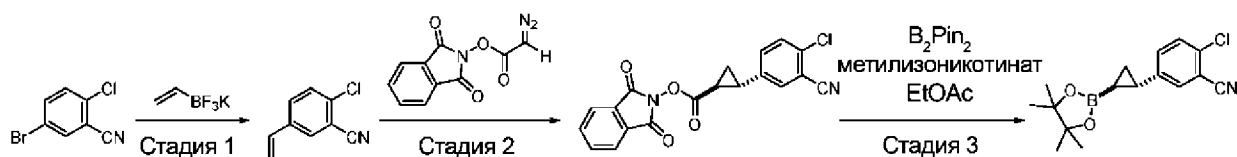


[0820] Стадия 1. В раствор 2-фтор-2-фенил-циклопропанкарбоновой кислоты (500 мг, 2,78 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли диизопропилметандиимин (0,48 мл, 3,05 ммоль, 1,1 экв.), N,N-диметилпиридин-4-амин (34 мг, 10 мол. %) и 2-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (498 мг, 3,05 ммоль, 1,1 экв.). Через 6 часов реакционную смесь фильтровали через целит с промывкой CH_2Cl_2 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-2-фтор-2-фенилциклопропан-1-карбоксилата (смесь цис- и транс-диастереомеров). ^1H ЯМР диастереометрической смеси (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,94–7,33 (м, 2,99–2,84 (м, 1H), 2,58–2,36 (м, 2H), 2,22–2,06 (м, 2H), 2,01–1,90 (м, 1H).

[0821] Стадия 2. В раствор 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-2-фтор-2-фенилциклопропан-1-карбоксилата (1,00 г, 3,07 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (15 мл, 0,2 М) добавляли B_2Pin_2 (1,56 г, 6,15 ммоль, 2 экв.) и метилизоникотинат (0,18 мл, 1,54 ммоль, 0,5 экв.). Полученную смесь нагревали до 80°C в атмосфере аргона. Через 20 часов реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–50% EtOAc/гексаны) с получением 2-(2-фтор-2-фенилциклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана.

Получение хиральных циклопропильных боронатных сложных эфиров

Промежуточное соединение 72. 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил

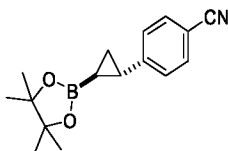


[0822] Стадия 1. Раствор 5-бром-2-хлорбензонитрила (1000 мг, 4,62 ммоль, 1 экв.), винилтрифторбората калия (681 мг, 5,08 ммоль, 1,1 экв.) и карбоната калия (1,92 г, 13,9 ммоль, 3 экв.) в 9:1 ТГФ/ H_2O (10 мл) дегазировали аргоном. Затем добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (169 мг, 5% мол.) и реакционную смесь нагревали до 85°C . Через 18 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, развели с помощью H_2O (5 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO_2 (0–20% EtOAc/гексаны) с получением 2-хлор-5-винилбензонитрила. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,67 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,60–7,43 (м, 2H), 6,65 (дд, $J = 17,6, 10,9$ Гц, 1H), 5,80 (д, $J = 17,6$ Гц, 1H), 5,42 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H).

[0823] Стадия 2. В охлажденный (0°C) раствор 2-хлор-5-винилбензонитрила (600 мг, 3,67 ммоль, 1 экв.) и тетраakis(ацетонитрил)[2-[(4*R*)-4,5-дигидро-4-фенил-2-оксазолил-*N*]фенил]рутения(II) гексафторфосфата (23,2 мг, 1 мол. %; также известный как катализатор Ru(II)-(R)-Pheox) в CH₂Cl₂ (37 мл, 0,1 М) добавляли раствор 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-2-диазоацетата (1,02 г, 4,40 ммоль, 1,2 экв.) в CH₂Cl₂ (15 мл) в течение 40 минут. Еще через 4 часа при 0°C реакцию смесь гасили с помощью MeOH (5 мл), концентрировали до ~10 мл и очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0–70% EtOAc/гексаны) с получением 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1*S*,2*S*)-2-(4-хлор-3-цианофенил)циклопропан-1-карбоксилата. Энантиомерный избыток определяли с помощью анализа посредством хиральной СФХ. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,94–7,87 (м, 2H), 7,84–7,78 (м, 2H), 7,52–7,45 (м, 2H), 7,36 (дд, *J* = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 2,82–2,74 (м, 1H), 2,27–2,18 (м, 1H), 1,94–1,85 (м, 1H), 1,65–1,58 (м, 1H).

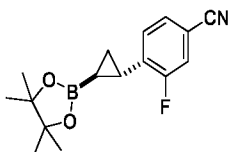
[0824] Стадия 3. В раствор 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1*S*,2*S*)-2-(4-хлор-3-цианофенил)циклопропан-1-карбоксилата (1,35 г, 3,68 ммоль, 1 экв.) и бис(пинаколато)дибора (1,87 г, 7,36 ммоль, 2 экв.) в EtOAc (74 мл) добавляли метилизоникотинат (0,22 мл, 1,84 ммоль, 0,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 16 часов реакцию смесь фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–20% EtOAc/гексаны) с получением 2-хлор-5-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрила. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,38–7,32 (м, 2H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 2,11–2,05 (м, 1H), 1,26–1,23 (м, 13H), 1,03–0,96 (м, 1H), 0,32–0,23 (м, 1H).

Промежуточное соединение 73. 4-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил



[0825] 4-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 72, но заменяя 2-хлор-5-винилбензонитрил на 4-винилбензонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,54–7,48 (м, 2H), 7,16–7,10 (м, 2H), 2,12 (дт, *J* = 8,1, 5,3 Гц, 1H), 1,29–1,24 (м, 13H), 1,05 (ддд, *J* = 9,9, 5,2, 3,9 Гц, 1H), 0,36 (ддд, *J* = 10,0, 7,1, 5,5 Гц, 1H).

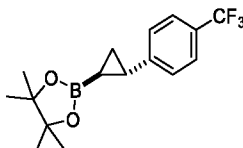
Промежуточное соединение 74. 3-фтор-4-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил



[0826] 3-фтор-4-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 72, но заменяя 5-бром-2-хлорбензонитрил

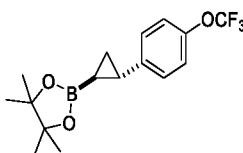
на 4-бром-3-фторбензонитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,76 (дд, $J = 10,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 2,18 (дт, $J = 8,1, 5,4$ Гц, 1H), 1,29–1,21 (м, 1H), 1,17 (с, 12H), 0,86–0,79 (м, 1H), 0,34 (ддд, $J = 9,9, 7,0, 5,6$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -119,16 (дд, $J = 10,3, 7,7$ Гц).

5 **Промежуточное соединение 75. 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан**



10 **[0827]** 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан получали способом, описанным для промежуточного соединения 72, но заменяя 5-бром-2-хлорбензонитрил на 1-бром-4-(трифторметил)бензол. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,50 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,18 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 2,20–2,11 (м, 1H), 1,31–1,20 (м, 13H), 1,11–1,02 (м, 1H), 0,41–0,31 (м, 1H).

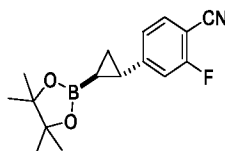
Промежуточное соединение 76. 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан



15 **[0828]** 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан получали способом, описанным для промежуточного соединения 72, но заменяя 5-бром-2-хлорбензонитрил на 1-бром-4-(трифторметокси)бензол. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,10 (с, 4H), 2,16–2,09 (м, 1H), 1,28 (с, 6H), 1,27 (с, 6H), 1,23–1,16 (м, 1H), 1,03–0,96 (м, 1H), 0,34–0,26 (м, 1H).

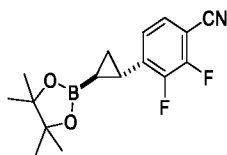
20

Промежуточное соединение 77. 2-фтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил



25 **[0829]** 2-фтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 72, но заменяя 5-бром-2-хлорбензонитрил на 4-бром-2-фтор-бензонитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,46 (дд, $J = 8,1, 6,7$ Гц, 1H), 6,93 (дд, $J = 8,1, 1,6$ Гц, 1H), 6,86 (дд, $J = 10,4, 1,6$ Гц, 1H), 2,15–2,06 (м, 1H), 1,34–1,18 (м, 13H), 1,09–1,00 (м, 1H), 0,42–0,31 (м, 1H).

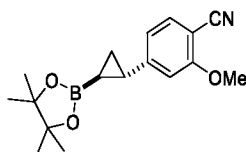
Промежуточное соединение 78. 2,3-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил



- 5 [0830] 2,3-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 72, но заменяя 5-бром-2-хлорбензонитрил на 4-бром-2,3-дифтор-бензонитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,27–7,19 (м, 1H), 6,74–6,63 (м, 1H), 2,40–2,30 (м, 1H), 1,37–1,19 (м, 13H), 1,14–1,08 (м, 1H), 0,44–0,34 (м, 1H).

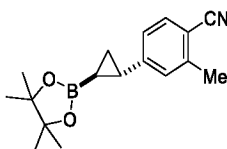
10

Промежуточное соединение 79. 2-метокси-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил



- 15 [0831] 2-метокси-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 72, но заменяя 5-бром-2-хлорбензонитрил на 4-бром-2-метокси-бензонитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,43 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,71–6,64 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,18–2,09 (м, 1H), 1,32–1,19 (м, 13H), 1,11–1,01 (м, 1H), 0,44–0,35 (м, 1H).

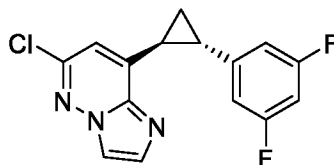
- 20 **Промежуточное соединение 80. 2-метил-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил**



- 25 [0832] 2-метил-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 72, но заменяя 5-бром-2-хлорбензонитрил на 4-бром-2-метил-бензонитрил. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,47 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,97–6,90 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,13–2,07 (м, 1H), 1,28–1,25 (м, 13H), 1,10–1,02 (м, 1H), 0,40–0,31 (м, 1H).

Кросс-сочетание Сузуки с циклопропилборонатными сложными эфирами

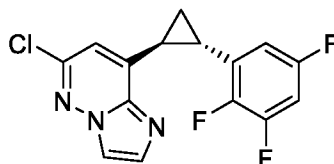
Промежуточное соединение 81. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



- 5 [0833] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин (299 мг, 1,29 ммоль, 1,2 экв.), рацемический 2-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (300 мг, 1,07 ммоль, 1 экв.), карбонат цезия (698 мг, 2,14 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (88 мг, 10 мол. %). Твердые вещества растворяли в
- 10 диоксане (3 мл) и H₂O (1,5 мл) и смесь дегазировали с помощью N₂. Сосуд герметизировали и нагревали до 120°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 306,0 [M+H].

15

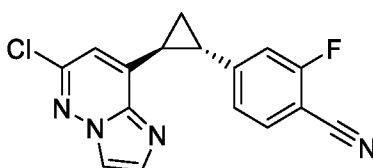
Промежуточное соединение 82. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(2,3,5-трифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



- [0834] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(2,3,5-трифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в
- 20 виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 81, но заменяя 2-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1S,2S)-2-(2,3,5-трифторфенил)циклопропил]-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 324,0 [M+1].

Промежуточное соединение 83. 4-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-фторбензонитрил (рацемическая смесь)

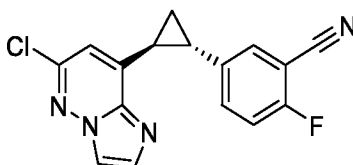
25



[0835] 4-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-фтор-бензонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 81, но заменяя 2-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 2-фтор-4-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]бензонитрил. ЭР/МС m/z: 313,1 [M+1].

5

Промежуточное соединение 84. 5-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-фторбензонитрил (рацемическая смесь)

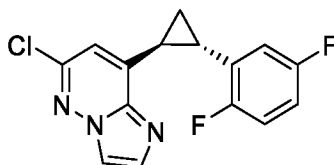


[0836] 5-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-фтор-бензонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 81, но заменяя 2-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 2-фтор-5-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]бензонитрил. ЭР/МС m/z: 313,1 [M+1].

10

Промежуточное соединение 85. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(2,5-дифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)

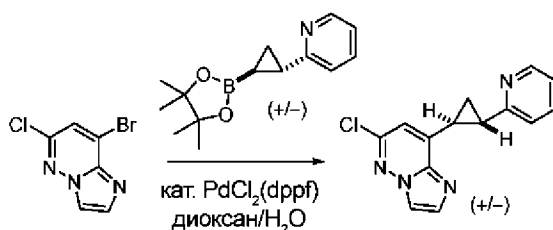
15



[0837] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(2,5-дифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 81, но заменяя 2-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 2-[(1S,2S)-2-(2,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 306,1 [M+1].

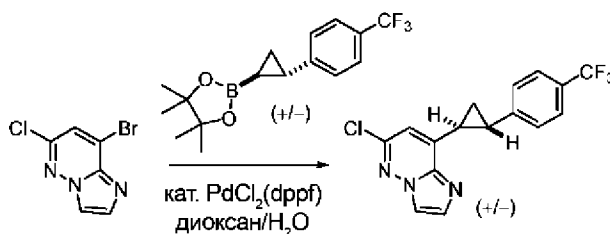
20

Промежуточное соединение 86. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



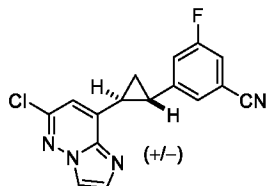
[0838] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (200 мг, 0,86 ммоль, 1 экв.), рацемический 2-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиридин (211 мг, 0,86 ммоль, 1 экв.), карбонат цезия (561 мг, 1,72 ммоль, 2 экв.) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (70,3 мг, 10 мол. %). Твердые вещества растворяли в смеси диоксан/ H_2O (4 мл) в соотношении 3:1, продували аргоном и нагревали при 115°C. Через 14 часов реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (АЦН/вода с 0,1% TFA) с получением 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазина (рацемической смеси). ЭР/МС m/z: 271,10 [M+H].

Промежуточное соединение 87. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



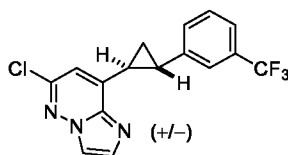
[0839] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (150 мг, 0,645 ммоль, 1 экв.), рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан (201 мг, 0,645 ммоль, 1 экв.), карбонат цезия (420 мг, 1,29 ммоль, 2 экв.) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (53 мг, 10 мол. %). Твердые вещества растворяли в смеси диоксан/ H_2O (4 мл) в соотношении 3:1, продували аргоном и нагревали в микроволновом реакторе при 110°C. Через 1,5 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле (0-15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 6-хлор-8-((1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 338,00 [M+H].

Промежуточное соединение 88. 3-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-5-фторбензонитрил (рацемическая смесь)



[0840] 3-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-5-фторбензонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 87, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 3-фтор-5-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]бензонитрил. ЭР/МС m/z: 313,10 [M+H].

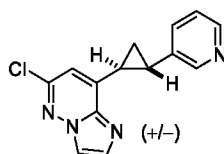
Промежуточное соединение 89. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-[3-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



- 5 [0841] 6-хлор-8-((1S,2S)- 2-[3-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 87, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)- 2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)- 2-[3-(трифторметил)фенил]циклопропил]-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 338,10 [M+H].

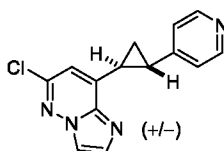
10

Промежуточное соединение 90. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



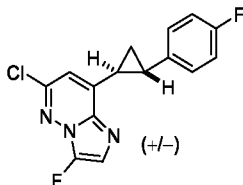
- 15 [0842] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 87, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)- 2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 3-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиридин. ЭР/МС m/z: 271,10 [M+H].

- 20 **Промежуточное соединение 91. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)**



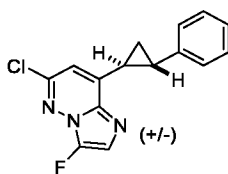
- 25 [0843] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 87, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)- 2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 4-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиридин. ЭР/МС m/z: 271,10 [M+H].

Промежуточное соединение 92. 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



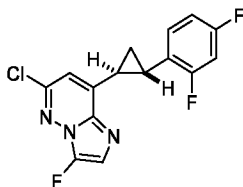
[0844] 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 87, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 2-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 306,10 [M+H].

Промежуточное соединение 93. 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-фенилциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[0845] 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-фенилциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 87, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1S,2S)-2-фенилциклопропил]-1,3,2-диоксаборолан и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 288,00 [M+H].

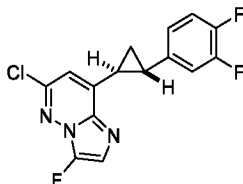
Промежуточное соединение 94. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



[0846] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 87, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-[(1S,2S)-2-(2,4-

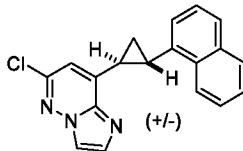
дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 324,10 [M+H].

Промежуточное соединение 95. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



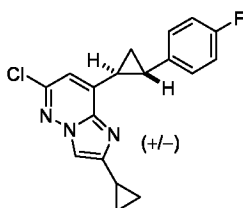
[0847] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 87, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-[(1S,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 324,10 [M+H].

Промежуточное соединение 96. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-нафтил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[0848] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-нафтил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 87, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(1-нафтил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 320,10 [M+H].

Промежуточное соединение 97. 6-хлор-2-циклопропил-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)

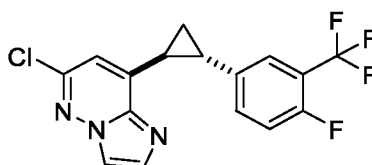


[0849] 6-хлор-2-циклопропил-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 87, но заменяя

рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 2-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-2-циклопропил-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z : 328,10 [M+H].

5

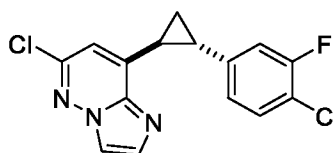
Промежуточное соединение 98. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[0850] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 2-((1S,2S)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z : 356,01 [M+H].

10

Промежуточное соединение 99. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)

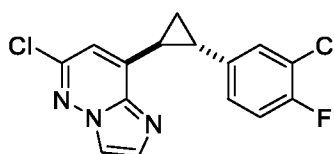


[0851] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 2-((1S,2S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z : 322,02 [M+H].

20

Промежуточное соединение 100. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-хлор-4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)

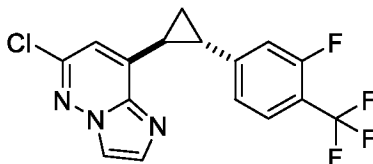
25



[0852] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-хлор-4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя

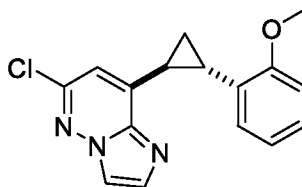
рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 2-((1S,2S)-2-(3-хлор-4-фторфенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z : 322,03 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 101. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)**



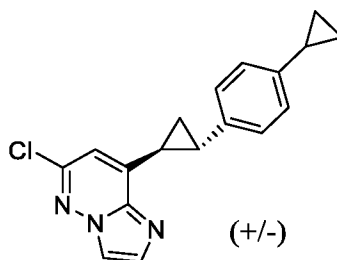
[0853] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 2-((1S,2S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z : 356,00 [M+H].

15 **Промежуточное соединение 102. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-метоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)**



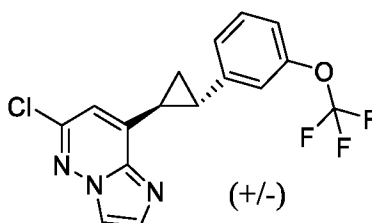
[0854] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-метоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 2-((1S,2S)-2-(2-метоксифенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z : 300,10 [M+1].

Промежуточное соединение 103. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



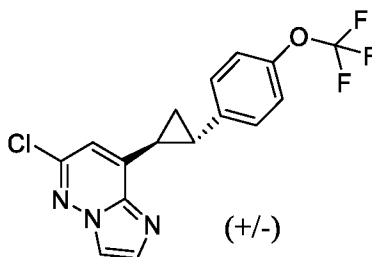
[0855] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали в виде рацемической смеси следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин (300 мг, 1,29 ммоль), рацемический 2-[(1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (367 мг, 1,29 ммоль), карбонат цезия (841 мг, 2,58 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (105 мг, 0,13 ммоль). Твердые вещества растворяли в диоксане (4 мл) и H₂O (2 мл) и смесь дегазировали с помощью N₂. Флакон герметизировали и нагревали до 120°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 310,10 [M+1].

Промежуточное соединение 104. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (рацемическая смесь)



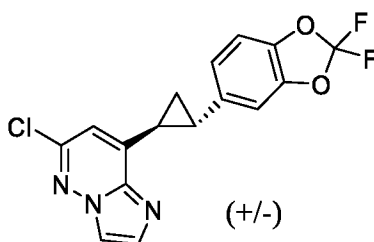
[0856] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 103, но заменяя рацемический 2-[(1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС *m/z*: 354,20 [M+1].

Промежуточное соединение 105. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (рацемическая смесь)



[0857] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 103, но заменяя рацемический 2-[(1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС *m/z*: 354,20 [M+1].

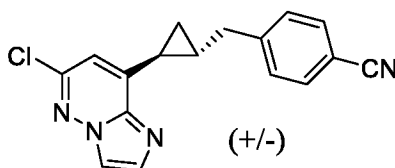
Промежуточное соединение 106. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



- 5 [0858] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 103, но заменяя рацемический 2-[(1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 2-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 350,20 [M+1].

10

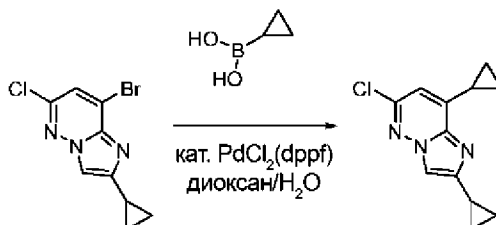
Промежуточное соединение 107. 4-(((1R,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)метил)бензонитрил (рацемическая смесь)



- 15 [0859] 4-(((1R,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)метил)бензонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 103, но заменяя рацемический 2-[(1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 4-(((1R,2S)-2-(трифтор-14-боранеил)циклопропил)метил)бензонитрил, соль калия. ЭР/МС m/z: 309,10 [M+1].

Кросс-сочетание Сузуки с циклопропилбороновыми кислотами

Промежуточное соединение 108. 6-хлор-2,8-дициклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин



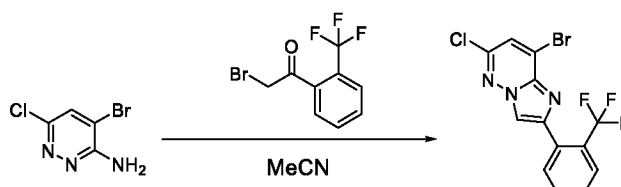
20

- [0860] 6-хлор-2,8-дициклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлор-2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин (200 мг, 0,734 ммоль, 1 экв.), циклопропилбороновую кислоту (180 мг, 2,09 ммоль, 2,85 экв.), карбонат цезия (478 мг, 1,47 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (60 мг, 10 мол. %). Реакционную смесь растворяли в смеси

диоксан/H₂O (1:1) (всего 4 мл), продували аргоном и нагревали в микроволновом реакторе при 110°C. Через 1,5 часа реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (АЦН/вода с 0,1% TFA) с получением 6-хлор-2,8-дихлоропропилимидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 234,10 [M+H].

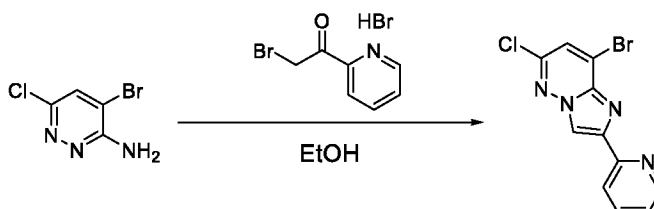
5 **Конденсация 3-аминопиридазина с бромметиларилкетонами**

Промежуточное соединение 109. 8-бром-6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин



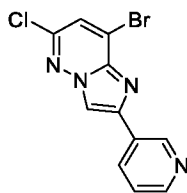
10 **[0861]** Смесь 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (207,0 мг, 0,99 ммоль, 1,0 экв.) и 2-бром-1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-она (647,7 мг, 2,42 ммоль, 2,5 экв.) в MeCN (6,5 мл) в герметичном сосуде нагревали до 80°C. Через 24 ч. смесь фильтровали через целит, ополаскивали EtOAc и фильтрат концентрировали под вакуумом. Очистка посредством колоночной хроматографии (0–100% ДХМ в гексанах) обеспечивала получение 8-бром-6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 377,90 [M+H].

15 **Промежуточное соединение 110. 8-бром-6-хлор-2-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин**



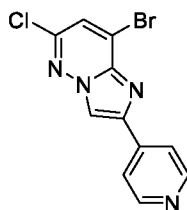
20 **[0862]** К 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амину (503,1 мг, 2,41 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (15 мл) добавляли гидробромид 2-бром-1-(пиридин-2-ил)этан-1-она (1685,7 мг, 6,00 ммоль, 2,5 экв.) и смесь нагревали до 85°C. Через 24 ч. смесь концентрировали под вакуумом. Полученные твердые вещества растирали с MeOH и EtOAc, фильтровали, промывали Et₂O и сушили под вакуумом. Твердые вещества разводили EtOAc, фильтровали и промывали EtOAc и насыщ. раствором NaHCO₃ (водн.). Слои разделяли и органические вещества промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением 8-бром-6-хлор-2-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 309,00 [M+H].

Промежуточное соединение 111. 8-бром-6-хлор-2-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



[0863] 8-бром-6-хлор-2-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 110, но заменяя 2-бром-1-(пиридин-2-ил)этан-1-она гидробромид на 2-бром-1-(пиридин-3-ил)этан-1-она гидробромид. ЭР/МС m/z: 309,00 [M+H].

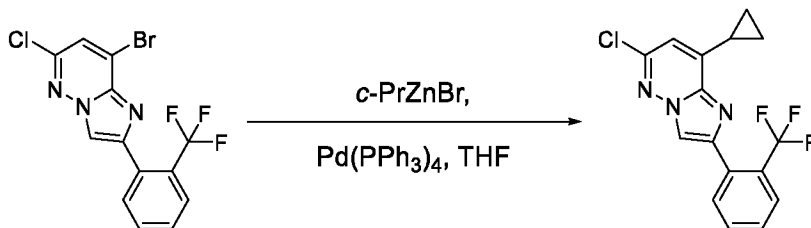
Промежуточное соединение 112. 8-бром-6-хлор-2-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



[0864] 8-бром-6-хлор-2-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 110, но заменяя 2-бром-1-(пиридин-2-ил)этан-1-она гидробромид на 2-бром-1-(пиридин-4-ил)этан-1-она гидробромид. ЭР/МС m/z: 309,00 [M+H].

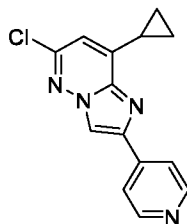
Перекрестное сочетание Негishi с бромидом циклопропилцинка

Промежуточное соединение 113. 6-хлор-8-циклопропил-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-б]пиридазин



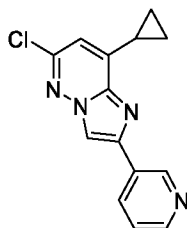
[0865] В раствор 8-бром-6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-б]пиридазина (163,9 мг, 0,43 ммоль, 1,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (25,4 мг, 0,02 ммоль, 0,05 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли 0,5 М циклопропилцинка бромид в ТГФ (1,3 мл, 0,65 ммоль, 1,5 экв.). Через 21 час реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO₃ (водн.) (5 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂O₄ и концентрировали под вакуумом. Очистка посредством колоночной хроматографии (0–100% EtOAc в гексанах) обеспечивала получение 6-хлор-8-циклопропил-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-б]пиридазина. ЭР/МС m/z: 338,04 [M+H].

Промежуточное соединение 114. 6-хлор-8-циклопропил-2-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



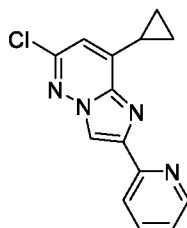
[0866] 6-хлор-8-циклопропил-2-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 113, но заменяя 8-бром-6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-2-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 271,10 [M+H].

Промежуточное соединение 115. 6-хлор-8-циклопропил-2-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



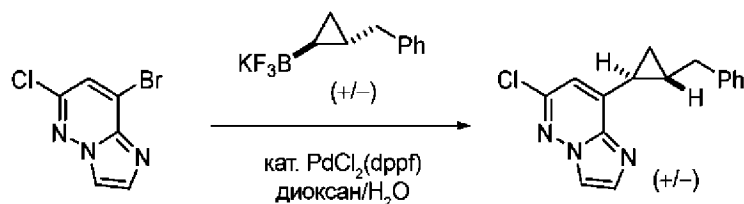
[0867] 6-хлор-8-циклопропил-2-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 113, но заменяя 8-бром-6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-2-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 271,10 [M+H].

Промежуточное соединение 116. 6-хлор-8-циклопропил-2-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[0868] 6-хлор-8-циклопропил-2-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 113, но заменяя 8-бром-6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-2-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 271,10 [M+H].

Промежуточное соединение 117. 8-((1S,2R)-2-бензилциклопропил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)

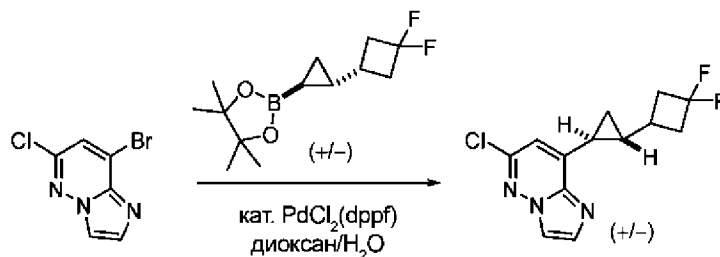


[0869] 8-((1S,2R)-2-бензилциклопропил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде

- 5 рацемической смеси следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (300 мг, 1,29 ммоль, 1 экв.), рацемический транс-(2-бензилциклопропил)трифторборат (169 мг, 1,29 ммоль, 1 экв.), карбонат цезия (841 мг, 2,58 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (94 мг, 10 мол. %). Твердые вещества растворяли в смеси диоксан/H₂O (5 мл) в соотношении 2:1, продували аргоном и нагревали при 120°C. Через 3 часа реакционную смесь
- 10 непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8-((1S,2R)-2-бензилциклопропил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (рацемической смеси). ЭР/МС m/z: 284,10 [M+H].

Промежуточное соединение 118. 6-хлор-8-((1S,2R)-2-(3,3-

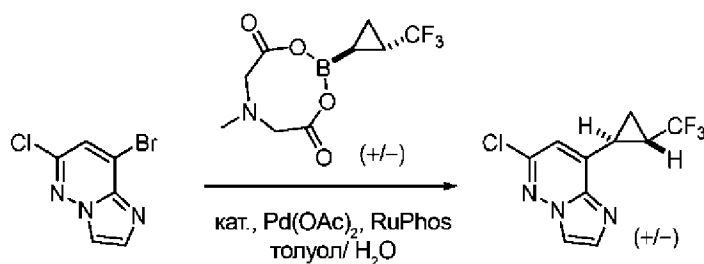
- 15 дифторциклобутил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[0870] 6-хлор-8-((1S,2R)-2-(3,3-дифторциклобутил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (200 мг, 0,86 ммоль, 1 экв.), рацемический 2-((1S,2S)-2-(3,3-

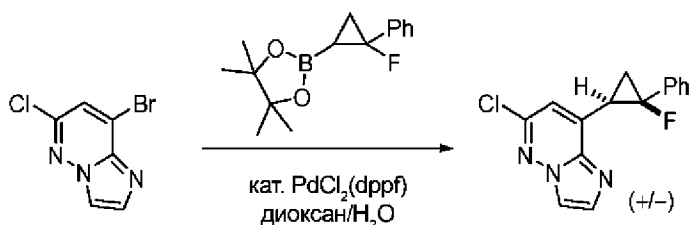
- 20 дифторциклобутил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (222 мг, 0,86 ммоль, 1 экв.), карбонат цезия (561 мг, 1,72 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (63 мг, 10 мол. %). Твердые вещества растворяли в смеси диоксан/H₂O (4 мл) в соотношении 2:1, продували аргоном и нагревали при 120°C. Через 14 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-((1S,2R)-2-(3,3-дифторциклобутил)циклопропил)имидазо[1,2-
- 25 b]пиридазина (рацемической смеси). ЭР/МС m/z: 283,70 [M+H].

Промежуточное соединение 119. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[0871] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (80 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.), рацемический 6-метил-2-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)-1,3,6,2-диоксaborооктан-4,8-дион (100 мг, 0,38 ммоль, 1,1 экв.), карбонат калия (143 мг, 1,03 ммоль, 3 экв.), ацетат палладия (II) (7,7 мг, 10 мол. %) и RuPhos (32 мг, 20 мол. %). Твердые вещества растворяли в смеси толуол/H₂O (2 мл) в соотношении 3:1, продували аргоном и нагревали при 115°C. Через 20 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле (0–80% EtOAc/CH₂Cl₂) с получением 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазина (рацемической смеси). ЭР/МС m/z: 262,10 [M+H].

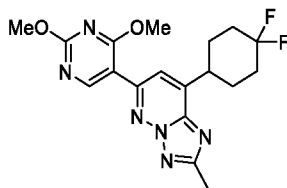
Промежуточное соединение 120. 6-хлор-8-((1R,2R)-2-фтор-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[0872] 6-хлор-8-((1R,2R)-2-фтор-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (300 мг, 1,29 ммоль, 1 экв.), 2-(2-фтор-2-фенилциклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан (338 мг, 1,29 ммоль, 1 экв.), карбонат цезия (841 мг, 2,58 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (94 мг, 10 мол. %). Твердые вещества растворяли в смеси диоксан/H₂O (4 мл) в соотношении 2:1, продували аргоном и нагревали при 120°C. Через 2 часа реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-((1R,2R)-2-фтор-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазина (рацемической смеси). ЭР/МС m/z: 288,10 [M+H].

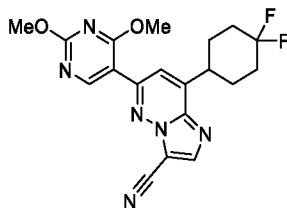
Реакция сочетания Сузуки с (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислотой

Промежуточное соединение 121. 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин



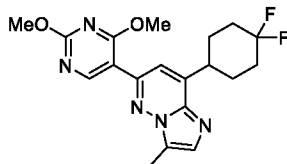
- 5 [0873] 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 391,1 [M+1].

10 **Промежуточное соединение 122. 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**



- [0874] 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил. ЭР/МС m/z: 401,1 [M+1].
- 15

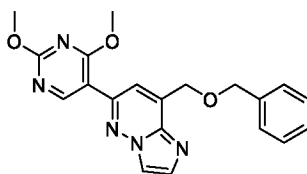
Промежуточное соединение 123. 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-метилимидазо[1,2-b]пиридазин



- 20 [0875] 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(4,4-дифторциклогексил)-3-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 390,1 [M+1].

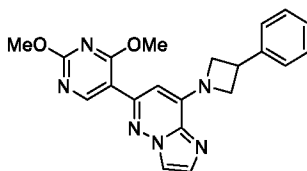
25

Промежуточное соединение 124. 8-((бензилокси)метил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



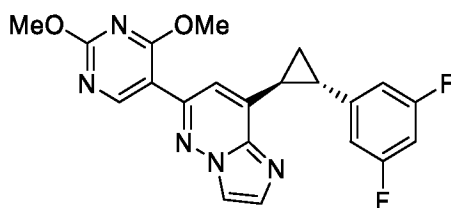
[0876] 8-((бензилокси)метил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((бензилокси)метил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 378,18 [M+H].

Промежуточное соединение 125. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



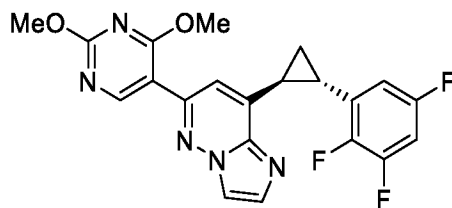
[0877] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 389,1 [M+1].

Промежуточное соединение 126. 8-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[0878] 8-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 410,1 [M+1].

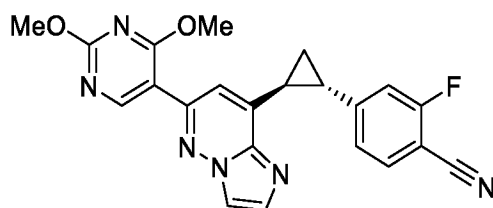
Промежуточное соединение 127. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(2,3,5-трифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[0879] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(2,3,5-

5 трифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(2,3,5-трифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 428,1 [M+1].

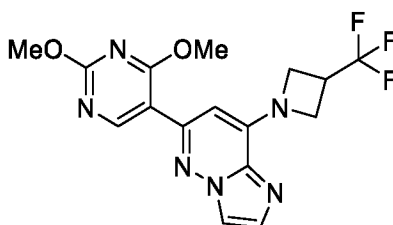
Промежуточное соединение 128. 4-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-фторбензонитрил



[0880] 4-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-

15 фтор-бензонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-фтор-бензонитрил. ЭР/МС m/z: 417,1 [M+1].

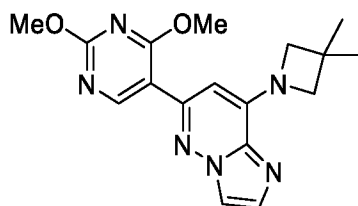
Промежуточное соединение 129. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин



[0881] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин

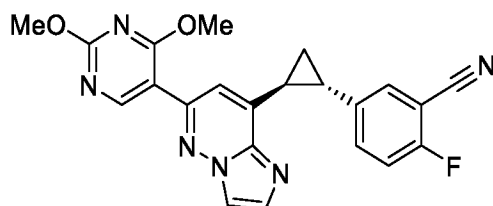
20 получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 381,1 [M+1].

Промежуточное соединение 130. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



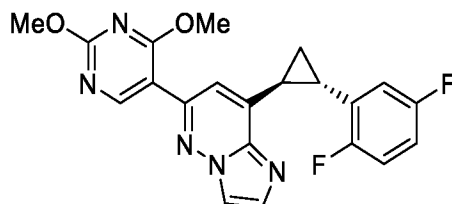
- 5 [0882] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 341,2 [M+1].

10 **Промежуточное соединение 131. 5-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-фторбензонитрил (рацемическая смесь)**



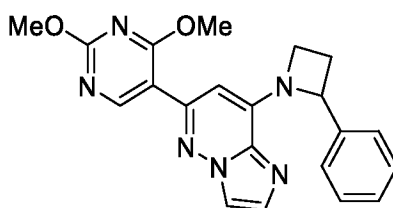
- [0883] 5-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-фтор-бензонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-фтор-бензонитрил. ЭР/МС m/z: 417,1 [M+1].

Промежуточное соединение 132. 8-[(1S,2S)-2-(2,5-дифторфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



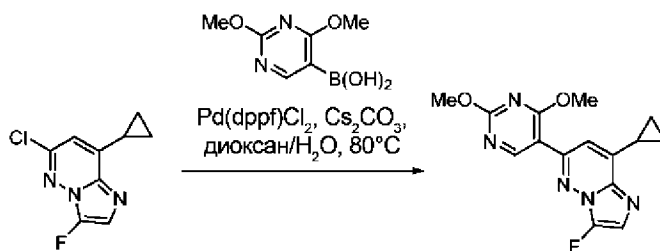
- 20 [0884] 8-[(1S,2S)-2-(2,5-дифторфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(2,5-дифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 410,2 [M+1].

Промежуточное соединение 133. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(2-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



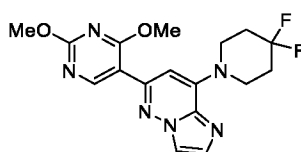
- 5 [0885] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(2-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(2-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 389,1 [M+1].

10 **Промежуточное соединение 134. 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин**



- [0886] 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (143 мг, 0,78 ммоль, 1,1 экв.), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (52 мг, 10 мол. %), Cs₂CO₃ (462 мг, 1,42 ммоль, 2 экв.) и 6-хлор-8-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (150 мг, 0,709 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь растворяли в смеси диоксан/Н₂О, 3:1 (4 мл), продували аргоном и перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (АЦН/вода с 0,1% TFA) с получением 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 316,10 [M+H].

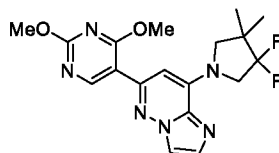
Промежуточное соединение 135. 8-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[0887] 8-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-(4,4-дифтор-1-пиперидил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 377,10 [M+H].

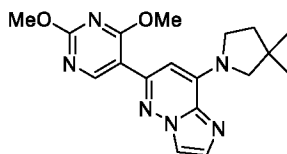
5

Промежуточное соединение 136. 8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



[0888] 8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 391,20 [M+H].

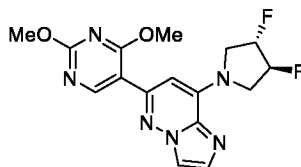
15 **Промежуточное соединение 137. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин**



[0889] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 355,20 [M+H].

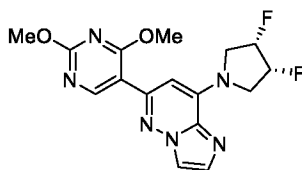
20

Промежуточное соединение 138. 8-[(3S,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



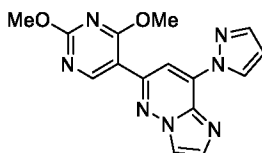
25 [0890] 8-[(3S,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-[(3S,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 363,20 [M+H].

Промежуточное соединение 139. 8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (цис)



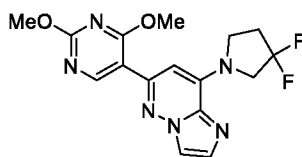
- 5 [0891] 8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (цис) получали способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин (цис). ЭР/МС m/z: 363,20 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 140. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-пиразол-1-ил-имидазо[1,2-b]пиридазин**



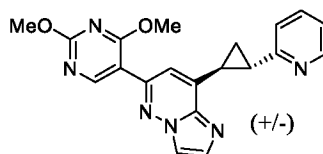
- [0892] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-пиразол-1-ил-имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-пиразол-1-ил-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 324,10 [M+H].
- 15

Промежуточное соединение 141. 8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



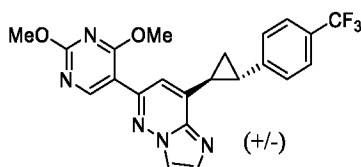
- 20 [0893] 8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 363,10 [M+H].

Промежуточное соединение 142. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



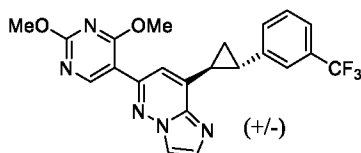
[0894] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-
5 b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменив 6-хлор-8-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 375,20 [M+H].

Промежуточное соединение 143. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



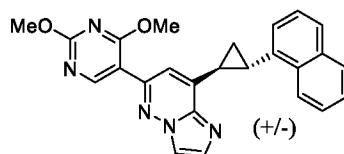
[0895] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси
15 способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 442,10 [M+H].

Промежуточное соединение 144. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



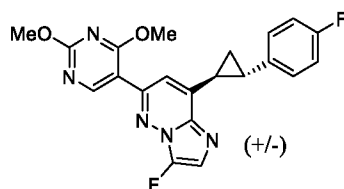
[0896] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси
20 способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-
25 b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 442,10 [M+H].

Промежуточное соединение 145. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(1-нафтил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



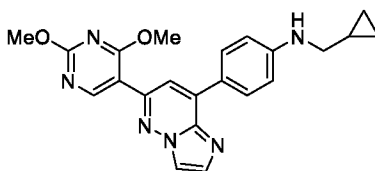
[0897] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(1-нафтил)циклопропил]имидазо[1,2-
5 б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(1-нафтил)циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 424,20 [M+H].

Промежуточное соединение 146. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



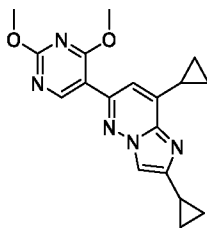
[0898] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(4-
фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом,
описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-
15 б]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 410,10 [M+H].

Промежуточное соединение 147. N-(циклопропилметил)-4-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]анилин



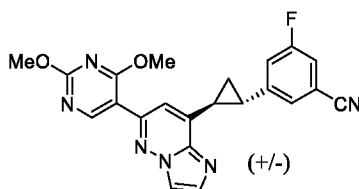
[0899] N-(циклопропилметил)-4-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-
ил]анилин получали способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-
циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-б]пиридазин на 4-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-N-
(циклопропилметил)анилин. ЭР/МС m/z: 403,20 [M+H].

Промежуточное соединение 148. 2,8-дициклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



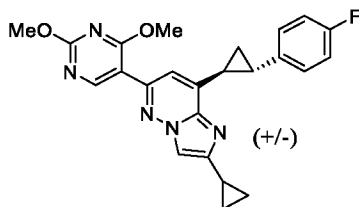
[0900] 2,8-дициклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали
5 способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-2,8-дициклопропил-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 338,20 [M+H].

Промежуточное соединение 149. 3-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-5-фторбензонитрил



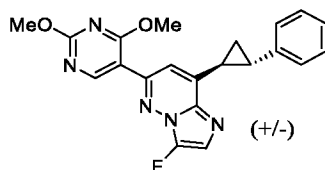
[0901] 3-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-5-фтор-бензонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного
соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3-[(1S,2S)-2-(6-
15 хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-5-фтор-бензонитрил (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 417,10 [M+H].

Промежуточное соединение 150. 2-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



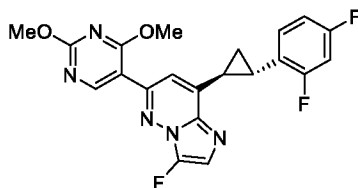
[0902] 2-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом,
описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-
b]пиридазин на 6-хлор-2-циклопропил-8-[(1R,2R)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин
25 (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 432,10 [M+H].

Промежуточное соединение 151. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-фенилциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



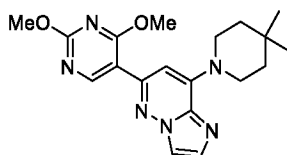
- 5 [0903] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-фенилциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-[(1R,2R)-2-фенилциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 392,10 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 152. 8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин**



- [0904] 8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 428,10 [M+H].

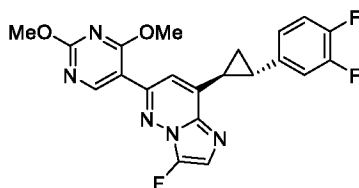
Промежуточное соединение 153. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(4,4-диметил-1-пиперидил)имидазо[1,2-b]пиридазин



- 20 [0905] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(4,4-диметил-1-пиперидил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(4,4-диметил-1-пиперидил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 369,20 [M+H].

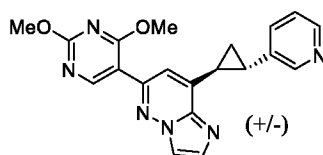
25

Промежуточное соединение 154. 8-[(1S,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



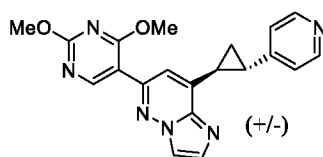
[0906] 8-[(1S,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-
имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного
соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-
(3,4-дифторфенил)циклопропил]-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 428,20 [M+H].

Промежуточное соединение 155. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



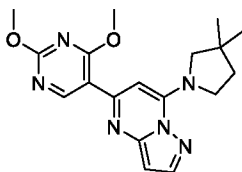
[0907] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-
b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения
134, но заменив 6-хлор-8-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3-
пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 375,10 [M+H].

Промежуточное соединение 156. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



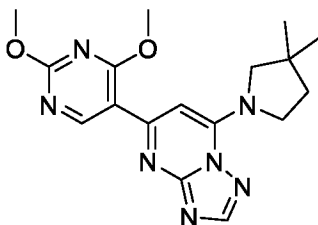
[0908] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-
b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения
134, но заменив 6-хлор-8-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(4-
пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 375,10 [M+H].

Промежуточное соединение 157. 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



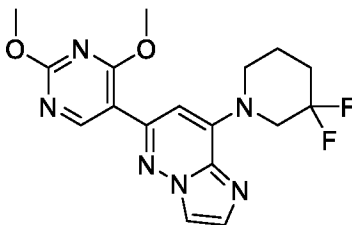
[0909] 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин
5 получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 5-хлор-7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин. ЭР/МС m/z: 355,16 [M+H].

Промежуточное соединение 158. 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин



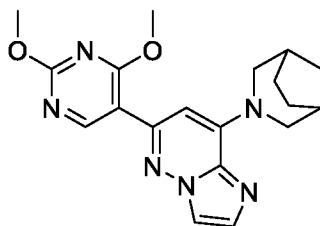
[0910] 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 5-хлор-7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-
15 [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин. ЭР/МС m/z: 356,20 [M+H].

Промежуточное соединение 159. 8-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



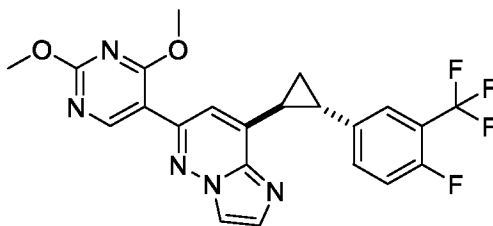
[0911] 8-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин
20 получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 377,17 [M+H].

Промежуточное соединение 160. 8-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



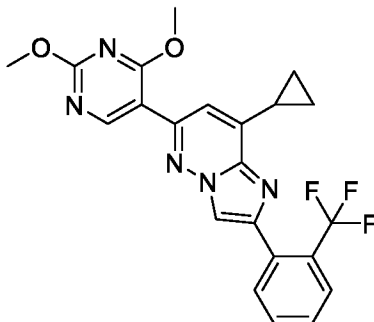
[0912] Бицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин
5 получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 367,14 [M+H].

Промежуточное соединение 161. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[0913] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси
15 способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 460,10 [M+H].

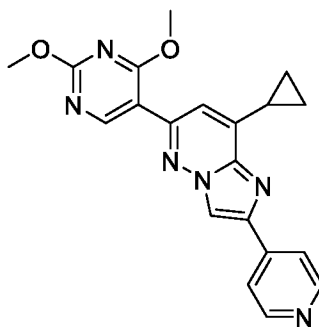
Промежуточное соединение 162. 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[0914] 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-

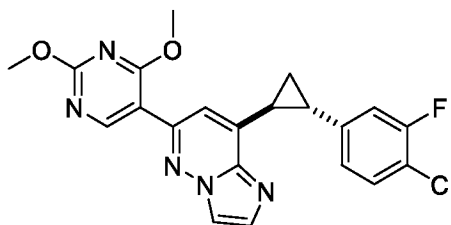
циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-циклопропил-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 442,10 [M+H].

Промежуточное соединение 163. 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



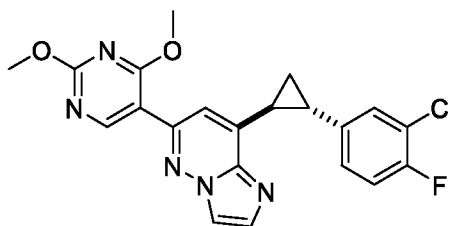
[0915] 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-циклопропил-2-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 375,10 [M+H].

Промежуточное соединение 164. 8-((1*S*,2*S*)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (рацемическая смесь)



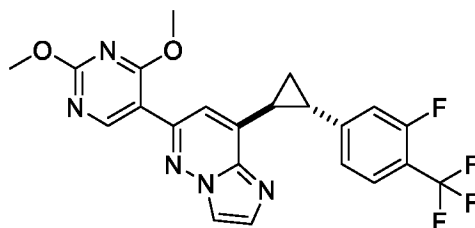
[0916] 8-((1*S*,2*S*)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на рацемический 6-хлор-8-((1*S*,2*S*)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 426,10 [M+H].

Промежуточное соединение 165. 8-((1S,2S)-2-(3-хлор-4-фторфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическая смесь)



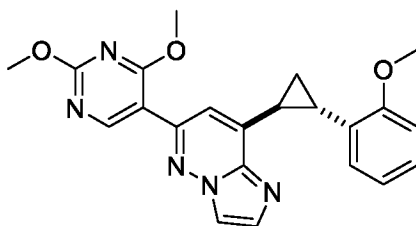
[0917] 8-((1S,2S)-2-(3-хлор-4-фторфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на рацемический 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-хлор-4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 426,10 [M+H].

Промежуточное соединение 166. 6-(2,4-диметоксиимидазин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическая смесь)



[0918] 6-(2,4-диметоксиимидазин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на рацемический 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 460,10 [M+H].

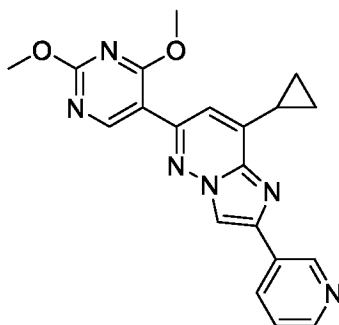
Промежуточное соединение 167. 6-(2,4-диметоксиимидазин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-метоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическая смесь)



[0919] 6-(2,4-диметоксиимидазин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-метоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения

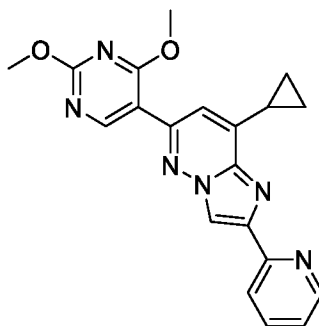
18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на рацемический 6-хлор-8-((1*S*,2*S*)-2-(2-метоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 404,20 [M+H].

Промежуточное соединение 168. 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



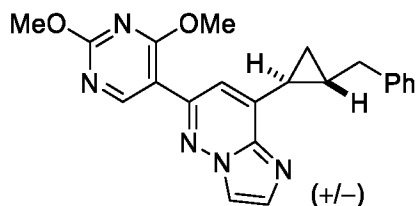
[0920] 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-циклопропил-2-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 375,19 [M+H].

Промежуточное соединение 169. 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



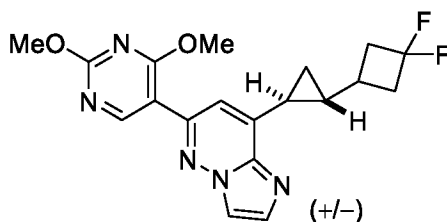
[0921] 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-циклопропил-2-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 375,20 [M+H].

Промежуточное соединение 170. 8-((1S,2R)-2-бензилциклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



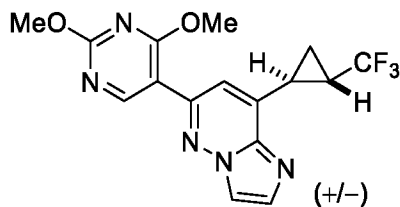
[0922] 8-((1S,2R)-2-бензилциклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин
5 получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2R)-2-бензилциклопропил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 388,20 [M+H].

Промежуточное соединение 171. 8-((1S,2R)-2-(3,3-дифторциклобутил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



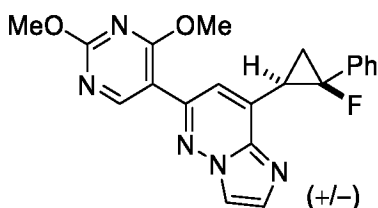
[0923] 8-((1S,2R)-2-(3,3-дифторциклобутил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для
15 промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2R)-2-(3,3-дифторциклобутил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 388,10 [M+H].

Промежуточное соединение 172. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



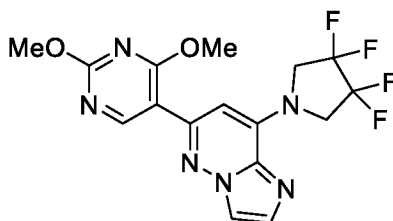
[0924] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения
18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 366,10 [M+H].

Промежуточное соединение 173. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1R,2R)-2-фтор-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



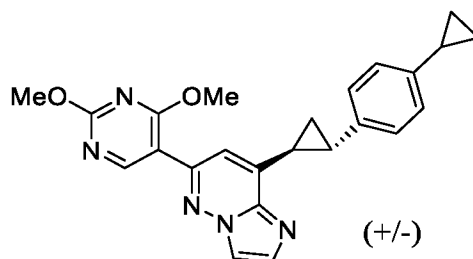
- 5 [0925] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1R,2R)-2-фтор-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1R,2R)-2-фтор-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 392,20 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 174. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин**



- [0926] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. К смеси 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (24 мг, 0,082 ммоль) и (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (30 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (0,75 мл) добавляли железацетат, дихлорметан, дихлорпалладий (7 мг, 0,008 ммоль) и карбонат цезия (53 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 399,10 [M+H].

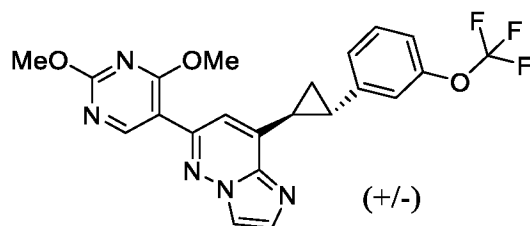
Промежуточное соединение 175. 8-((1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[0927] 8-((1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 414,20 [M+1].

5

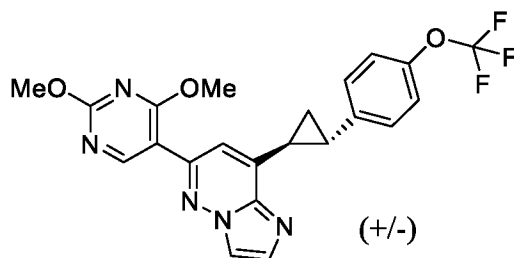
Промежуточное соединение 176. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[0928] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-

10 (трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 458,20 [M+1].

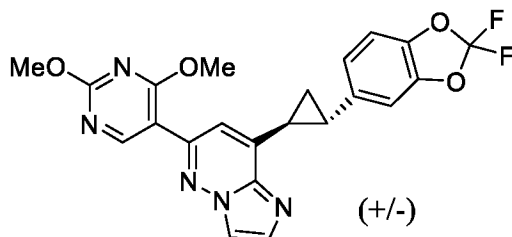
15 **Промежуточное соединение 177. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин**



[0929] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-

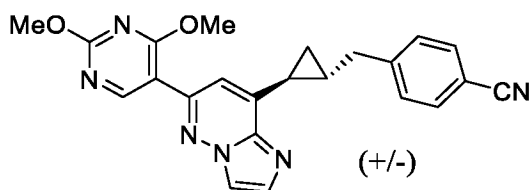
20 (трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 458,20 [M+1].

Промежуточное соединение 178. 8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[0930] 8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 454,20 [M+1].

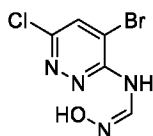
Промежуточное соединение 179. 4-(((1R,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)метил)бензонитрил



[0931] 4-(((1R,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)метил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-(((1R,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)метил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 413,20 [M+1].

Синтез гетероциклов посредством циклизации пиридазина

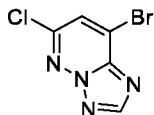
Промежуточное соединение 180. (Z)-N-(4-бром-6-хлорпиридазин-3-ил)-N'-гидроксиформимидамид



[0932] К смеси 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (200 мг, 0,959 ммоль) в сухом iPrOH (2 мл) добавляли N,N-диметилформамида диметилацеталь (0,332 мл, 2,49 ммоль). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и добавляли гидрохлорид гидроксиламина (100 мг, 1,44 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь гасили 10% раствором NaHCO₃ и экстрагировали 2-МетТФ (2 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением N-(4-бром-6-

хлорпиридазин-3-ил)-N'-гидроксиформимидамида ЭР/МС m/z : 251,0 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,99 (с, 1H), 8,39 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 9,4$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 181. 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин



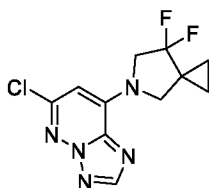
5

[0933] К смеси N-(4-бром-6-хлорпиридазин-3-ил)-N'-гидроксиформимидамида (44 мг, 0,175 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли ТЗР (50% в EtOAc, 0,156 мл, 0,262 ммоль). Смесь нагревали до 55°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили 10% раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом.

10 Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазина. ЭР/МС m/z : 233,0 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (с, 1H), 8,41 (с, 1H).

Промежуточное соединение 182. 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин

15

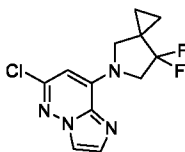


[0934] К смеси 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазина (37 мг, 0,158 ммоль) и 7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептана (23 мг, 0,174 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,036 мл, 0,206 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т., затем нагревали до 40°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазина. ЭР/МС m/z : 286,1 [M+1].

20

Промежуточное соединение 183. 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин

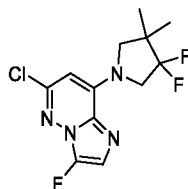
25



[0935] Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (250 мг, 1,08 ммоль), гидрохлорида 7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептана (158 мг, 1,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,22 мл, 1,29 ммоль) в

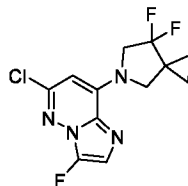
MeCN (3 мл) нагревали до 85°C. Через 2 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0–80% EtOAc/гексаны), 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 285,10 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 184. 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин**



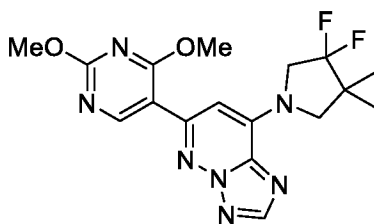
10 [0936] 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 59, но заменяя 3,3-диметилпирролидина гидрохлорид на 3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 305,10 [M+H].

Промежуточное соединение 185. 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин



15 [0937] Раствор 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазина (250 мг, 1 ммоль, 1 экв.), 7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептана гидрохлорида (146 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,42 мл, 2,4 ммоль, 2,4 экв.) в MeCN (5 мл, 0,2 М) нагревали до 85°C. Через 7 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0–80% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 303,10 [M+H].

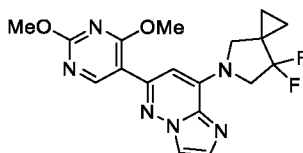
Промежуточное соединение 186. 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин



[0938] 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 390,2 [M+1].

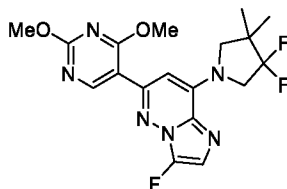
5

Промежуточное соединение 187. 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[0939] 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 389,20 [M+H].

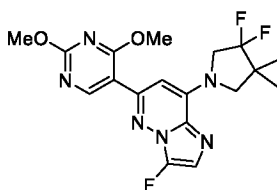
15 **Промежуточное соединение 188. 8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин**



[0940] 8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 134, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 409,20 [M+H].

20

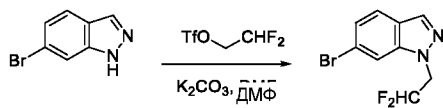
Промежуточное соединение 189. 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



25 [0941] 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но

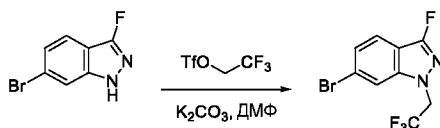
заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС m/z : 407,20 [M+H].

Промежуточное соединение 190. 6-бром-1-(2,2-дифторэтил)индазо



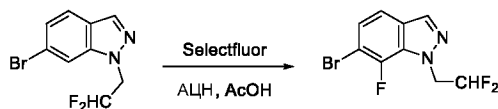
- 5 [0942] В раствор 6-бром-1H-индазола (1 г, 5,05 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляли карбонат калия (2104 мг, 15,2 ммоль, 3 экв.) и 2,2-дифторэтила трифторметансульфонат (1,63 г, 7,61 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь развели солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с
- 10 получением 6-бром-1-(2,2-дифторэтил)индазола. ЭР/МС m/z : 261,10 [M+H].

Промежуточное соединение 191. 6-бром-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол



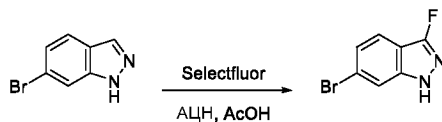
- [0943] В раствор 6-бром-3-фтор-1H-индазола (0,59 г, 2,74 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляли карбонат калия (1138 мг, 8,23 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (955 мг,
- 15 4,12 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь развели солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–50% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазола. ЭР/МС m/z : 297,10 [M+H].

Промежуточное соединение 192. 6-бром-1-(2,2-дифторэтил)-7-фториндазол



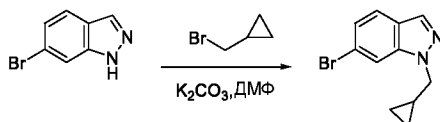
- 20
- [0944] В раствор 6-бром-1-(2,2-дифторэтил)индазола (0,3 г, 1,15 ммоль, 1 экв.) в АЦН (5 мл) и уксусной кислоте (0,25 мл) добавляли N-фтор-N'-хлорметилтриэтилендиамин (814 мг, 2,3 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 16 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA). Чистые фракции объединяли и
- 25 концентрировали. Полученный остаток развели водой, нейтрализовали водным раствором сульфата натрия и экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученные твердые вещества сушили в высоком вакууме в течение ночи с получением 6-бром-1-(2,2-дифторэтил)-7-фториндазола. ЭР/МС m/z : 279,10 [M+H].

Промежуточное соединение 193. 6-бром-3-фтор-1H-индазол



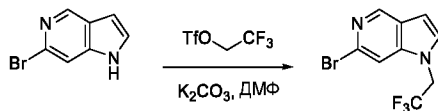
[0945] В раствор 6-бром-1H-индазола (4,4 г, 22,3 ммоль, 1 экв.) в АЦН (60 мл) и уксусной кислоте (3 мл) добавляли N-фтор-N'-хлорметилтриэтилендиамин (15,82 г, 44,7 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 16 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Полученный остаток разводили водой, нейтрализовали водным раствором сульфата натрия и экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученные твердые вещества сушили в высоком вакууме в течение ночи с получением 6-бром-3-фтор-1H-индазола. ЭР/МС m/z: 215,00 [M+H].

Промежуточное соединение 194. 6-бром-2-(циклопропилметил)индазол



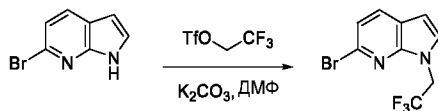
[0946] В раствор 6-бром-1H-индазола (1 г, 5,05 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляли карбонат калия (2104 мг, 15,2 ммоль, 3 экв.) и бромметилциклопропан (1,03 г, 7,61 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь разводили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-1-(циклопропилметил)индазола. ЭР/МС m/z: 251,10 [M+H].

Промежуточное соединение 195. 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин



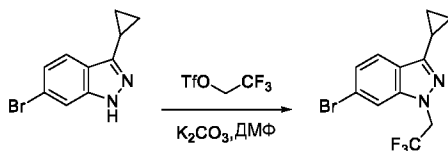
[0947] В раствор 6-бром-1H-пирроло[3,2-c]пиридина (1 г, 5,08 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляли карбонат калия (2104 мг, 15,2 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1,77 г, 7,61 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь разводили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридина. ЭР/МС m/z: 279,00 [M+H].

Промежуточное соединение 196. 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин



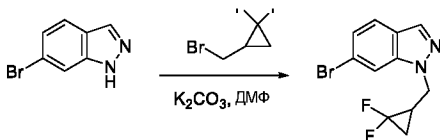
[0948] В раствор 6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (1 г, 5,08 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляли карбонат калия (2104 мг, 15,2 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1,77 г, 7,61 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь разводили соевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридина. ЭР/МС m/z: 279,00 [M+H].

Промежуточное соединение 197. 6-бром-3-циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол



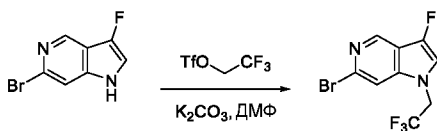
[0949] В раствор 6-бром-3-циклопропил-1H-индазола (1 г, 4,22 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляли карбонат калия (1749 мг, 12,7 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1,77 г, 7,61 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 3 часа реакционную смесь разводили соевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-3-циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазола. ЭР/МС m/z: 319,20 [M+H].

Промежуточное соединение 198. 6-бром-2-[(2,2-дифторциклопропил)метил]индазол



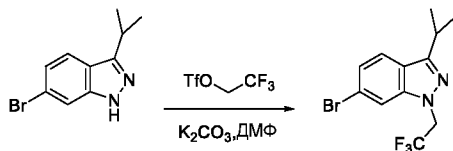
[0950] В раствор 6-бром-1H-индазола (0,5 г, 2,54 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (8 мл) добавляли карбонат калия (877 мг, 6,34 ммоль, 2,5 экв.) и 2-(бромметил)-1,1-дифтор-циклопропан (521 мг, 3,05 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 3 часа реакционную смесь разводили соевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-2-[(2,2-дифторциклопропил)метил]индазола. ЭР/МС m/z: 287,00 [M+H].

Промежуточное соединение 199. 6-бром-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин



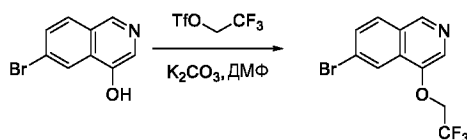
[0951] В раствор 6-бром-3-фтор-1Н-пирроло[3,2-с]пиридина (0,5 г, 2,33 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (8 мл) добавляли карбонат калия (964 мг, 6,98 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1767 мг, 7,61 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 3 часа реакционную смесь разводили соевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридина. ЭР/МС m/z: 297,00 [M+H].

Промежуточное соединение 200. 6-бром-3-изопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол



[0952] В раствор 6-бром-3-изопропил-1Н-индазола (0,5 г, 2,09 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (8 мл) добавляли карбонат калия (867 мг, 6,27 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (883 мг, 3,81 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 3 часа реакционную смесь разводили соевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-3-изопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазола. ЭР/МС m/z: 321,20 [M+H].

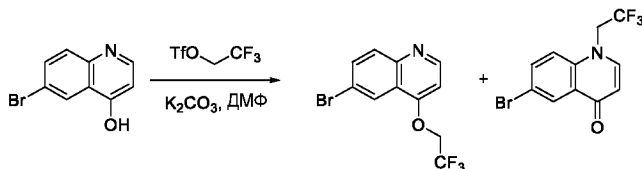
Промежуточное соединение 201. 6-бром-4-(2,2,2-трифторэтокси)изохинолин



[0953] В раствор 6-бромизохинолин-4-ола (0,5 г, 2,23 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляли карбонат калия (925 мг, 6,69 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (777 мг, 3,35 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 3 часа реакционную смесь разводили соевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-4-(2,2,2-трифторэтокси)изохинолина. ЭР/МС m/z: 306,00 [M+H]; ¹H

ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,98 (с, 1H), 8,42–8,37 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,87 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,7, 1,9 Гц, 1H), 4,63 (к, J = 7,9 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -74,28 (т, J = 7,9 Гц).

Промежуточное соединение 202. 6-бром-4-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин и 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-4-он



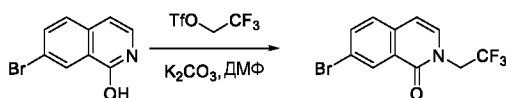
5

[0954] В раствор 6-бромхинолин-4-ола (1 г, 4,46 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли карбонат калия (1851 мг, 13,4 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1554 мг, 6,69 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 3 часа реакцию смесь развели солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-4-(2,2,2-трифторэтокс)хинолина ЭР/МС m/z: 306,00 [M+H]⁺; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,82 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 4,61 (к, J = 7,8 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -73,90 (т, J = 7,9 Гц) и 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-4-он ЭР/МС m/z: 306,00 [M+H]⁺; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,60 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,37 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,65 (к, J = 8,0 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -70,63 (т, J = 8,0 Гц).

10

15

Промежуточное соединение 203. 7-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)изохинолин-1-он



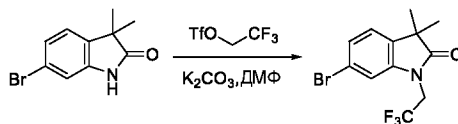
20

[0955] В раствор 7-бромизохинолин-1-ола (1 г, 4,46 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли карбонат калия (1851 мг, 13,4 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1554 мг, 6,69 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 3 часа реакцию смесь развели солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 7-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)изохинолин-1-она. ЭР/МС m/z: 306,00 [M+H]⁺; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,60 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,68 (к, J = 8,6 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -71,09 (т, J = 8,7 Гц).

25

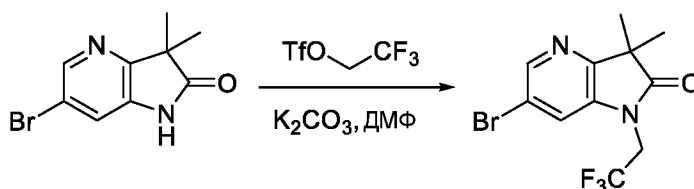
30

Промежуточное соединение 204. 6-бром-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он



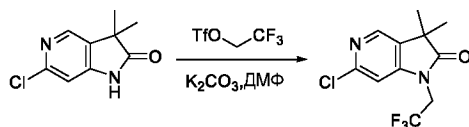
[0956] В раствор 6-бром-3,3-диметил-индолин-2-она (0,877 г, 3,65 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли карбонат калия (1514 мг, 11 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1450 мг, 6,25 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 20 часов реакционную смесь разводили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 7,6-бром-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-она. ЭР/МС m/z: 322,00 [M+H]

Промежуточное соединение 205. 6-бром-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



[0957] В раствор 6-бром-3,3-диметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она (0,5 г, 2,07 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляли карбонат калия (860 мг, 6,22 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (722 мг, 3,11 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь разводили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-она. ЭР/МС m/z: 323,00 [M+H]

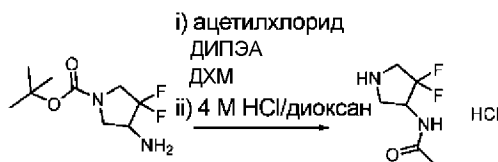
Промежуточное соединение 206. 6-хлор-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-2-он



[0958] В раствор 6-хлор-3,3-диметил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-она (0,25 г, 1,27 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (8 мл) добавляли карбонат калия (527 мг, 3,81 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (443 мг, 1,91 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь разводили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью

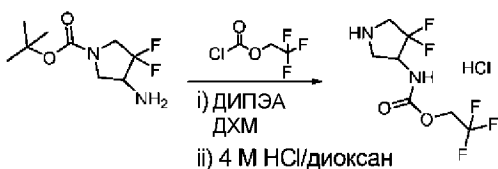
хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-2-она. ЭР/МС m/z: 279,10 [M+H]

Промежуточное соединение 207. N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)ацетамидагидрохлорид



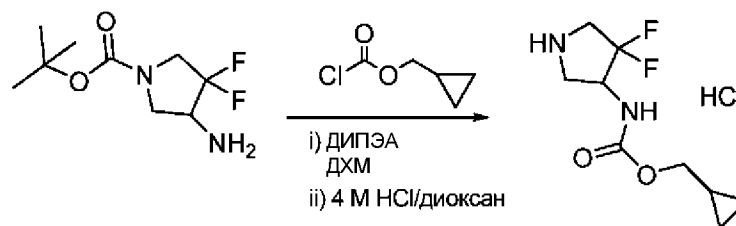
[0959] К охлажденному льдом раствору трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,1 г, 0,45 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,086 мл, 0,495 ммоль, 1,1 экв.) и ацетилхлорид (0,035 мл, 0,495 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 20 мин. реакционную смесь обрабатывали с помощью 4 М HCl/диоксана (10 мл) и дополнительно перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток сушили при высоком вакууме в течение ночи с получением N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)ацетамидагидрохлорида. ЭР/МС m/z: 201,20 [M+H].

Промежуточное соединение 208. 2,2,2-трифторэтил-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбаматагидрохлорид



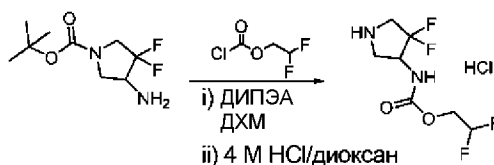
[0960] К охлажденному льдом раствору трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,258 г, 1,16 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,243 мл, 1,39 ммоль, 1,2 экв) и 2,2,2-трифторэтилкарбонхлоридат (0,201 г, 1,24 ммоль, 1,07 экв). После перемешивания при 0°C в течение 20 мин. реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–50% EtOAc/гексаны). Фракции объединяли и концентрировали. Полученный остаток обрабатывали с помощью 4 М HCl/диоксана (10 мл) и дополнительно перемешивали в течение 8 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и высушивали при высоком вакууме в течение ночи с получением 2,2,2-трифторэтил N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбамата гидрохлорида. ЭР/МС m/z: 249,10 [M+H].

Промежуточное соединение 209. Циклопропилметил-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбамата гидрохлорид



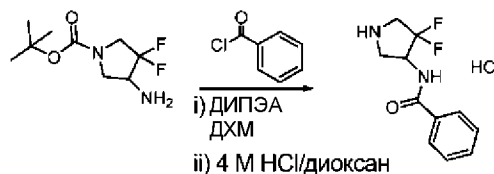
[0961] К ледяному раствору трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,25 г, 1,12 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,24 мл, 1,35 ммоль, 1,2 экв.) и циклопропилметилкарбонохлоридат (0,167 г, 1,24 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 20 мин. реакцию смесь очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–50% EtOAc/гексаны). Фракции объединяли и концентрировали. Полученный остаток обрабатывали с помощью 4 М HCl/диоксана (10 мл) и дополнительно перемешивали в течение 8 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и высушивали при высоком вакууме в течение ночи с получением циклопропилметил-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбамата гидрохлорида. ЭР/МС m/z: 221,10 [M+H].

Промежуточное соединение 210. 2,2-дифторэтил-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбамата гидрохлорид



[0962] К ледяному раствору трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,285 г, 1,28 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,29 мл, 1,67 ммоль, 1,3 экв.) и 2,2-дифторэтила карбонохлоридат (0,222 г, 1,54 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 20 мин. реакцию смесь очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–50% EtOAc/гексаны). Фракции объединяли и концентрировали. Полученный остаток обрабатывали с помощью 4 М HCl/диоксана (10 мл) и дополнительно перемешивали в течение 8 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и высушивали при высоком вакууме в течение ночи с получением 2,2-дифторэтил-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбамата гидрохлорида. ЭР/МС m/z: 231,10 [M+H].

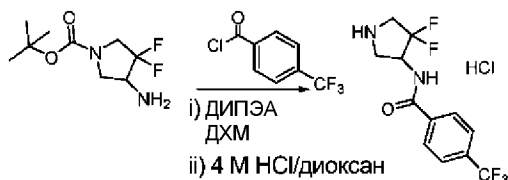
Промежуточное соединение 211. N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)бензамида гидрохлорид



[0963] К ледяному раствору трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,1 г, 0,45 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,09 мл, 0,5 ммоль, 1,1 экв.) и бензоилхлорид (0,07 г, 0,5 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 20 мин. реакцию смесь

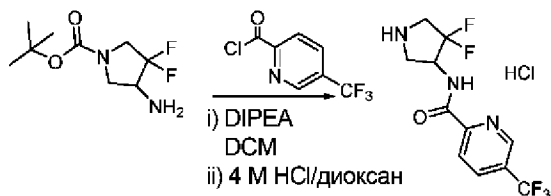
очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–50% EtOAc/гексаны). Фракции объединяли и концентрировали. Полученный остаток обрабатывали с помощью 4 М HCl/диоксана (10 мл) и дополнительно перемешивали в течение 8 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и сушили при высоком вакууме в течение ночи с получением N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)бензамида гидрохлорида. ЭР/МС m/z: 227,20 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 212. N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметил)бензамида гидрохлорид**



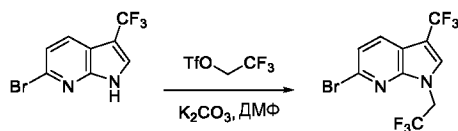
[0964] К ледяному раствору трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,175 г, 0,79 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,15 мл, 0,87 ммоль, 1,1 экв.) и 4-(трифторметил)бензоилхлорид (0,18 г, 0,87 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 20 мин. реакцию смесь очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–50% EtOAc/гексаны). Фракции объединяли и концентрировали. Полученный остаток обрабатывали с помощью 4 М HCl/диоксана (10 мл) и дополнительно перемешивали в течение 8 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и сушили при высоком вакууме в течение ночи с получением N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметил)бензамида гидрохлорида. ЭР/МС m/z: 295,10 [M+H].

Промежуточное соединение 213. N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамидгидрохлорид



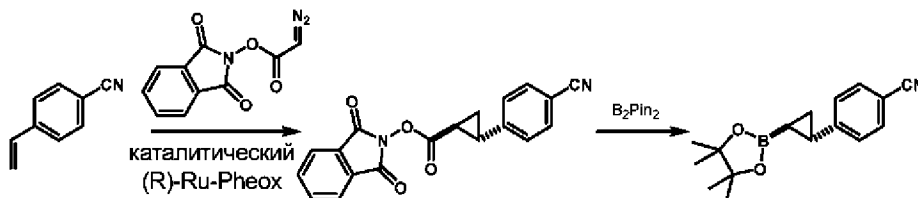
[0965] К охлажденному льдом раствору трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (0,2 г, 0,9 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,17 мл, 0,99 ммоль, 1,1 экв.) и 5-(трифторметил)пиридин-2-карбонилхлорид (0,18 г, 0,87 ммоль, 0,96 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 20 мин. реакцию смесь очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–70% EtOAc/гексаны). Фракции объединяли и концентрировали. Полученный остаток обрабатывали с помощью 4 М HCl/диоксана (10 мл) и дополнительно перемешивали в течение 8 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и сушили при высоком вакууме в течение ночи с получением N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид гидрохлорида. ЭР/МС m/z: 296,10 [M+H].

Промежуточное соединение 214. 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиридин



[0966] В раствор 6-бром-3-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,5 г, 1,89 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляли карбонат калия (782 мг, 5,66 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (0,66 г, 2,83 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 3 часа реакцию смесь разводили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,95 (дт, J = 8,3, 0,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,94 (к, J = 8,5 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -58,46, -71,77 (т, J = 8,6 Гц).

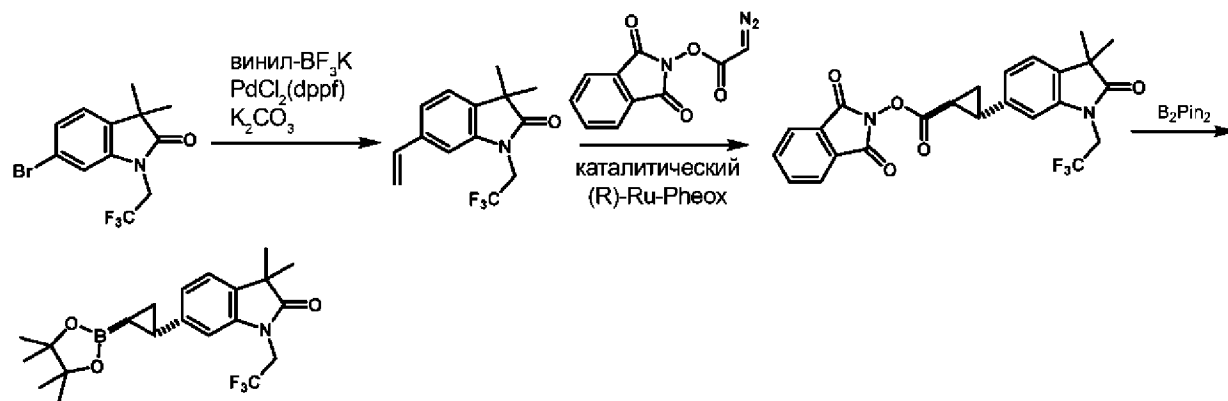
Промежуточное соединение 215. 4-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]бензонитрил



[0967] Стадия 1. В охлажденный (0°C) раствор 4-винилбензонитрила (1000 мг, 7,74 ммоль, 1 экв.) и катализатора Ru(II)-(R)-Pheox [тетракс(ацетонитрил)[2-[(4R)-4,5-дигидро-4-фенил-2-оксазолил-N]фенил]рутения(II) гексафторфосфата] (49 мг, 1 мол. %) в CH₂Cl₂ (78 мл, 0,1 M) добавляли 0,2 M раствор 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил 2-диазоацетата (1969 мг, 8,52 ммоль, 1,1 экв.) в CH₂Cl₂ в течение 40 минут. После дополнительных 3 часов при 0°C реакцию смесь разводили с помощью MeOH (5 мл) и концентрировали до ~10 мл. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–70% EtOAc/гексаны) с получением (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-(1S,2S)-2-(4-цианофенил)циклопропанкарбоксилата. ЭР/МС m/z: 333,10 [M+H].

[0968] Стадия 2. В раствор 1-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-(1S,2S)-2-(4-цианофенил)циклопропанкарбоксилата (1140 мг, 3,43 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (15 мл) добавляли B₂Pin₂ (1742 мг, 6,86 ммоль, 2 экв.) и метилизоникотинат (0,2 мл, 1,72 ммоль, 0,5 экв.). Полученную смесь нагревали до 80°C в атмосфере аргона. Через 16 часов реакцию смесь фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на SiO₂ (0-40% EtOAc/гексаны) с получением 4-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]бензонитрила. ЭР/МС m/z: 270,10 [M+H].

Промежуточное соединение 216. 3,3-диметил-6-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он,

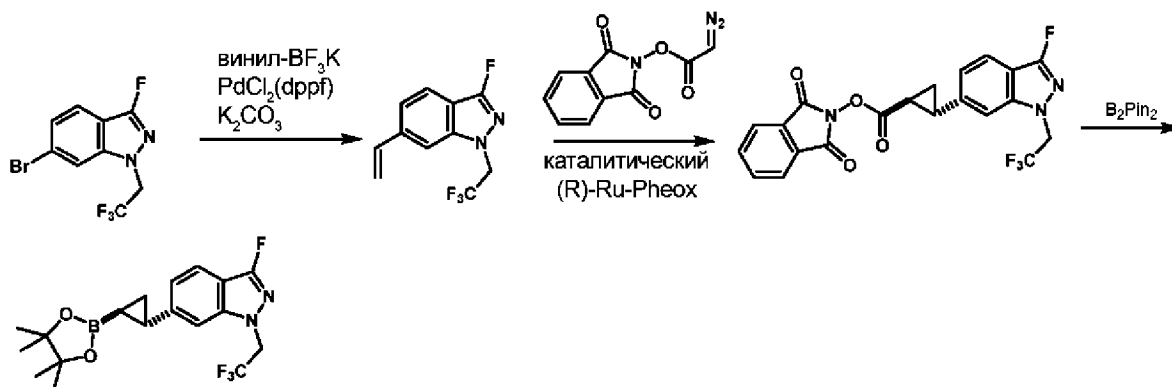


[0969] Стадия 1. 6-бром-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он (2000 мг, 6,21 ммоль, 1 экв.),
 5 винилтрифторборат (873 мг, 6,52 ммоль, 1,05 экв.), карбонат калия (1890 мг, 13,7 ммоль, 2,2 экв.) и (dppf)PdCl₂-CH₂Cl₂ (454 мг, 10 мол. %) в смеси ТГФ/Н₂О 9:1 (10 мл) нагревали до 85°C. Через 20 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)-6-винилиндолин-2-она. ЭР/МС m/z: 270,10 [M+H].

10 [0970] Стадия 2. В охлажденный (0°C) раствор 3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)-6-винилиндолин-2-она (1425 мг, 5,29 ммоль, 1 экв.) и катализатора Ru(II)-(R)-Pheox [тетракис(ацетонитрил)[2-[(4R)-4,5-дигидро-4-фенил-2-оксазол-5-ил-N-фенил]рутения(II)гексафторфосфата] (167 мг, 5 мол. %) в CH₂Cl₂ (30 мл) добавляли 0,2 М раствор 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил 2-диазоацетата (1346 мг, 5,82 ммоль, 1,1 экв.) в CH₂Cl₂ в течение 3 ч. Через еще 1 час при 0°C реакционную смесь развели с помощью MeOH (1 мл) и
 15 концентрировали до ~10 мл. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил]циклопропанкарбоксилата. ЭР/МС m/z: 473,20 [M+H].

[0971] Стадия 3. В раствор 1-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил]циклопропанкарбоксилата (2318 мг, 4,91 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (25 мл)
 20 добавляли B₂Pin₂ (1869 мг, 7,36 ммоль, 1,5 экв.) и метилизоникотинат (0,29 мл, 2,45 ммоль, 0,5 экв.). Полученную смесь нагревали до 80°C в атмосфере аргона. Через 4 часа реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–50% EtOAc/гексаны) с получением 3,3-диметил-6-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-она. ЭР/МС m/z: 410,20 [M+H].

Промежуточное соединение 217. 3-фтор-6-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол,



[0972] Стадия 1. 6-бром-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол (1420 мг, 4,78 ммоль, 1 экв.),

5 винилтрифторборат (672 мг, 5,02 ммоль, 1,05 экв.), карбонат калия (1450 мг, 10,5 ммоль, 2,2 экв.) и (dppf)PdCl₂-CH₂Cl₂ (350 мг, 10 мол.%) в смеси ТГФ/Н₂О 9:1 (10 мл) нагревали до 85°C. Через 20 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–50% EtOAc/гексаны) с получением 3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-6-винилиндазола. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 17,5, 10,9 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 17,5 Гц, 1H), 5,44 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 4,79 (кд, J = 8,3, 1,0 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -71,42 (т, J = 8,3 Гц), -132,61.

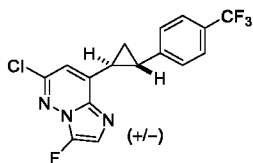
[0973] Стадия 2. В охлажденный (0°C) раствор 3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-6-винилиндазола

(780 мг, 3,19 ммоль, 1 экв.) и катализатора Ru(II)-(R)-Pheox [тетракис(ацетонитрил)[2-[(4R)-4,5-дигидро-4-фенил-2-оксазолил-N]фенил]рутения(II) гексафторфосфата] (101 мг, 5 мол.%) в CH₂Cl₂ (18 мл) добавляли 0,2 М раствор 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил 2-диазоацетата (812 мг, 3,51 ммоль, 1,1 экв.) в CH₂Cl₂ в течение 2 ч. Через еще 1 час при 0°C реакционную смесь разводили с помощью MeOH (1 мл) и концентрировали до ~10 мл. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропанкарбоксилата. ЭР/МС m/z: 448,20 [M+H].

[0974] Стадия 3. В раствор (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-

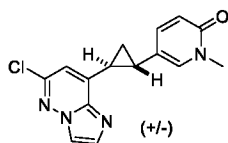
трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропанкарбоксилата (1328 мг, 2,97 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (12 мл) добавляли B₂Pin₂ (1131 мг, 4,45 ммоль, 1,5 экв.) и метилизоникотинат (0,29 мл, 2,45 ммоль, 0,5 экв.). Полученную смесь нагревали до 80°C в атмосфере аргона. Через 4 часа реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–50% EtOAc/гексаны) с получением 3-фтор-6-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]-1-(2,2,2-трифторэтил)индазола. ЭР/МС m/z: 385,20 [M+H].

Промежуточное соединение 218. 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



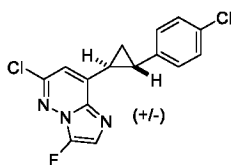
[0975] 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 4,4,5,5-тетраметил-2-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]-1,3,2-диоксаборолан (рацемическую смесь) и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 356,10 [M+H].

Промежуточное соединение 219. 5-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-1-метилпиридин-2-он



[0976] 5-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-1-метилпиридин-2-он (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 1-метил-5-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиридин-2-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 301,10 [M+H].

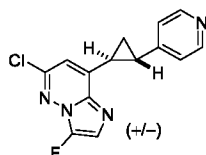
Промежуточное соединение 220. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



[0977] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-[(1S,2S)-2-(4-

хлорфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (рацемическую смесь) и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 322,10 [M+H].

Промежуточное соединение 221. 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин

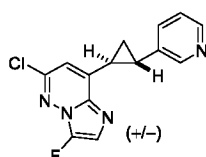


5

[0978] 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 4-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиридин (рацемическую смесь) и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 289,10 [M+H].

10

Промежуточное соединение 222. 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин

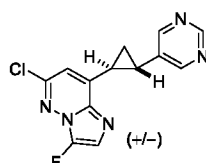


[0979] 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 3-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиридин (рацемическую смесь) и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 289,10 [M+H].

15

Промежуточное соединение 223. 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-пиримидин-5-илциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин

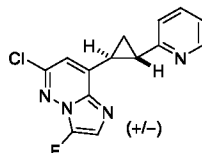
20



[0980] 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-пиримидин-5-илциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 5-[(1S,2S)-2-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиримидин (рацемическую смесь) и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 290,10 [M+H].

Промежуточное соединение 224. 6-хлор-3-фтор-8-[(1*S*,2*S*)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин

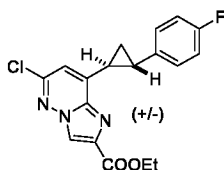


5

[0981] 6-хлор-3-фтор-8-[(1*S*,2*S*)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1*S*,2*S*)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-[(1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиримидин (рацемическую смесь) и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 289,10 [M+H].

10

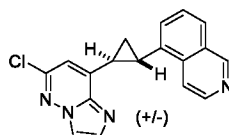
Промежуточное соединение 225. Этил-6-хлор-8-[(1*S*,2*S*)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат



[0982] Этил-6-хлор-8-[(1*S*,2*S*)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1*S*,2*S*)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-[(1*S*,2*S*)-2-(4-фторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (рацемическую смесь) и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин на этил-8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат. ЭР/МС *m/z*: 360,10 [M+H].

15

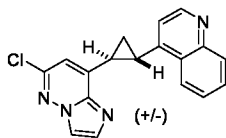
Промежуточное соединение 226. 5-[(1*S*,2*S*)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]изохинолин



[0983] 5-[(1*S*,2*S*)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]изохинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1*S*,2*S*)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 5-[(1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]изохинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС *m/z*: 321,10 [M+H].

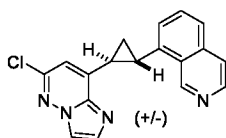
25

Промежуточное соединение 227. 4-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]хинолин



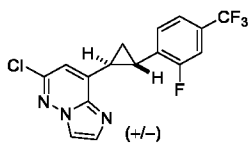
[0984] 4-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]хинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 4-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС *m/z*: 321,10 [M+H].

Промежуточное соединение 228. 8-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]изохинолин



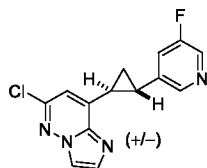
[0985] 8-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]изохинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 8-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]изохинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС *m/z*: 321,10 [M+H].

Промежуточное соединение 229. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин



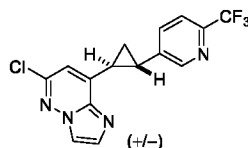
[0986] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-[(1S,2S)-2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (рацемическую смесь). ЭР/МС *m/z*: 356,10 [M+H].

Промежуточное соединение 230. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(5-фтор-3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



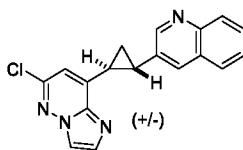
[0987] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(5-фтор-3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 3-фтор-5-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 289,10 [M+H].

Промежуточное соединение 231. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



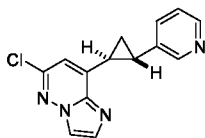
[0988] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 5-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]-2-(трифторметил)пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 339,00 [M+H].

Промежуточное соединение 232. 3-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]хинолин



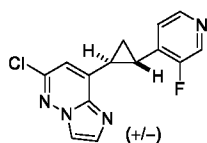
[0989] 3-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]хинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 3-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 321,10 [M+H].

Промежуточное соединение 233. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



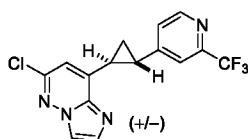
[0990] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 3-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиридин. ЭР/МС m/z: 271,10 [M+H].

Промежуточное соединение 234. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3-фтор-4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



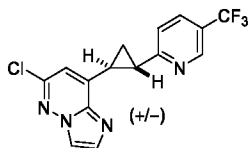
[0991] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3-фтор-4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 3-фтор-4-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 289,10 [M+H].

Промежуточное соединение 235. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[2-(трифторметил)-4-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



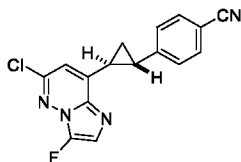
[0992] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[2-(трифторметил)-4-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 3-[(1S,2S)-2-[2-(трифторметил)-4-пиридил]циклопропил]бороновую кислоту (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 339,10 [M+H].

Промежуточное соединение 236. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



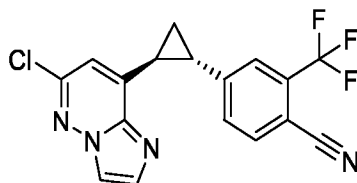
[0993] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 339,10 [M+H].

Промежуточное соединение 237. 4-[(1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]бензонитрил



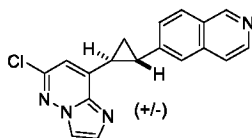
[0994] 4-[(1S,2S)-2-(6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 4-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]бензонитрил. ЭР/МС m/z: 313,10 [M+H].

Промежуточное соединение 238. 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил



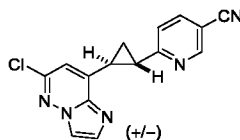
[0995] 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (124 мг, 0,534 ммоль), 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил (150 мг, 0,445 ммоль), cataCXium A Pd G3 (32 мг, 0,0445 ммоль) и трехосновный фосфат калия (283 мг, 1,33 ммоль) взвешивали в сосуде для микроволновой обработки, который затем вакуумировали и снова наполняли N₂ 3 раза. Добавляли предварительно дегазированный диоксан (2,5 мл) и воду (0,5 мл) и сосуд герметизировали и нагревали до 110°C в течение 3 ч. Затем смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрила (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 363,1 [M+H].

Промежуточное соединение 239. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]изохинолин



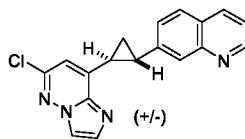
- 5 [0996] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]изохинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]изохинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС *m/z*: 321,10 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 240. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]пиридин-3-карбонитрил**



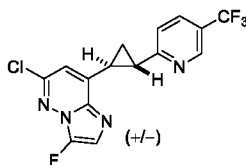
- [0997] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]пиридин-3-карбонитрил (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиридин-3-карбонитрил (рацемическую смесь). ЭР/МС *m/z*: 296,10 [M+H].

Промежуточное соединение 241. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]хинолин



- 20 [0998] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]хинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 7-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС *m/z*: 321,10 [M+H].
- 25

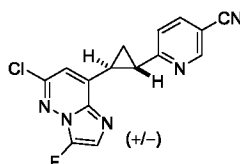
Промежуточное соединение 242. 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



[0999] 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-

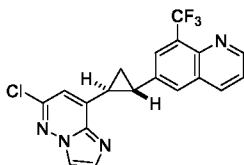
- 5 b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 2-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]-5-(трифторметил)пиридин (рацемическую смесь) и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 357,10 [M+H].

- 10 **Промежуточное соединение 243. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]пиридин-3-карбонитрил**



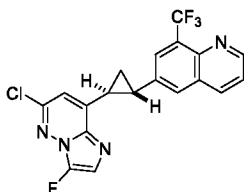
- [1000] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]пиридин-3-карбонитрил (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиридин-3-карбонитрил (рацемическую смесь) и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 314,10 [M+H].

- 20 **Промежуточное соединение 244. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин**



- [1001] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 389,10 [M+H].

Промежуточное соединение 245. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин



[1002] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-8-

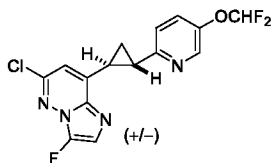
5 (трифторметил)хинолин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 407,10 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 246. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин**

[1003] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]циклопропил]-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-

15 (трифторметил)бензонитрил на 2-(дифторметокси)-5-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиридин (рацемическую смесь) и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 355,10 [M+H].

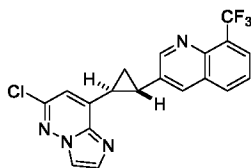
Промежуточное соединение 247. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



[1004] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]циклопропил]-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-

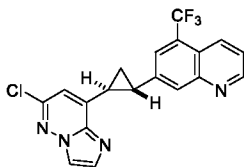
25 (трифторметил)бензонитрил на 5-(дифторметокси)-2-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]пиридин (рацемическую смесь) и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 355,10 [M+H].

Промежуточное соединение 248. 3-[(1R, 2R)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин



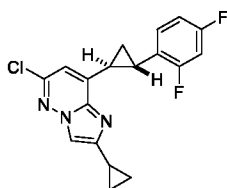
5 [1005] 3-[(1R,2R)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 3-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 389,10 [M+H].

Промежуточное соединение 249. 7-[(1R, 2R)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-5-(трифторметил)хинолин



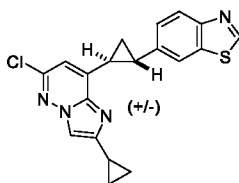
10 [1006] 7-[(1R,2R)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-5-(трифторметил)хинолин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 7-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]-5-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 389,10 [M+H].

15 **Промежуточное соединение 250. 6-хлор-2-циклопропил-8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин**



20 [1007] 6-хлор-2-циклопропил-8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 2-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-2-циклопропил-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 346,20 [M+H].

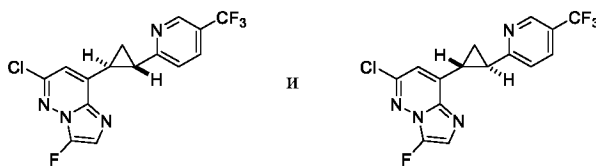
Промежуточное соединение 251. 5-[(1S,2S)-2-(6-хлор-2-циклопропил-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-1,3-бензотиазол



[1008] 5-[(1S,2S)-2-(6-хлор-2-циклопропил-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-1,3-

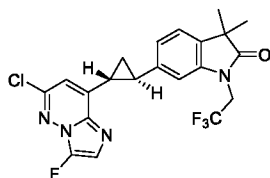
- 5 бензотиазол (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]-1,3-бензотиазол (рацемическую смесь) и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-2-циклопропил-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 367,10 [M+H].

10 **Промежуточные соединения 252 и 253. 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин и 6-хлор-3-фтор-8-[(1R, 2R)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин**



- [1009] 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-
15 b]пиридазин и 6-хлор-3-фтор-8-[(1R, 2R)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-
b]пиридазин были отделены от рацемической смеси с помощью колонки SFC-H (10% EtOH).

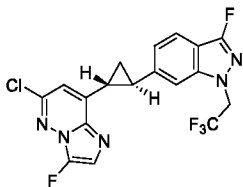
Промежуточное соединение 254. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он



- 20 [1010] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-
трифторэтил)индолин-2-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но
заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-
(трифторметил)бензонитрил на 3,3-диметил-6-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)циклопропил]-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он и 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин.
ЭР/МС m/z: 453,10 [M+H].

Промежуточное соединение 255. 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин

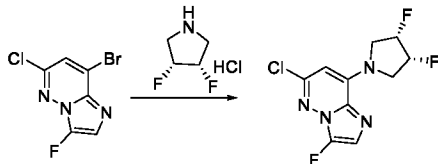


5

[1011] 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 3-фтор-6-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол и 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 428,110 [M+H].

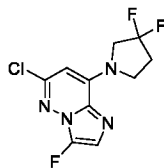
10

Промежуточное соединение 256. 6-хлор-8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



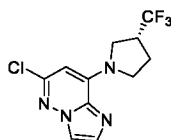
15 [1012] 6-хлор-8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (200 мг, 0,799 ммоль, 1 экв.), (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид (138 мг, 0,958 ммоль, 1,2 экв.), ДИПЭА (0,343 мл, 1,92 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C. Через 24 часа реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток растирали с
20 водой, полученные твердые вещества фильтровали, промывали водой и высушивали с получением 6-хлор-8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 277,10.

Промежуточное соединение 257. 6-хлор-8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



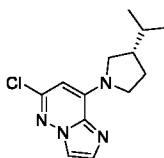
- 5 [1013] 6-хлор-8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 256, но заменяя (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид на 3,3-дифторпирролидин. ЭР/МС m/z: 277,10.

Промежуточное соединение 258. 6-хлор-8-[(3R)-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин



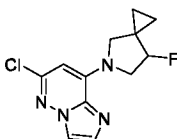
- 10 [1014] 6-хлор-8-[(3R)-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 256, но заменяя (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид на (3R)-3-(трифторметил)пирролидина гидрохлорида. ЭР/МС m/z: 291,10.

Промежуточное соединение 259. 6-хлор-8-[(3S)-3-изопропилпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин



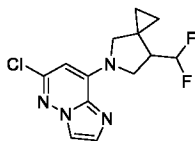
- 15 [1015] 6-хлор-8-[(3S)-3-изопропилпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 256, но заменяя (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид на (3S)-3-изопропилпирролидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 265,20.

Промежуточное соединение 260. 6-хлор-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



- 20 [1016] 6-хлор-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 256, но заменяя (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид на 7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептана гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 267,10.

Промежуточное соединение 261. 6-хлор-8-[7-(дифторметил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин



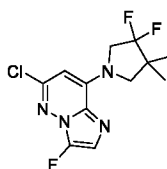
- 5 [1017] 6-хлор-8-[7-(дифторметил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 256, но заменяя (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид на 7-(дифторметил)-5-азаспиро[2.4]гептана гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 299,10.

Промежуточное соединение 262. 6-хлор-8-[3-фтор-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин



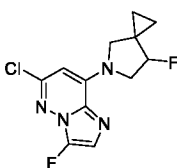
- 10 [1018] 6-хлор-8-[3-фтор-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 256, но заменяя (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид на 3-фтор-3-(трифторметил)пирролидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 309,10.

Промежуточное соединение 263. 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



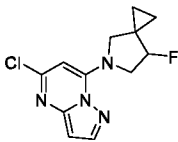
- 15 [1019] 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 256, но заменяя (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид на 3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 305,00.

- 20 **Промежуточное соединение 264. 6-хлор-3-фтор-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин**



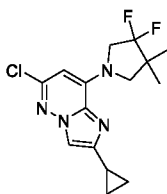
[1020] 6-хлор-3-фтор-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 256, но заменяя (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид на 7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептана гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 285,10.

Промежуточное соединение 265. 6-хлор-7-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



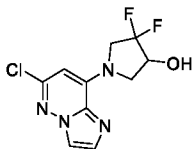
[1021] 6-хлор-7-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 256, но заменяя (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид на 7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептана гидрохлорид и 5,7-дихлорпиразоло[1,5-a]пиримидин. ЭР/МС m/z: 267,10.

Промежуточное соединение 266. 6-хлор-2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



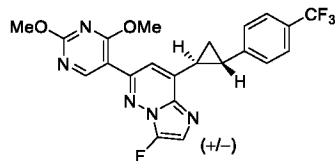
[1022] 6-хлор-2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 256, но заменяя (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид на 3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 327,10.

Промежуточное соединение 267. 1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол



[1023] 1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифтор-пирролидин-3-ол получали способом, описанным для промежуточного соединения 256, но заменяя (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид на 4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 275,10.

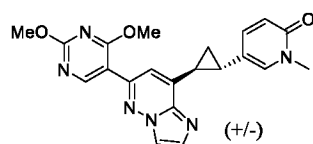
Промежуточное соединение 268. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[1024] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[4-

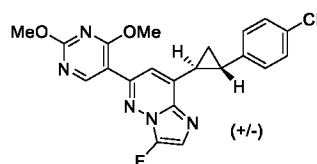
5 (трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 460,20 [M+H].

Промежуточное соединение 269. 5-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-1-метилпиридин-2-он



[1025] 5-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-1-метилпиридин-2-он получали в виде рацемической смеси с использованием 5-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-1-метилпиридин-2-она (рацемической смеси). ЭР/МС m/z: 405,20 [M+H].

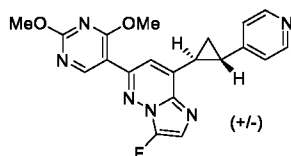
Промежуточное соединение 270. 8-[(1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[1026] 8-[(1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-

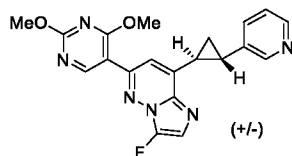
20 имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил]-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 426,20 [M+H].

Промежуточное соединение 271. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



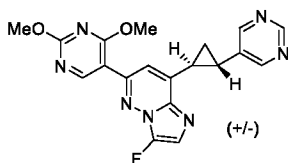
[1027] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-
5 b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но
заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(4-
пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 393,20 [M+H].

Промежуточное соединение 272. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



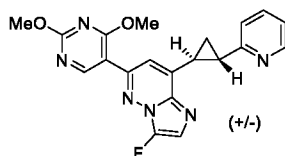
10 [1028] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-
b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но
заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(3-
пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 393,20 [M+H].

15 **Промежуточное соединение 273. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-пиримидин-5-илциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)**



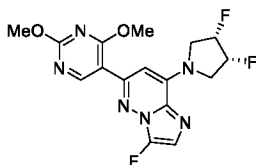
[1029] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-пиримидин-5-илциклопропил]имидазо[1,2-
b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но
20 заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-пиримидин-5-
илциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 394,20 [M+H].

Промежуточное соединение 274. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



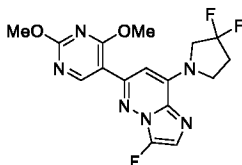
[1030] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-
5 b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 393,20 [M+H].

Промежуточное соединение 275. 8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



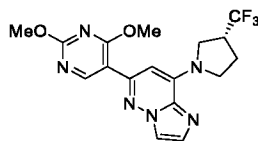
[1031] 8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-
имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 381,20 [M+H].

Промежуточное соединение 276. 8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



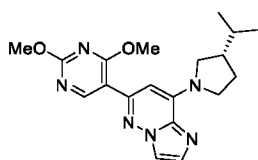
[1032] 8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-
b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-
20 b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 381,20 [M+H].

Промежуточное соединение 277. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин



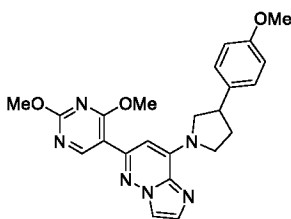
[1033] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-
b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-
циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(3R)-3-(трифторметил)пирролидин-1-
ил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 395,10 [M+H].

Промежуточное соединение 278. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3S)-3-изопропилпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин



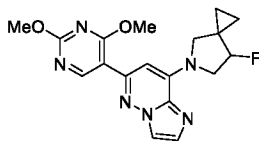
[1034] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3S)-3-изопропилпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-
b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-
циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(3S)-3-изопропилпирролидин-1-
ил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 369,20 [M+H].

Промежуточное соединение 279. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[3-(4-метоксифенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин



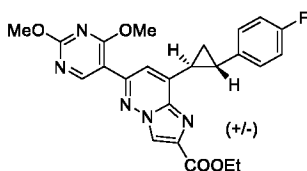
[1035] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[3-(4-метоксифенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-
b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-
циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[3-(4-метоксифенил)пирролидин-1-
ил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 433,20 [M+H].

Промежуточное соединение 280. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



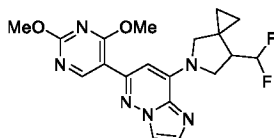
[1036] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 371,20 [M+H].

Промежуточное соединение 281. Этил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилат (рацемическая смесь)



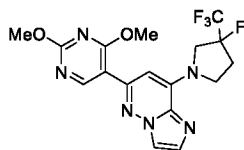
[1037] Этил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилат (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на этил-6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилат (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 464,20 [M+H].

Промежуточное соединение 282. 8-[7-(дифторметил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



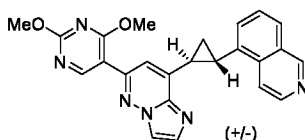
[1038] 8-[7-(дифторметил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[7-(дифторметил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 403,10 [M+H].

Промежуточное соединение 283. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[3-фтор-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин



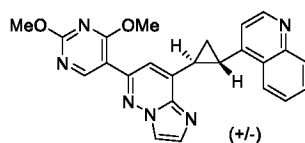
[1039] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[3-фтор-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-
5 b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-
циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[3-фтор-3-(трифторметил)пирролидин-1-
ил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 413,20 [M+H].

Промежуточное соединение 284. 5-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]изохинолин (рацемическая смесь)



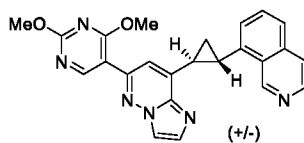
[1040] 5-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-
ил]циклопропил]изохинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного
соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-[(1S,2S)-2-(6-
хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]изохинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 425,20
15 [M+H].

Промежуточное соединение 285. 4-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]хинолин (рацемическая смесь)



[1041] 4-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-
20 ил]циклопропил]хинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного
соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-[(1S,2S)-2-(6-
хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 425,20
[M+H].

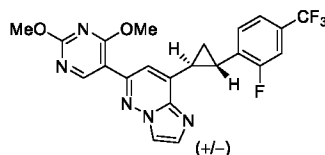
Промежуточное соединение 286. 5-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]хинолин (рацемическая смесь)



[1042] 5-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

5 ил]циклопропил]хинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 425,20 [M+H].

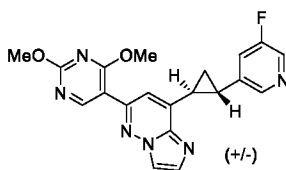
Промежуточное соединение 287. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[1043] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[2-фтор-4-

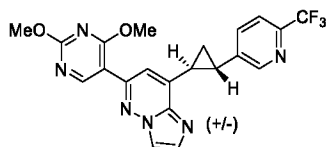
15 (трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 460,20 [M+H].

Промежуточное соединение 288. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(5-фтор-3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



20 [1044] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(5-фтор-3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(5-фтор-3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 393,20 [M+H].

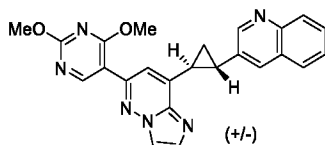
Промежуточное соединение 289. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[1045] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[6-(трифторметил)-3-

5 пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 443,10 [M+H].

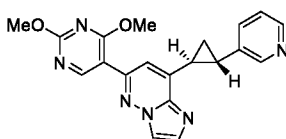
Промежуточное соединение 290. 3-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]хинолин (рацемическая смесь)



[1046] 3-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

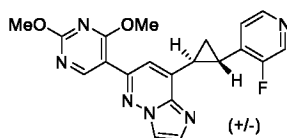
15 ил]циклопропил]хинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 425,20 [M+H].

Промежуточное соединение 291. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



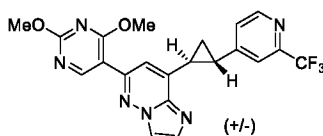
20 [1047] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 393,20 [M+H].

Промежуточное соединение 292. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(3-фтор-4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



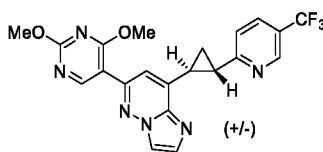
[1048] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(3-фтор-4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3-фтор-4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 393,20 [M+H].

Промежуточное соединение 293. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[2-(трифторметил)-4-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



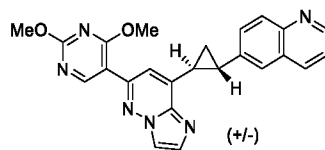
[1049] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[2-(трифторметил)-4-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[2-(трифторметил)-4-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 443,20 [M+H].

Промежуточное соединение 294. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[1050] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 443,20 [M+H].

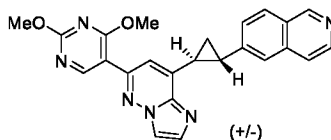
Промежуточное соединение 295. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]хинолин (рацемическая смесь)



[1051] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

5 ил]циклопропил]хинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 425,20 [M+H].

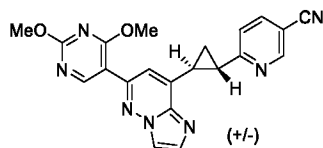
Промежуточное соединение 296. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]изохинолин (рацемическая смесь)



[1052] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

15 ил]циклопропил]изохинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]изохинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 425,20 [M+H].

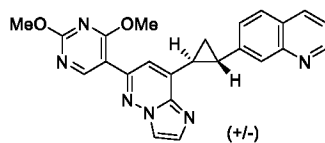
Промежуточное соединение 297. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]пиридин-3-карбонитрил (рацемическая смесь)



[1053] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

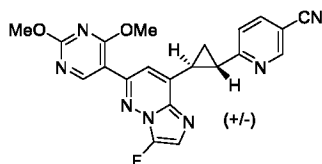
20 ил]циклопропил]пиридин-3-карбонитрил (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]пиридин-3-карбонитрил (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 400,20 [M+H].

Промежуточное соединение 298. 7-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксиимидино-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]хинолин (рацемическая смесь)



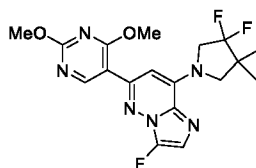
[1054] 7-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксиимидино-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]хинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 425,20 [M+H].

Промежуточное соединение 299. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксиимидино-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]пиридин-3-карбонитрил (рацемическая смесь)



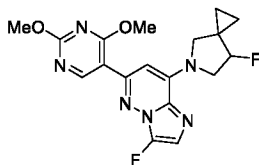
[1055] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксиимидино-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]пиридин-3-карбонитрил (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]пиридин-3-карбонитрил (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 418,10 [M+H].

Промежуточное соединение 300. 8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксиимидино-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



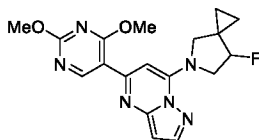
[1056] 8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксиимидино-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 409,20 [M+H].

Промежуточное соединение 301. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



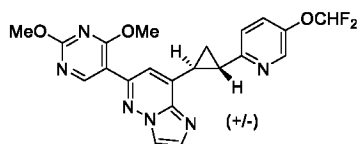
[1057] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 389,20 [M+H].

Промежуточное соединение 302. 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



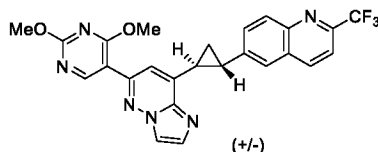
[1058] 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-хлор-7-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин. ЭР/МС m/z: 371,20 [M+H].

Промежуточное соединение 303. 8-[(1S,2S)-2-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[1059] 8-[(1S,2S)-2-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 441,20 [M+H].

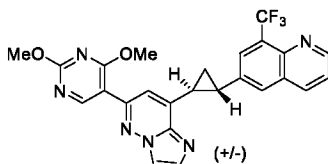
Промежуточное соединение 304. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-(трифторметил)хинолин (рацемическая смесь)



[1060] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

5 ил]циклопропил]-2-(трифторметил)хинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-(трифторметил)хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 493,10 [M+H].

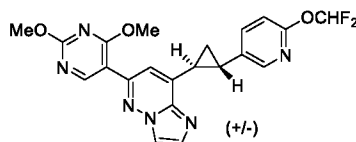
Промежуточное соединение 305. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин (рацемическая смесь)



[1061] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-8-

15 (трифторметил)хинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 493,10 [M+H].

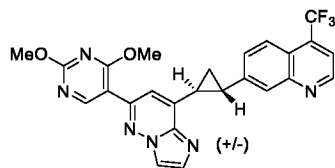
Промежуточное соединение 306. 8-[(1S,2S)-2-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[1062] 8-[(1S,2S)-2-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-

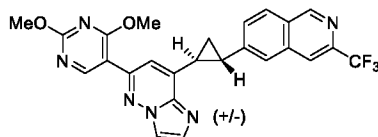
20 ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 441,20 [M+H].

Промежуточное соединение 307. 7-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-4-(трифторметил)хинолин (рацемическая смесь)



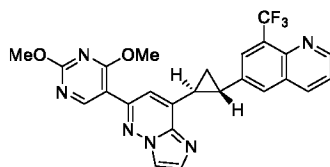
5 [1063] 7-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-4-(трифторметил)хинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-4-(трифторметил)хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 493,20 [M+H].

Промежуточное соединение 308. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3-(трифторметил)изохинолин (рацемическая смесь)



10 [1064] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3-(трифторметил)изохинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3-(трифторметил)изохинолин (рацемическую смесь).
15 ЭР/МС m/z: 493,20 [M+H].

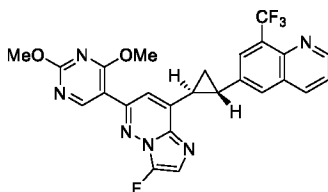
Промежуточное соединение 309. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин



20 [1065] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 493,10 [M+H].

Промежуточное соединение 310. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин

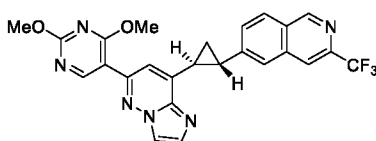
[1066]



- 5 [1067] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 511,20 [M+H].

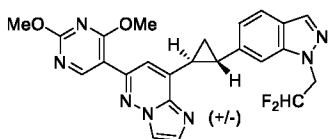
Промежуточное соединение 311. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3-(трифторметил)изохинолин

10



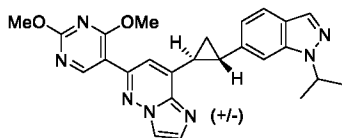
- [1068] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3-(трифторметил)изохинолин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3-(трифторметил)изохинолин. ЭР/МС m/z: 493,20 [M+H].
- 15

Промежуточное соединение 312. 8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



- [1069] 8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 478,20 [M+H].
- 20

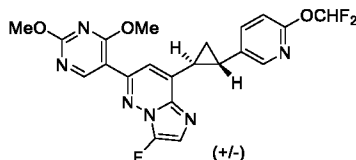
Промежуточное соединение 313. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(1-изопропилиндазол-6-ил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[1070] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(1-изопропилиндазол-6-

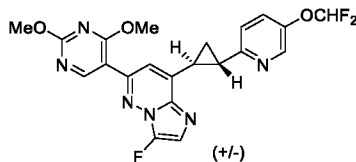
5 ил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(1-изопропилиндазол-6-ил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 456,20 (M+H).

Промежуточное соединение 314. 8-[(1S,2S)-2-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



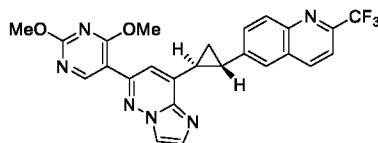
[1071] 8-[(1S,2S)-2-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]циклопропил]-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 459,20 [M+H].

Промежуточное соединение 315. 8-[(1S,2S)-2-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



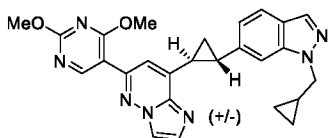
[1072] 8-[(1S,2S)-2-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]циклопропил]-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 459,20 [M+H].

Промежуточное соединение 316. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-(трифторметил)хинолин



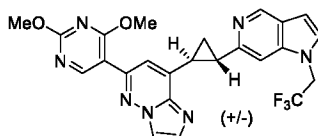
[1073] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-(трифторметил)хинолин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 493,10 [M+H].

Промежуточное соединение 317. 8-[(1S,2S)-2-[1-(циклопропилметил)индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



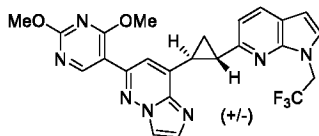
[1074] 8-[(1S,2S)-2-[1-(циклопропилметил)индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(циклопропилметил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 468,20 [M+H].

Промежуточное соединение 318. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



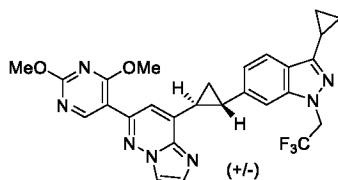
[1075] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 496,20 [M+H].

Промежуточное соединение 319. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



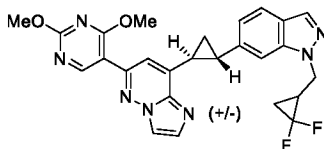
- 5 [1076] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 496,20 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 320. 8-[(1S,2S)-2-[3-Циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)**



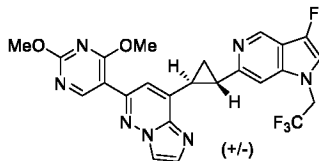
- 15 [1077] 8-[(1S,2S)-2-[3-Циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 536,20 [M+H].

Промежуточное соединение 321. 8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторциклопропил)метил]индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



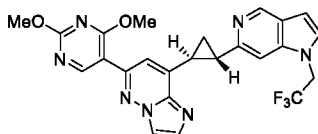
- 20 [1078] 8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторциклопропил)метил]индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторциклопропил)метил]индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 504,20 [M+H].
- 25

Промежуточное соединение 322. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическая смесь)



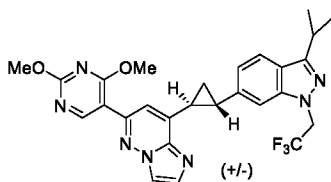
5 [1079] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 514,20 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 323. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин**



[1080] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 496,20 [M+H].

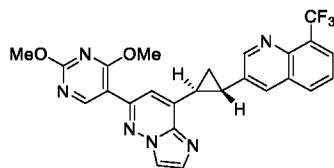
Промежуточное соединение 324. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-изопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическая смесь)



20 [1081] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-изопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-изопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 536,20 [M+H].

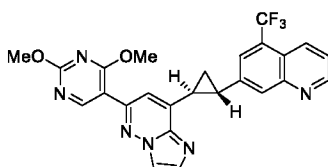
25

Промежуточное соединение 325. 3-[(1R, 2R)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин



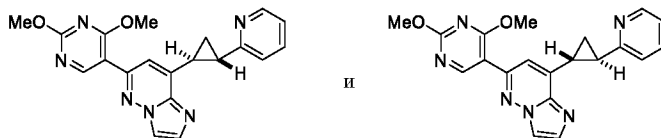
[1082] 3-[(1R,2R)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 493,10 [M+H].

Промежуточное соединение 326. 7-[(1R, 2R)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-5-(трифторметил)хинолин



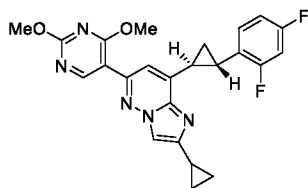
[1083] 7-[(1R,2R)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-5-(трифторметил)хинолин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-5-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 493,10 [M+H].

Промежуточное соединение 327 и 328. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин и 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1R,2R)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



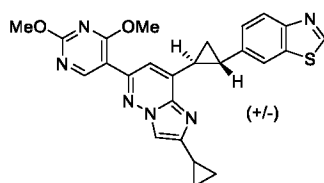
[1084] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин и 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1R,2R)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин хирально отделяли от рацемической смеси на колонке SFC AD-H (20% EtOH).

Промежуточное соединение 329. 2-циклопропил-8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



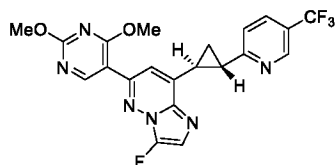
5 [1085] 2-циклопропил-8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-2-циклопропил-8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 450,10 [M+H].

Промежуточное соединение 330. 6-[(1S,2S)-2-[2-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-1,3-бензотиазол (рацемическая смесь)



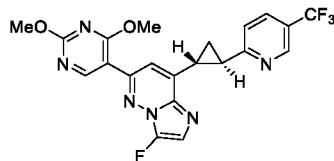
10 [1086] 6-[(1S,2S)-2-[2-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-1,3-бензотиазол (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлор-2-циклопропил-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-1,3-бензотиазол
15 (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 450,10 [M+H].

Промежуточное соединение 331. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



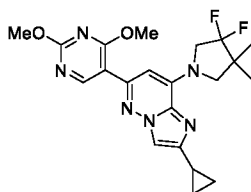
20 [1087] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин ЭР/МС m/z: 461,20 [M+H].

Промежуточное соединение 332. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1R, 2R)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



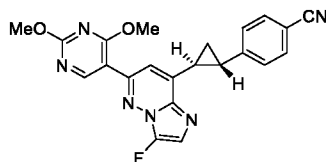
[1088] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1R,2R)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-[(1R,2R)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин ЭР/МС m/z: 461,20 [M+H].

Промежуточное соединение 333. 2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



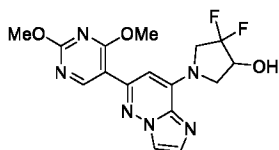
[1089] 2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 431,20 [M+H].

Промежуточное соединение 334. 4-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]бензонитрил



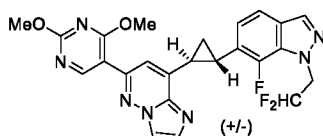
[1090] 4-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-[(1S,2S)-2-(6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]бензонитрил. ЭР/МС m/z: 417,10 [M+H].

Промежуточное соединение 335. 1-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ол



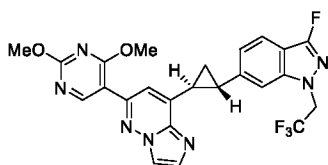
[1091] 1-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]-4,4-дифтор-пирролидин-3-ол
5 получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифтор-пирролидин-3-ол. ЭР/МС m/z: 379,10 [M+H].

Промежуточное соединение 336. 8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)-7-фтор-индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



[1092] 8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)-7-фтор-индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-
диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным
для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на
6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)-7-фтор-индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин
15 (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 496,20 [M+H].

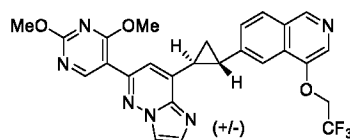
Промежуточное соединение 337. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1R, 2R)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



[1093] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1R,2R)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-
ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для
промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-
хлор-8-[(1R,2R)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин
20 (рацемическую смесь).

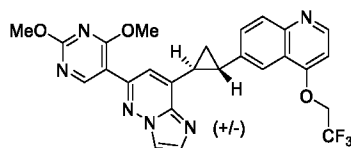
[1094] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1R, 2R)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин хирально отделяли от рацемической смеси. ЭР/МС m/z: 514,20 [M+H].

Промежуточное соединение 338. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-4-(2,2,2-трифторэтокси)изохинолин (рацемическая смесь)



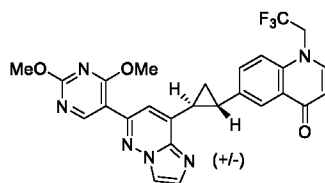
[1095] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-4-(2,2,2-трифторэтокси)изохинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-4-(2,2,2-трифторэтокси)изохинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 523,20 [M+H].

Промежуточное соединение 339. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-4-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин (рацемическая смесь)



[1096] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-4-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-4-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 523,20 [M+H].

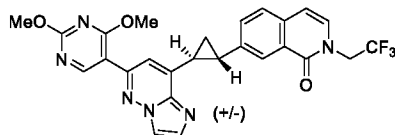
Промежуточное соединение 340. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-4-он (рацемическая смесь)



[1097] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-4-он (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-

[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-4-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 523,20 [M+H].

Промежуточное соединение 341. 7-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-(2,2,2-трифторэтил)изохинолин-1-он (рацемическая смесь)

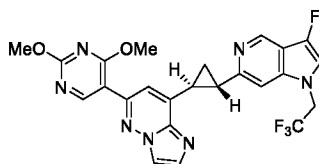


5

[1098] 7-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-(2,2,2-трифторэтил)изохинолин-1-он (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-(2,2,2-трифторэтил)изохинолин-1-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 523,20 [M+H].

10

Промежуточное соединение 342. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин

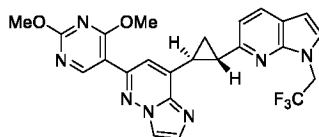


[1099] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 514,20 [M+H].

15

Промежуточное соединение 343. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин

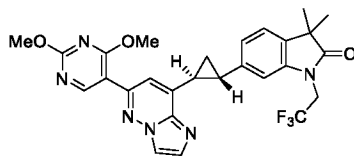
20



[1100] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 496,20 [M+H].

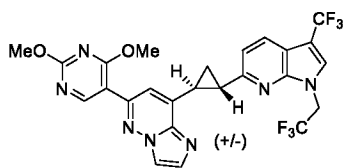
25

Промежуточное соединение 344. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он (рацемическая смесь)



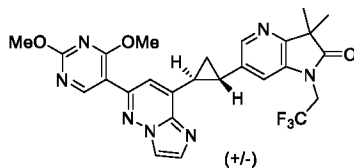
- 5 [1101] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он (рацемическую смесь). 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он хирально отделяли от рацемической смеси с помощью колонки SFC IB (10% IPA-NH₃). ЭР/МС m/z: 539,20 [M+H].

Промежуточное соединение 345. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)



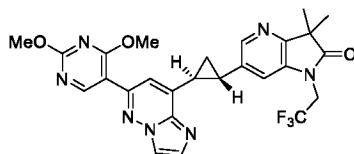
- 15 [1102] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 564,20 [M+H].

Промежуточное соединение 346. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (рацемическая смесь)



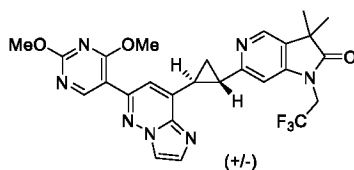
[1103] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 540,20 [M+H]./

Промежуточное соединение 347. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



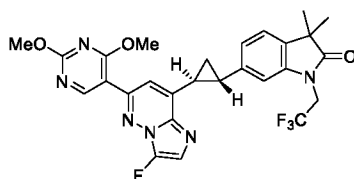
[1104] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он хирально отделяли от промежуточного соединения 346 с помощью колонки SFC Cell 2 (20% EtOH). ЭР/МС m/z: 540,20 [M+H].

Промежуточное соединение 348. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-2-он (рацемическая смесь)



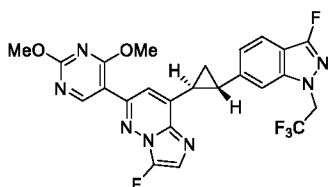
[1105] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-2-он (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-2-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 540,20 [M+H].

Промежуточное соединение 349. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он



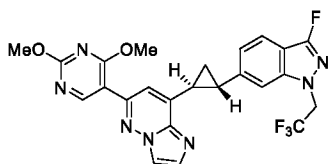
[1106] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он. ЭР/МС m/z: 557,20 [M+H].

Промежуточное соединение 350. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



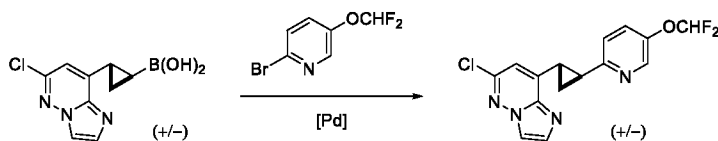
[1107] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]. ЭР/МС m/z: 532,20 [M+H].

Промежуточное соединение 351. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



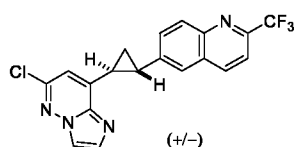
[1108] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин был отделен от рацемической смеси с помощью колонки AD-H SFC (15% ЕТОН). ЭР/МС m/z: 514,20 [M+H].

Промежуточное соединение 352. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[5-(диформетокси)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин.



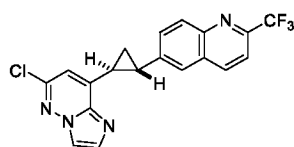
[1109] Раствор рацемической ((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бороновой кислоты (200 мг, 0,84 ммоль, 1 экв.), 2-бром-5-(дифторметокси)пиридина (226 мг, 1,01 ммоль, 1,2 экв.), трехосновного фосфата калия (536 мг, 2,53 ммоль, 3 экв.) и cataCXium-A-Pd-G3 (61 мг, 10 мол.%) в смеси 1:5 вода:1,4-диоксан (2,5 мл) дегазировали аргоном в течение одной минуты и нагревали до 100°C. Через 1 час реакцию смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением рацемического 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 337,00 (M+H).

Промежуточное соединение 353. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-(трифторметил)хинолин



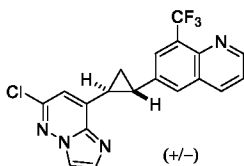
[1110] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-(трифторметил)хинолин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин на 6-бром-2-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 389,10 [M+H].

Промежуточное соединение 354. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-(трифторметил)хинолин



[1111] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-(трифторметил)хинолин хирально отделяли от рацемического промежуточного соединения 353 с помощью колонки SFC OJ-H (35% EtOH).

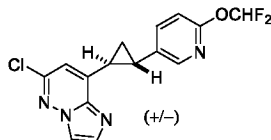
Промежуточное соединение 355. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин



[1112] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но

заменяя 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин на 6-бром-8-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 389,10 [M+H].

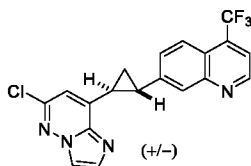
Промежуточное соединение 356. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



5

[1113] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин на 5-бром-2-(дифторметокси)пиридин. ЭР/МС m/z: 337,10 [M+H].

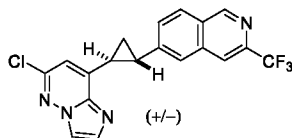
10 **Промежуточное соединение 357. 7-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-4-(трифторметил)хинолин**



[1114] 7-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-4-(трифторметил)хинолин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин на 7-бром-4-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 389,10 [M+H].

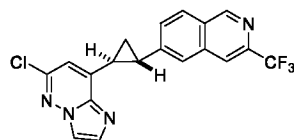
15

Промежуточное соединение 358. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3-(трифторметил)изохинолин



20 [1115] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3-(трифторметил)изохинолин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин на 6-бром-3-(трифторметил)изохинолин. ЭР/МС m/z: 389,10 [M+H].

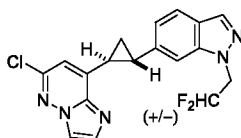
Промежуточное соединение 359. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3-(трифторметил)изохинолин



[1116] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3-(трифторметил)

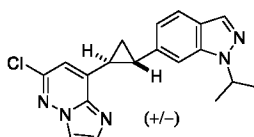
5)изохинолин хирально отделяли от рацемического промежуточного соединения 358 с помощью колонки SFC AD-H (35% MeOH).

Промежуточное соединение 360. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



10 [1117] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-1-(2,2-дифторэтил)индазол. ЭР/МС m/z: 374,10 [M+H]. и

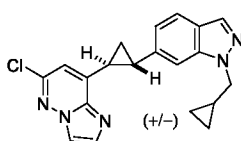
Промежуточное соединение 361. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(1-изопропилиндазол-6-ил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



[1118] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(1-изопропилиндазол-6-ил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин

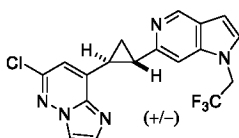
получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-1-изопропил-индазол. ЭР/МС m/z: 352,20 [M+H].

Промежуточное соединение 362. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(циклопропилметил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



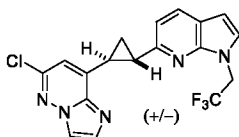
[1119] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(циклопропилметил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-1-(циклопропилметил)индазол. ЭР/МС m/z: 364,20 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 363. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин**



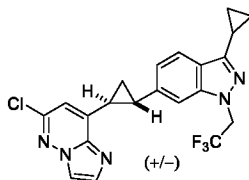
[1120] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин. ЭР/МС m/z: 392,10 [M+H].

Промежуточное соединение 364. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



15 [1121] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин. ЭР/МС m/z: 392,10 [M+H].

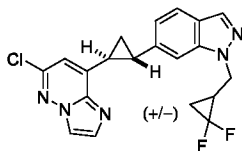
20 **Промежуточное соединение 365. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин**



[1122] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для

промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-3-циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол. ЭР/МС m/z: 432,10 [M+H].

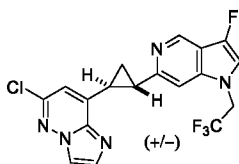
Промежуточное соединение 366. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



5

[1123] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]индазол. ЭР/МС m/z: 400,10 [M+H].

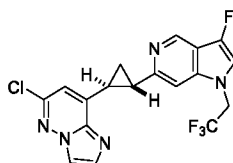
10 **Промежуточное соединение 367. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин**



[1124] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин. ЭР/МС m/z: 410,10 [M+H].

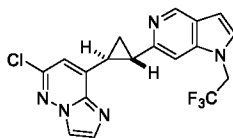
15

Промежуточное соединение 368. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



20 [1125] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин хирально отделяли от рацемического промежуточного соединения 367 с помощью колонки SFC AD-H (20% IPA-NH3). ЭР/МС m/z: 410,10 [M+H].

Промежуточное соединение 369. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин

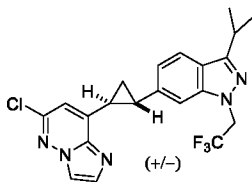


[1126] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-

5 ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин на 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин.

[1127] Один энантиомер 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-
10 ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин был отделен от рацемического соединения с помощью колонки AD-H SFC (20% IPA-NH₃). ЭР/МС m/z: 392,10 [M+H].

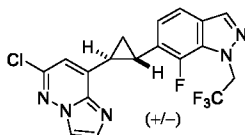
Промежуточное соединение 370. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-изопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин



[1128] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-изопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-

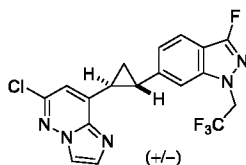
15 ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин на 6-бром-3-изопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол. ЭР/МС m/z: 434,10 [M+H].

Промежуточное соединение 371. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)-7-фториндазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин



[1129] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)-7-фтор-индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-
б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин на 6-бром-1-(2,2-дифторэтил)-7-фтор-индазол. ЭР/МС m/z: 392,10 [M+H].

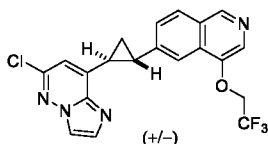
Промежуточное соединение 372. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



[1130] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-

5 b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин на 6-бром-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол. ЭР/МС m/z: 410,10 [M+H]. и

Промежуточное соединение 373. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-4-(2,2,2-трифторэтокс)изохинолин

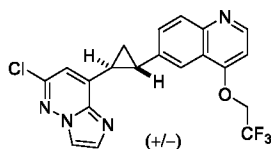


10 [1131] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-4-(2,2,2-

трифторэтокс)изохинолин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин на 6-бром-4-(2,2,2-трифторэтокс)изохинолин и [(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]бороновую

15 кислоту. ЭР/МС m/z: 419,10 [M+H].

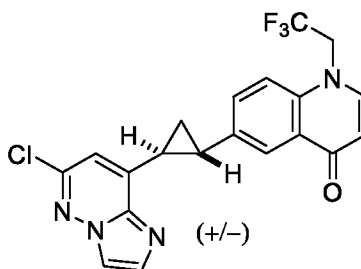
Промежуточное соединение 374. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-4-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин



[1132] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-4-(2,2,2-

20 трифторэтокс)хинолин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин на 6-бром-4-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин. ЭР/МС m/z: 419,10 [M+H].

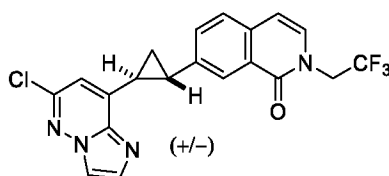
Промежуточное соединение 375. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-4-он



[1133] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]-1-(2,2,2-

5 трифторэтил)хинолин-4-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-4-он. ЭР/МС *m/z*: 419,10 [M+H].

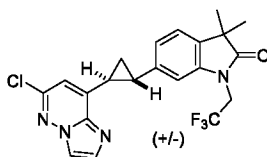
Промежуточное соединение 376. 7-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-(2,2,2-трифторэтил)изохинолин-1-он



[1134] 7-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-(2,2,2-

трифторэтил)изохинолин-1-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 7-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)изохинолин-1-он. ЭР/МС *m/z*: 419,10 [M+H].

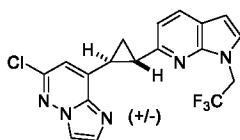
Промежуточное соединение 377. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он



[1135] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-

20 трифторэтил)индолин-2-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он. ЭР/МС *m/z*: 435,10 [M+H].

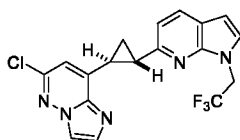
Промежуточное соединение 378. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



[1136] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-

5 ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин. ЭР/МС m/z: 392,10 [M+H].

Промежуточное соединение 379. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин

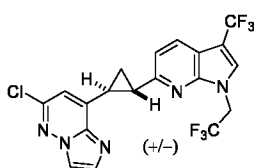


[1137] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-

ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин хирально отделяли от рацемического промежуточного соединения 378 с помощью колонки SFC IB (5% EtOH). ЭР/МС m/z: 392,10 [M+H].

Промежуточное соединение 380. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-

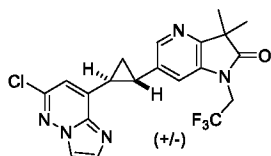
(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



[1138] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-

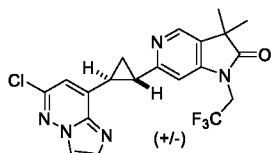
ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)пирроло[2,3-b]пиридин. ЭР/МС m/z: 460,20 [M+H].

Промежуточное соединение 381. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



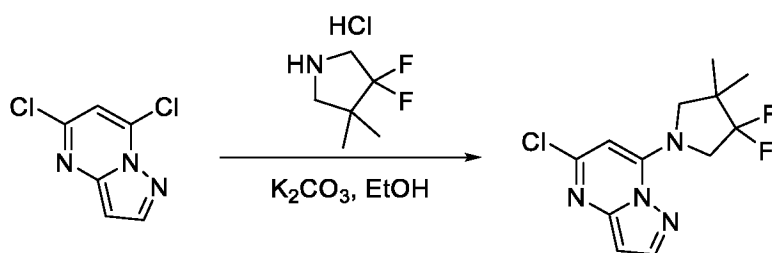
[1139] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(дифторметоксипиридин на 6-бром-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он. ЭР/МС m/z : 436,40 [M+H].

Промежуточное соединение 382. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-2-он



[1140] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-2-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(дифторметоксипиридин на 6-хлор-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-2-он. ЭР/МС m/z : 436,40 [M+H].

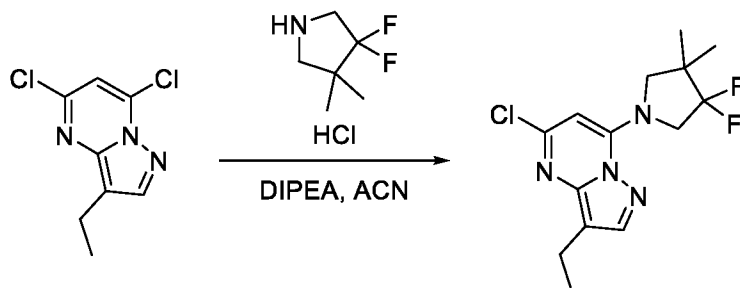
Промежуточное соединение 383. 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



[1141] 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин получали следующим образом. Раствор 5,7-дихлорпиразоло[1,5-a]пиримидина (200 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.), 3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидина гидрохлорида (201 мг, 1,17 ммоль, 1,1 экв.) и карбоната калия (296 мг, 2,13 ммоль, 2 экв.) в EtOH (1,6 мл) нагревали до 85°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc (3x). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z : 287,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,41

(д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,52 (т, J = 13,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 1,19 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -115,43.

Промежуточное соединение 384. 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-этилпиразоло[1,5-а]пиримидин



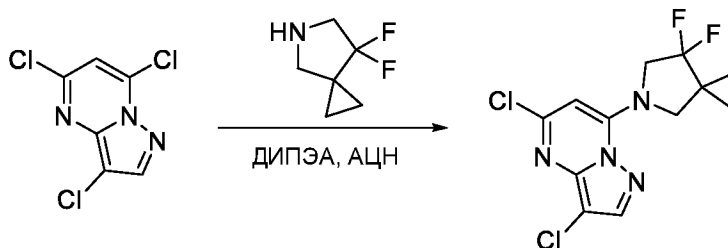
5

[1142] 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-этилпиразоло[1,5-а]пиримидин

получали следующим образом. В раствор 5,7-дихлор-3-этилпиразоло[1,5-а]пиримидина (155 мг, 0,717 ммоль, 1 экв.) и 3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидина гидрохлорида (135 мг, 0,789 ммоль, 1,1 экв.) в АЦН (4,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,30 мл, 1,72 ммоль, 2,4 экв.). Раствор нагревали до 85°C и перемешивали в течение 3 ч. и 20 мин. Реакционную смесь разводили водой, полученные твердые вещества фильтровали, промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 315,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,81 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,51 (т, J = 13,4 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 2,74 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 1,29–1,21 (м, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -116,66.

10

Промежуточное соединение 385. 3,5-дихлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



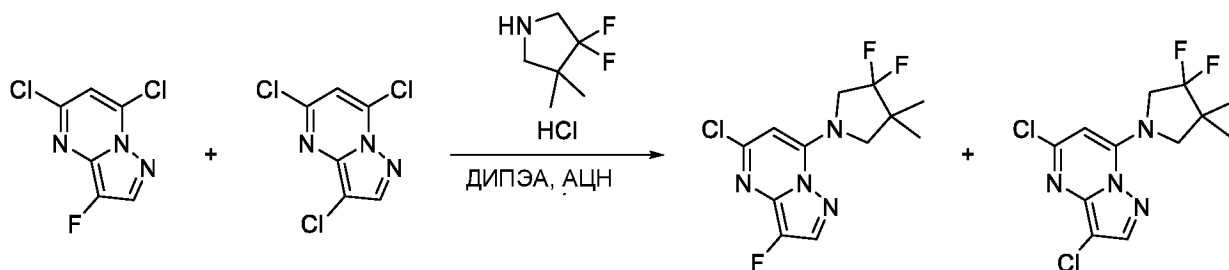
[1143] 3,5-дихлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин получали

следующим образом. Раствор 3,5,7-трихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (200 мг, 0,899 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (0,17 мл, 0,989 ммоль, 1,1 экв.) и 7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептана (132 мг, 0,989 ммоль, 1,1 экв.) в АЦН (4,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и 40 мин. перед разбавлением водой, фильтровали полученные твердые вещества, промывали дополнительно водой и с сушкой с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 319,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,89 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,58 (т, J = 12,1 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 1,25–1,18 (м, 2H), 0,92–0,85 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 мгц, хлороформ-d) δ -110,06.

20

25

Промежуточные соединения 386 и 387. 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин и 3,5-дихлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин

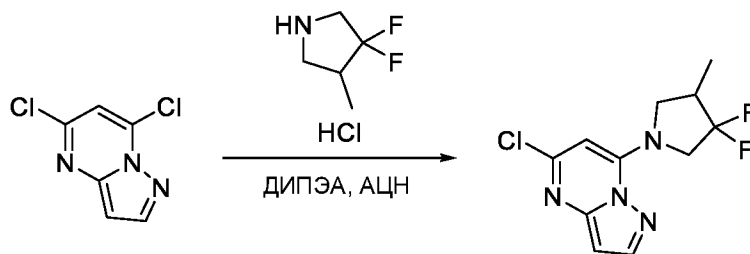


[1144] 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин и 3,5-дихлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 385, но заменяя 3,5,7-трихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин на смесь 5,7-дихлор-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидина и 3,5,7-трихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина и 7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан на 3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидина гидрохлорид. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. 20 мин перед разведением водой, фильтрованием полученных твердых веществ, промывкой водой и сушкой с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси.

10 Промежуточное соединение 386. 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин ЭР/МС m/z: 305,0 [M+H].

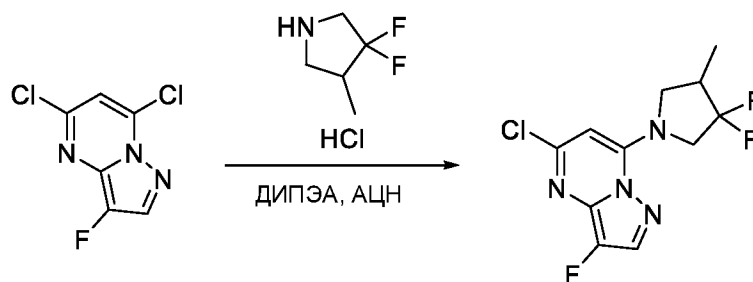
Промежуточное соединение 387. 3,5-дихлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин ЭР/МС m/z: 321,0 [M+H].

Промежуточное соединение 388. 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



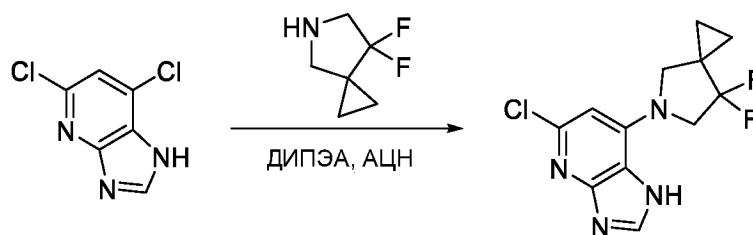
[1145] 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин получали следующим образом. Раствор 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (200 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.), гидрохлорида 3,3-дифтор-4-метилпирролидина (184 мг, 1,17 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (0,44 мл, 2,55 ммоль, 2,4 экв) в АЦН (4,0 мл) нагревали до 85°C и перемешивали в течение ночи перед разведением водой, фильтрованием полученных твердых веществ, промыванием водой и сушкой с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 273,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,41 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,54–4,42 (м, 2H), 4,42–4,31 (м, 1H), 3,74–3,63 (м, 1H), 2,92–2,73 (м, 1H), 1,13 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -110,05 (д, J = 227,9 Гц), -113,87 (д, J = 227,8 Гц).

Промежуточное соединение 389. 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин



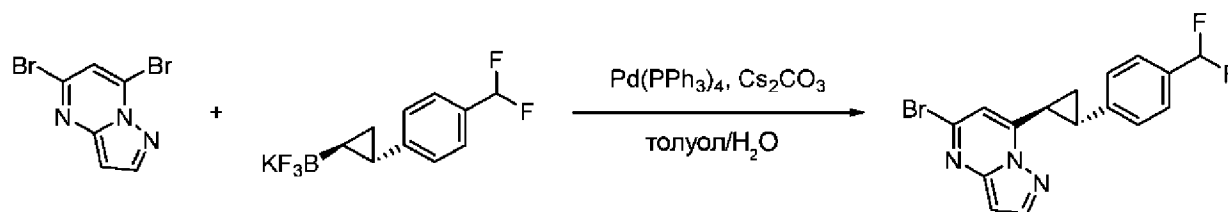
[1146] 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 385, но заменяя 3,5,7-трихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин на 5,7-дихлор-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин и 7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан на 3,3-дифтор-4-метилпирролидина гидрохлорид. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. 30 мин. Реакционную смесь разводили водой и полученные твердые вещества фильтровали. Твердые вещества растворяли в EtOAc и фильтрат концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 291,0 [M+H].

Промежуточное соединение 390. 5-хлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин



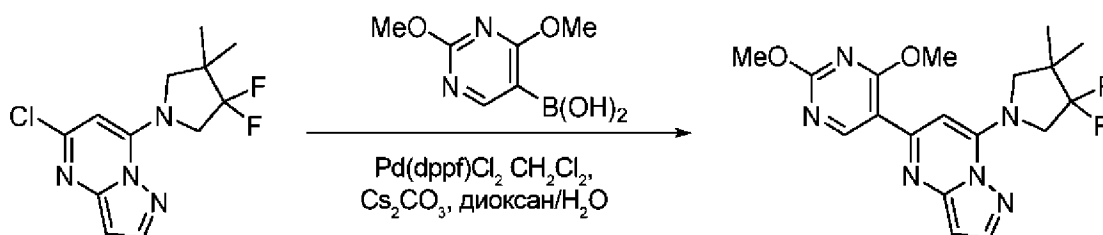
[1147] 5-хлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b] пиридин получали следующим образом. В раствор 5,7-дихлор-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (400 мг, 2,13 ммоль, 1 экв.) и 7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептана (340 мг, 2,55 ммоль, 1,2 экв.) в АЦН (10,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,74 мл, 4,25 ммоль, 2 экв.). Раствор нагревали до 140°C и перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептана (340 мг, 2,55 ммоль, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 3 дней. Раствор разводили водой и полученные твердые вещества фильтровали. Фильтрат повторно фильтровали и два осадка на фильтре объединяли и высушивали с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 285,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,91 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,40 (т, J = 12,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 1,07–1,01 (м, 2H), 0,97–0,92 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -107,25.

Промежуточное соединение 391. 5-бром-7-((1S,2S)-2-(4-(диформетил)фенил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



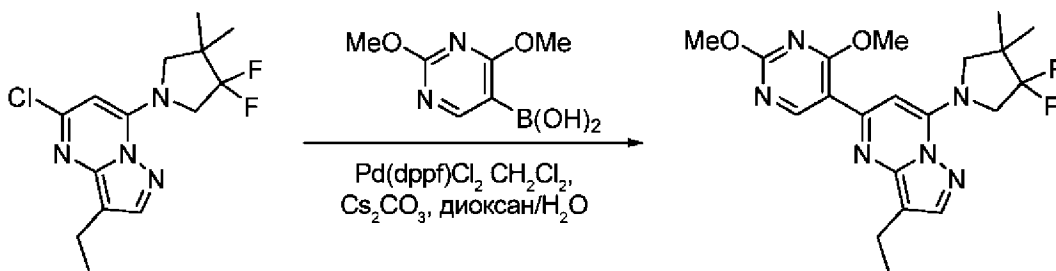
[1148] 5-бром-7-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали калия ((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)трифторборат (99 мг, 0,361 ммоль, 1 экв.), 5,7-дибромпирразоло[1,5-а]пиримидин (110 мг, 0,397 ммоль, 1,1 экв.), палладия тетраakis(трифенилфосфин) (21 мг, 0,018 ммоль, 0,05 экв.) и карбонат цезия (353 мг, 1,08 ммоль, 3 экв.). К ним добавляли толуол (3,0 мл) и воду (0,60 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. и 15 мин. перед отключением нагрева и оставляли раствор перемешиваться. Раствор снова нагревали до 90°C и перемешивали в течение 4 ч. и 15 мин., после чего снова отключали нагрев и оставляли для перемешивания в течение ночи. Реакционную смесь разводили с помощью EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат разводили водой и водный слой экстрагировали EtOAc (2х). Органические фракции объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом перед очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (0–30% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 363,9 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,11 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,81–6,42 (м, 3H), 3,17–3,06 (м, 1H), 2,73–2,60 (м, 1H), 1,92–1,74 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -110,88.

Промежуточное соединение 392. 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



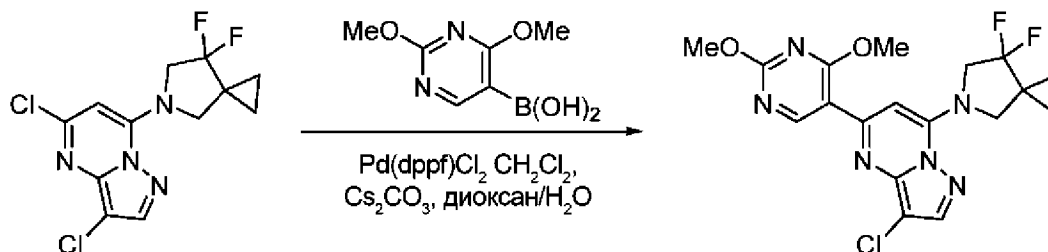
[1149] 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (150 мг, 0,523 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (130 мг, 0,707 ммоль, 1,35 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (43 мг, 0,052 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат цезия (511 мг, 1,57 ммоль, 3 экв.). Туда добавляли 1,4-диоксан (2,0 мл) и воду (0,40 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 391,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,50–6,46 (м, 2H), 4,55 (т, J = 13,8 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,95 (с, 2H), 1,22 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -115,16.

Промежуточное соединение 393. 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-этилпиразоло[1,5-а]пиримидин



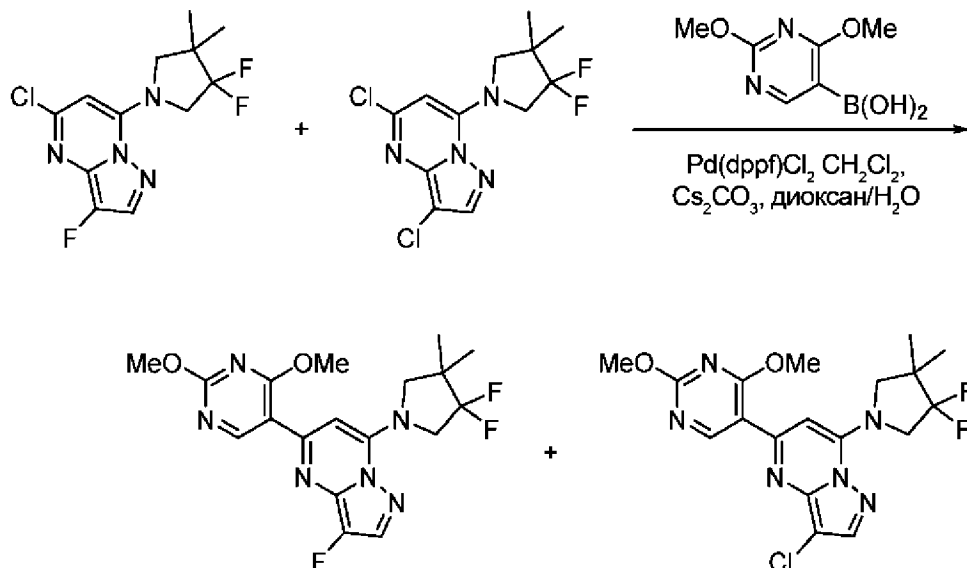
[1150] 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-этилпиразоло[1,5-а]пиримидин получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-этилпиразоло[1,5-а]пиримидин (150 мг, 0,477 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (139 мг, 0,756 ммоль, 1,59 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (39 мг, 0,048 ммоль, 0,1 экв) и карбонат цезия (311 мг, 0,953 ммоль, 2 экв). Туда добавляли 1,4-диоксан (2,0 мл) и воду (0,40 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 419,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,99 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,62–4,45 (м, 2H), 4,16–4,04 (м, 6H), 3,84 (с, 2H), 2,88–2,75 (м, 2H), 1,37–1,25 (м, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -116,32.

Промежуточное соединение 394. 3-хлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



[1151] 3-хлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (140 мг, 0,762 ммоль, 1,3 экв.), 3,5-дихлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (187 мг, 0,586 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (48 мг, 0,059 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат цезия (572 мг, 1,76 ммоль, 3 экв.). Туда добавляли 1,4-диоксан (2,0 мл) и воду (0,40 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 423,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,63 (т, J = 12,4 Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 1,10–0,98 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -107,57.

Промежуточные соединения 395 и 396. 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин и 3-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин

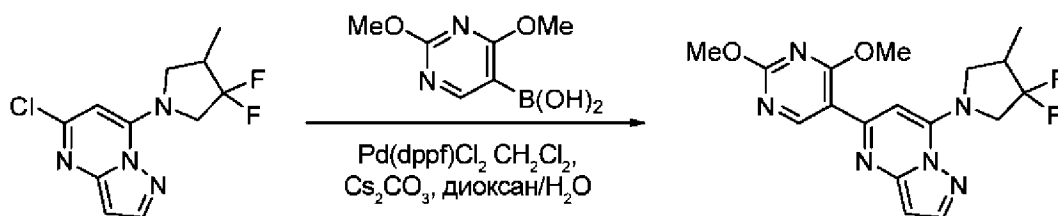


- 5 [1152] 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин и 3-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 394, но заменяя 3,5-дихлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин на смесь 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидина и 3,5-дихлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина.

Промежуточное соединение 395. 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин ЭР/МС m/z : 409,1 [M+H].

Промежуточное соединение 396. 3-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин ЭР/МС m/z : 425,0 [M+H].

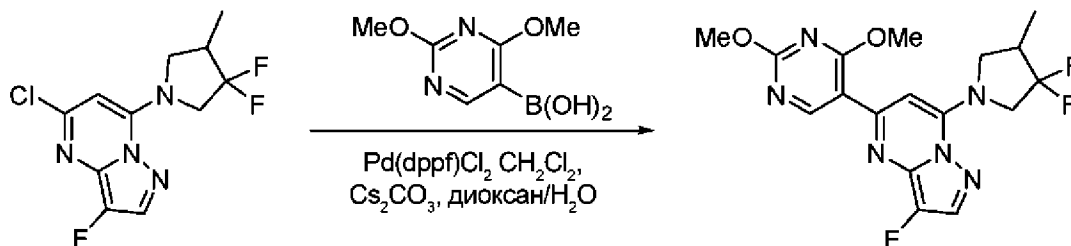
- 15 Промежуточное соединение 397. 7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



- [1153] 7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (219 мг, 1,19 ммоль, 1,35 экв.), 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (240 мг, 0,880 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (72 мг, 0,088 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат цезия (860 мг, 2,64 ммоль, 3 экв.). Туда добавляли 1,4-диоксан (4,0 мл) и воду (0,80 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 6 ч. 30 мин. После

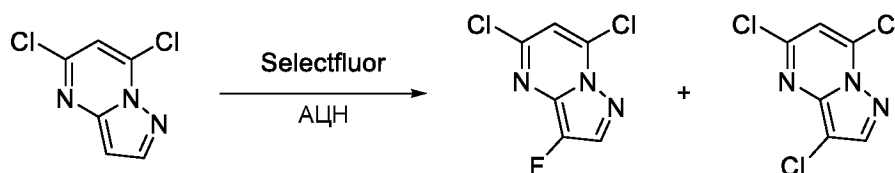
охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 377,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,48 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,59–4,44 (м, 2H), 4,37–4,29 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,71–3,63 (м, 1H), 2,95–2,77 (м, 1H), 1,16 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -109,34 (д, J = 227,4 Гц), -113,60 (д, J = 227,4 Гц).

Промежуточное соединение 398. 7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин



[1154] 7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 397, но заменяя 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин на 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин. ЭР/МС m/z: 395,1 [M+H].

Промежуточные соединения 399 и 400 5,7-дихлор-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин и 3,5,7-трихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин

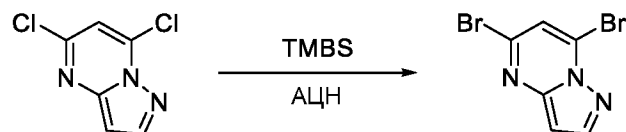


[1155] 5,7-дихлор-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин и 3,5,7-трихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин получали следующим образом. В раствор 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (500 мг, 2,66 ммоль, 1 экв.) в АЦН (12,0 мл) добавляли Selectfluor™ (942 мг, 2,66 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. и 45 мин. Добавляли дополнительное количество Selectfluor™ (300 мг, 0,847 ммоль) и раствор перемешивали при 70°C в течение 3 дней. Снова добавляли дополнительное количество Selectfluor™ (300 мг, 0,847 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь осторожно гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия до прекращения образования газа. Раствор разводили водой и экстрагировали EtOAc (3х). Органические фракции объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–80% ДХМ в гексанах) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси. 3,5,7-трихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин переносили через протекающие реакции как побочный продукт.

Промежуточное соединение 399 5,7-дихлор-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин ЭР/МС m/z: 206,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -180,70.

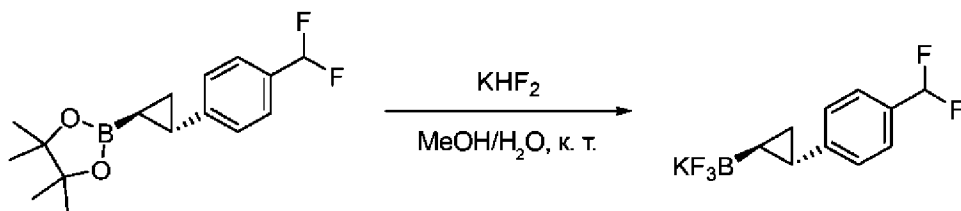
Промежуточное соединение 400 3,5,7-трихлорпирразоло[1,5-а]пиримидин ЭР/МС m/z: 221,9 [M+H].

Промежуточное соединение 401 5,7-дибромпирразоло[1,5-а]пиримидин



[1156] 5,7-дибромпирразоло[1,5-а]пиримидин получали следующим образом. Раствор 5,7-дихлорпирразоло[1,5-а]пиримидина (200 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.) и бромтриметилсилана (0,70 мл, 5,32 ммоль, 5 экв.) в АЦН (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. 40 мин. Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем его нагревали до 120°C и перемешивали еще 1 ч. Реакционную смесь загружали на целит и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 275,8 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,21 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,79 (д, J = 2,3 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 402. Калия ((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)трифторборат



[1157] Калия ((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)трифторборат получали следующим образом. В раствор 2-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (169 мг, 0,575 ммоль, 1 экв.) в смеси 5:1 MeOH/H₂O (3,0 мл) добавляли бифторид калия (314 мг, 4,02 ммоль, 7 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. перед концентрированием под вакуумом. Смесь разводили АЦН и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и полученные твердые вещества промывали Et₂O, фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 7,34 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,12 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,69 (т, J = 56,6 Гц, 1H), 1,64–1,57 (м, 1H), 0,83–0,74 (м, 1H), 0,59–0,50 (м, 1H), -0,05–0,16 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -109,92, -143,89–-145,90 (м).

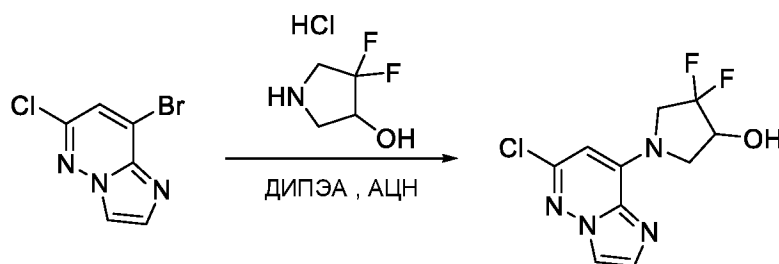
Промежуточное соединение 403. 4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорид



[1158] 4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорид получали следующим образом. В раствор трет-бутил-3,3-дифтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата в ДХМ (5,0 мл) добавляли 4,0 М HCl в диоксане (5,0 мл, 20,2 ммоль, 9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. По завершении раствор концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР

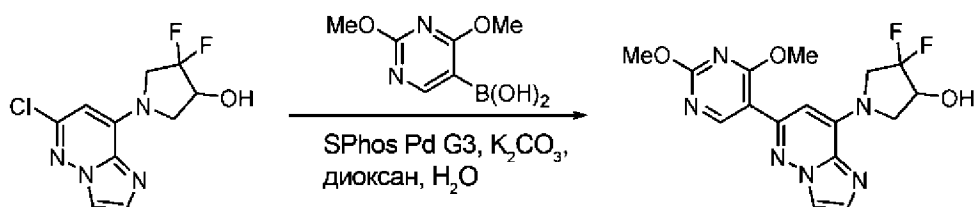
(400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,04 (с, 2H), 6,60 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,36–4,27 (м, 1H), 3,72–3,51 (м, 2H), 3,50–3,42 (м, 1H), 3,26–3,19 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -106,59 (д, J = 237,6 Гц), -121,44 (д, J = 237,6 Гц).

Промежуточное соединение 404. 1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол



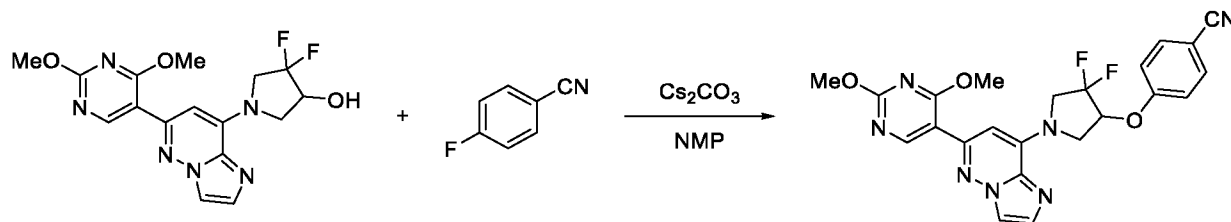
- 5 [1159] 1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол получали следующим образом. Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (523 мг, 2,25 ммоль, 1 экв.), 4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорида (359 мг, 2,25 ммоль, 1 экв.) и ДИПЭА (0,94 мл, 5,40 ммоль, 2,4 экв.) в АЦН (10,0 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. и 30 мин. Тепло выключали и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 3 дней. Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. 30 мин. перед охлаждением до комнатной температуры, разводили водой и экстрагировали водный слой с помощью EtOAc (2х). Органические фракции объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 275,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09–8,06 (м, 1H), 7,60–7,58 (м, 1H), 6,27 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,55–3,90 (м, 5H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -108,31–-111,78 (м), -122,76 (д, J = 233,4 Гц).

Промежуточное соединение 405. 1-(6-(2,4-диметоксиимидино-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол



- 10 [1160] 1-(6-(2,4-диметоксиимидино-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол (650 мг, 2,37 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксиимидино-5-ил)бороновую кислоту (653 мг, 3,55 ммоль, 1,5 экв.), SPhos Pd G3 (277 мг, 0,355 ммоль, 0,15 экв.) и карбонат калия (654 мг, 4,73 ммоль, 2 экв.). Туда добавляли 1,4-диоксан (10,0 мл) и воду (1,0 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры раствор разводили водой и экстрагировали EtOAc (3х). Органические фракции объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах, затем 0-30% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 379,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,12 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,28–6,23 (м, 2H), 4,53–4,06 (м, 5H), 4,00–3,96 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -109,26–-110,86 (м), -122,68 (д, J = 232,8 Гц).

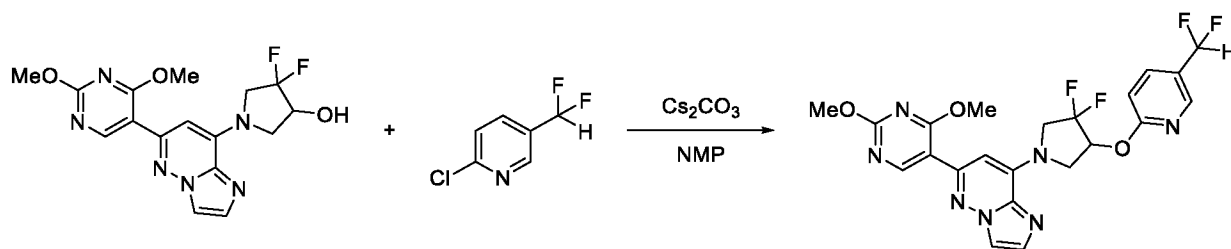
Промежуточное соединение 406. 4-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)бензонитрил



[1161] 4-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-

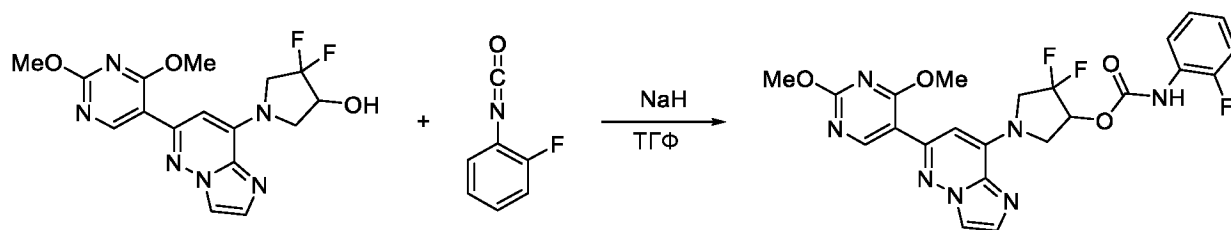
- 5 дифторпирролидин-3-ил)окси)бензонитрил получали следующим образом. Раствор 1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (50 мг, 0,132 ммоль, 1 экв.), 4-фторбензонитрила (32 мг, 0,264 ммоль, 2 экв.) и карбоната цезия (129 мг, 0,396 ммоль, 3 экв.) в NMP (1,0 мл) нагревали до 85°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили раствором насыщенного бикарбоната натрия и воды. Водный слой экстрагировали EtOAc.
- 10 Органические фракции объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом перед очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 480,1 [M+H].

Промежуточное соединение 407. 8-(4-((5-(диформетил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



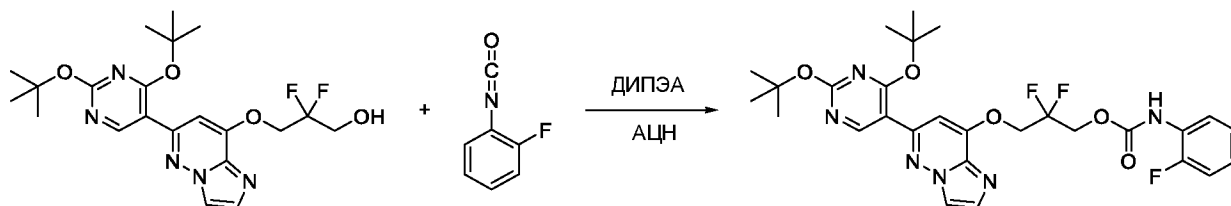
- 15 [1162] 8-(4-((5-(диформетил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. : Раствор 1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (30 мг, 0,079 ммоль, 1 экв.), 2-хлор-5-(диформетил)пиридина (26 мг, 0,159 ммоль, 2 экв.) и карбоната цезия (78 мг, 0,238 ммоль, 3 экв.) в NMP (1,0 мл) нагревали до 85°C и перемешивали в течение 45 мин. Температуру
- 20 увеличивали до 110°C, и раствор оставляли перемешиваться в течение 3 дней. Реакционную смесь разводили насыщенным раствором бикарбоната натрия и воды. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органические фракции объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом перед очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке
- 25 соединения. ЭР/МС m/z: 506,1 [M+H].

Промежуточное соединение 408. 1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2-фторфенил)карбамат



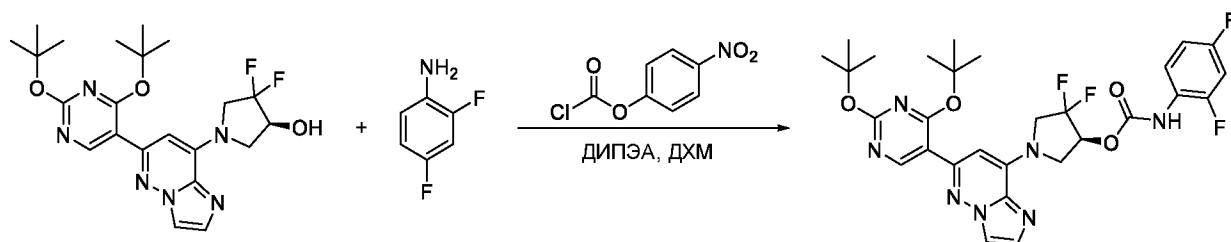
[1163] 1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил(2-фторфенил)карбамат получали следующим образом. : В раствор 1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (60 мг, 0,159 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2,0 мл) на ледяной бане постепенно добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (19 мг, 0,476 ммоль, 3 экв.). Затем добавляли 1-фтор-2-изоцианатбензол (0,04 мл, 0,317 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и водный слой экстрагировали EtOAc (2х). Органические фракции объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом перед очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС *m/z*: 516,1 [M+H].

Промежуточное соединение 409. 3-((6-(2,4-ди-*tert*-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил-(2-фторфенил)карбамат



[1164] 3-((6-(2,4-ди-*tert*-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил-(2-фторфенил)карбамат получали следующим образом. В раствор 3-((6-(2,4-ди-*tert*-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ола (66 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,25 мл, 1,5 ммоль, 10 экв.), затем 1-фтор-2-изоцианатобензол (0,16 мл, 1,5 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. и 50 мин. Температуру повышали до 70°C и раствор перемешивали в течение ночи. Раствор разводили водой и экстрагировали EtOAc (2х). Органические фракции объединяли, сушили над NaSO₄, фильтровали и концентрировали перед очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС *m/z*: 589,1 [M+H].

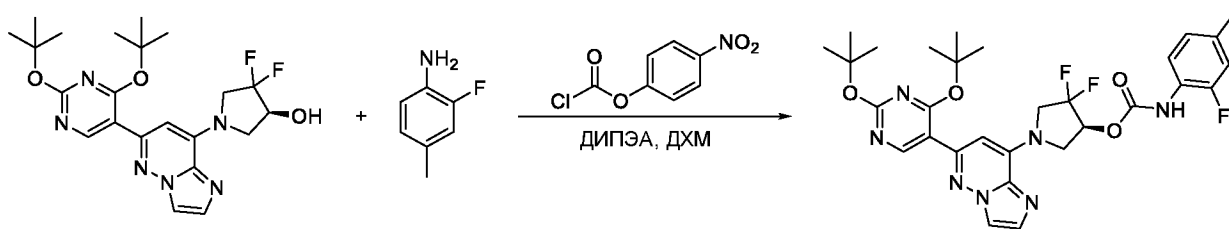
Промежуточное соединение 410. (S)-1-(6-(2,4-ди-*tert*-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,4-дифторфенил)карбамат



[1165] (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-

дифторпирролидин-3-ил(2,4-дифторфенил)карбамат получали следующим образом. В раствор (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (42 мг, 0,091 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,75 мл) добавляли ДИПЭА (0,08 мл, 0,454 ммоль, 5 экв.). Затем добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (52 мг, 0,258 ммоль, 2,84 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин. Затем добавляли 2,4-дифторанилин (0,02 мл, 0,182 ммоль, 2 экв.) и оставляли раствор перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и воды и экстрагировали с помощью ДХМ. Органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали перед очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z : 506,0 [M+H].

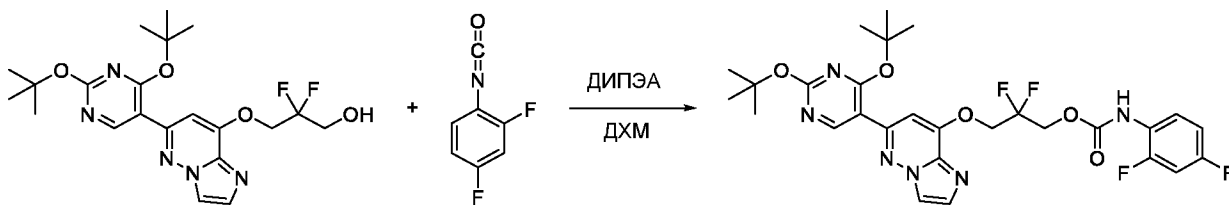
Промежуточное соединение 411. (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2-фтор-4-метилфенил)карбамат



[1166] (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-

дифторпирролидин-3-ил-(2-фтор-4-метилфенил)карбамат получали следующим образом. В раствор (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (46 мг, 0,100 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,83 мл) добавляли ДИПЭА (0,17 мл, 0,995 ммоль, 10 экв.). Затем добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (46 мг, 0,228 ммоль, 2,29 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем добавляли 2-фтор-4-метиланилин (0,02 мл, 0,199 ммоль, 2 экв.) и оставляли раствор перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и воды и экстрагировали с помощью ДХМ (2х). Органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали перед очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z : 502,0 [M+H].

Промежуточное соединение 412. 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил(2,4-дифторфенил)карбамат

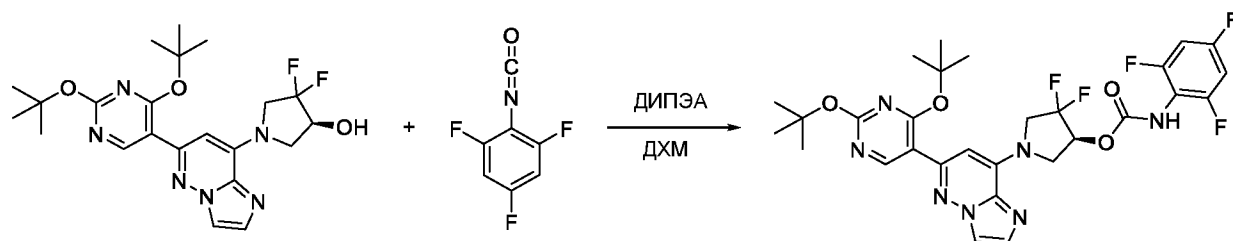


[1167] 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-

дифторпропил-(2,4-дифторфенил)карбамат получали следующим образом. В раствор 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ола (66 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,25 мл, 1,5 ммоль, 10 экв.), затем 2,4-дифтор-1-изоцианатобензол (0,17 мл, 1,5 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в

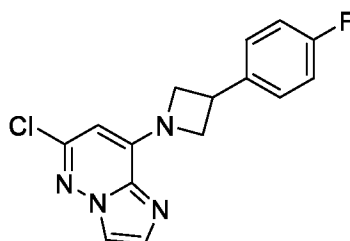
течение 3 ч. 20 мин. Раствор разводили водой и экстрагировали EtOAc (2х). Органические фракции объединяли, сушили над NaSO₄, фильтровали и концентрировали перед очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 607,1 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 413. (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,4,6-трифторфенил)карбамат**



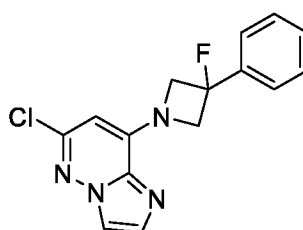
[1168] (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,4,6-трифторфенил)карбамат получали следующим образом. В раствор (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (32 мг, 0,069 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,12 мл, 0,69 ммоль, 10 экв.), затем 1,3,5-трифтор-2-изоцианатобензол (0,05 мл, 0,35 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 4 ч. Раствор разводили водой и экстрагировали EtOAc (2х). Органические фракции объединяли, сушили над NaSO₄, фильтровали и концентрировали перед очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 524,0 [M+H].

Промежуточное соединение 414. 6-хлор-8-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



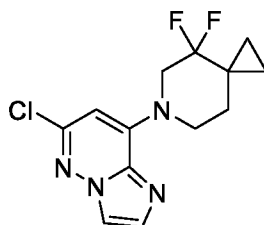
[1169] 6-хлор-8-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 10, но заменяя пирролидин на 3-(4-фторфенил)азетидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 303,1 [M+H].

Промежуточное соединение 415. 6-хлор-8-(3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



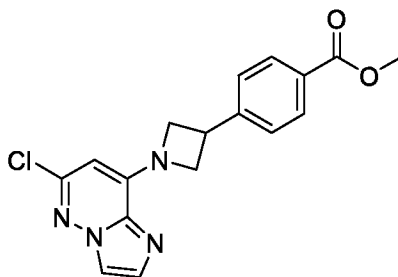
[1170] 6-хлор-8-(3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 10, но заменяя пирролидин на 3-фтор-3-фенилазетидина гидрохлорид. ЭР/МС *m/z*: 303,0 [M+H].

Промежуточное соединение 416. 6-хлор-8-(4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



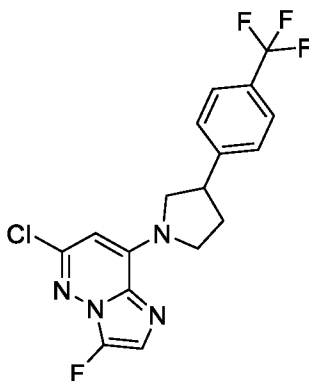
[1171] 6-хлор-8-(4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 10, но заменяя пирролидин на 4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октана гидрохлорид. ЭР/МС *m/z*: 299,0 [M+H].

Промежуточное соединение 417. Метил-4-(1-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат



[1172] Метил-4-(1-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения 10, но заменяя пирролидин на метил-4-(азетидин-3-ил)бензоата гидрохлорид. ЭР/МС *m/z*: 343,1 [M+H].

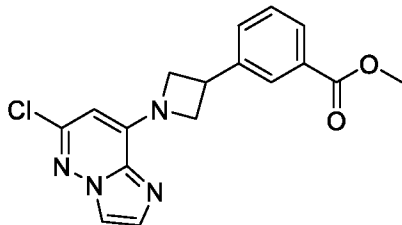
Промежуточное соединение 418. 6-хлор-3-фтор-8-(3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



[1173] 6-хлор-3-фтор-8-(3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 10, но заменяя 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин на

8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин, и пирролидин на 3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин.
ЭР/МС m/z: 385,1 [M+H].

Промежуточное соединение 419. Метил-3-(1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат

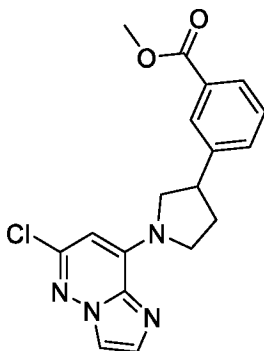


5

[1174] Метил-3-(1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения 10, но заменяя пирролидин на метил-3-(азетидин-3-ил)бензоата гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 343,1 [M+H].

Промежуточное соединение 420. Метил-3-(1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат

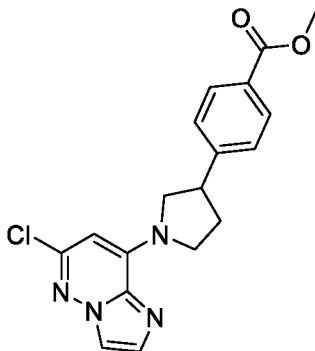
10



[1175] Метил-3-(1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения 10, но заменяя пирролидин на метил-3-(пирролидин-3-ил)бензоата гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 357,1 [M+H].

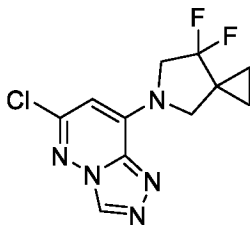
Промежуточное соединение 421. Метил-4-(1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат

15



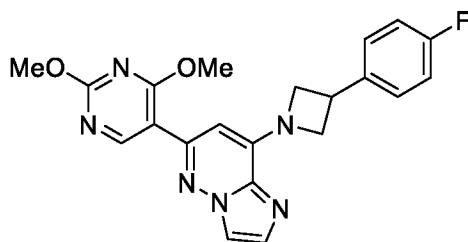
[1176] Метил-4-(1-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения 10, но заменяя пирролидин на метил-4-(пирролидин-3-ил)бензоата гидрохлорид. ЭР/МС *m/z*: 357,1 [M+H].

Промежуточное соединение 422. 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин



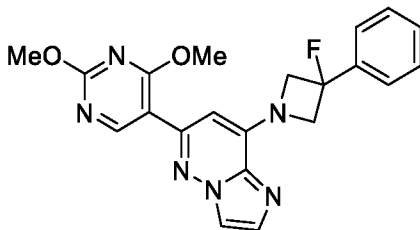
[1177] 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 10, но заменяя 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин, и пирролидин на 7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептана гидрохлорид. ЭР/МС *m/z*: 286,0 [M+H].

Промежуточное соединение 423. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



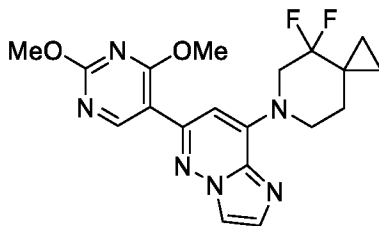
[1178] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 407,2 [M+H].

Промежуточное соединение 424. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



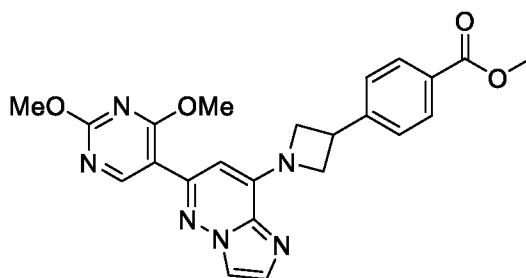
[1179] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 407,1 [M+H].

Промежуточное соединение 425. 8-(4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



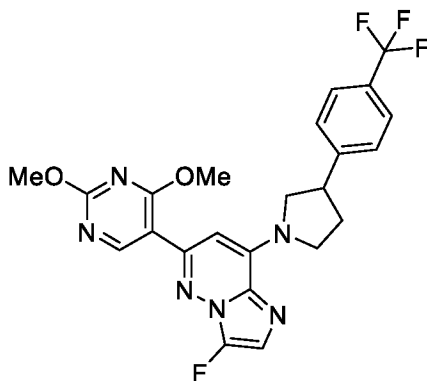
[1180] 8-(4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-
5 b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 8-
циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(4,4-дифтор-
6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 403,1 [M+H].

Промежуточное соединение 426. Метил-4-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат



[1181] Метил-4-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-
ил)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 8-циклопропил-
6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на метил-4-(1-(6-хлоримидазо[1,2-
b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат. ЭР/МС m/z: 447,2 [M+H].

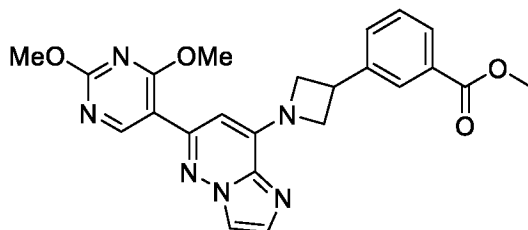
Промежуточное соединение 427. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-(3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1182] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-(3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-
ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 8-

циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-(3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 489,2 [M+H].

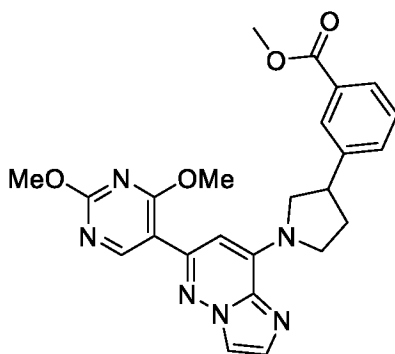
Промежуточное соединение 428. Метил-3-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат



5

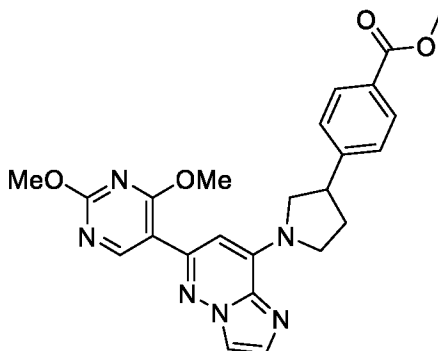
[1183] Метил-3-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на метил-3-(1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат. ЭР/МС m/z: 447,2 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 429. Метил-3-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат**



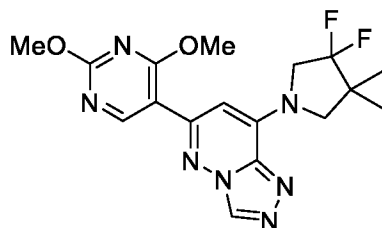
15 **[1184]** Метил-3-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на метил-3-(1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат. ЭР/МС m/z: 461,2 [M+H].

Промежуточное соединение 430. Метил-4-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат



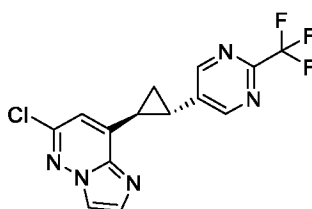
[1185] Метил-4-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на метил-4-(1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат. ЭР/МС m/z: 461,2 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 431. 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин**



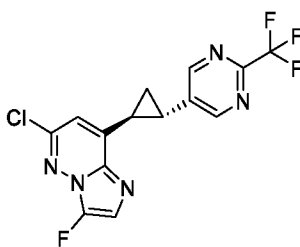
10 [1186] 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 390,2 [M+H].

Промежуточное соединение 432. 6-хлор-8-((1R,2R)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (один энантиомер - назначен произвольно)



15 [1187] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)пиримидин. ЭР/МС m/z: 340,1 [M+H].

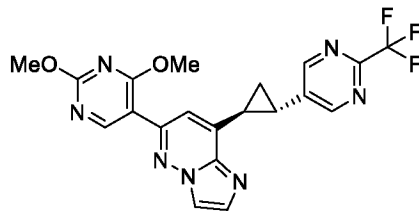
20 **Промежуточное соединение 433. 6-хлор-3-фтор-8-((1R,2R)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин**



[1188] 6-хлор-3-фтор-8-((1R,2R)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

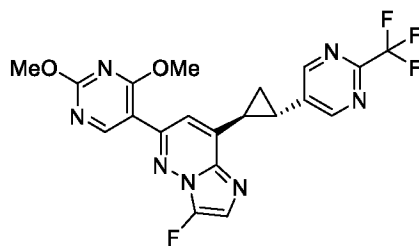
диоксaborолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)пиримидин и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 358,0 [M+H].

Промежуточное соединение 434. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1R,2R)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



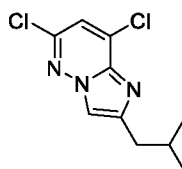
[1189] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 444,2 [M+H].

Промежуточное соединение 435. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1R,2R)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



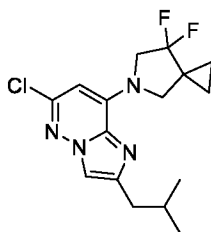
[1190] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-((1R,2R)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 462,1 [M+H].

Промежуточное соединение 436. 8-бром-6-хлор-2-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин



[1191] В раствор 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (400 мг, 1,9 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (3,8 мл) добавляли 1-хлор-4-метилпентан-2-он (310 мг, 2,3 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и развели EtOAc/водой. Полученную смесь дважды экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и конц. под вакуумом. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны). ЭР/МС m/z: 244,10 [M+H].

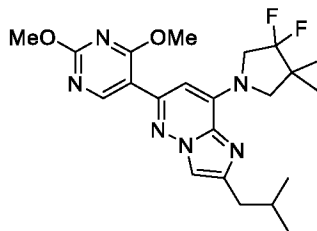
Промежуточное соединение 437. 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-2-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин



[1192] 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-2-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин

- 5 получали способом, описанным для промежуточного соединения 59, но заменяя 3,3-диметилпирролидина гидрохлорид на 7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-2-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 341,12 [M+H].

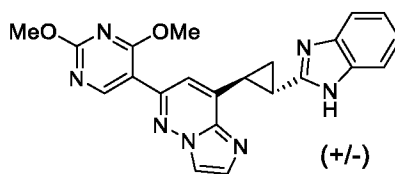
Промежуточное соединение 438. 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин



[1193] 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-

изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-2-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 445,20 [M+H].

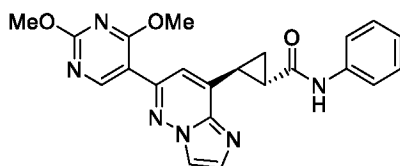
Промежуточное соединение 439. 8-((1S,2S)-2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



[1194] 8-((1S,2S)-2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-

ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 414,20 [M+H].

Промежуточное соединение 440. (1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-N-фенилциклопропан-1-карбоксамид

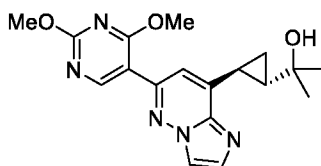


[1195] (1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-N-

- 5 фенилциклопропан-1-карбоксамид получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на (1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-N-фенилциклопропан-1-карбоксамид. ЭР/МС m/z: 417,20 [M+H].

Промежуточное соединение 441. 2-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)пропан-2-ол

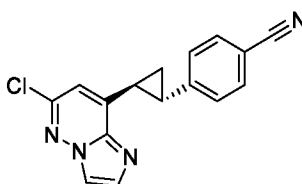
10



[1196] 2-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

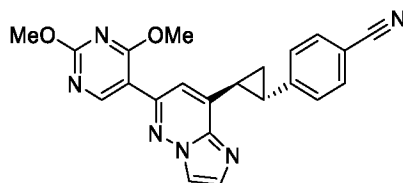
- ил)циклопропил)пропан-2-ол получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)пропан-2-ол. ЭР/МС m/z: 356,17 [M+H].

Промежуточное соединение 442. 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил



- 20 [1197] 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 81, но заменяя 2-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 295,10 [M+1].

Промежуточное соединение 443. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил



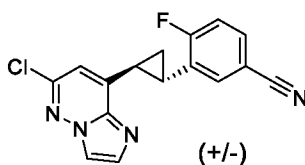
[1198] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

5 ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 399,19 [M+H].

[1199]

Промежуточное соединение 444. 3-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-фторбензонитрил

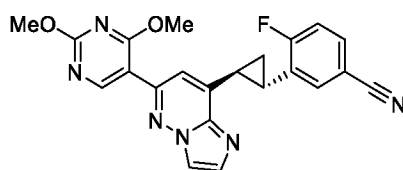
10



[1200] 3-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-фторбензонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 81, но заменяя 2-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 4-фтор-3-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 313,10 [M+1].

15

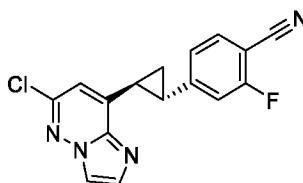
Промежуточное соединение 445. 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-фторбензонитрил



[1201] 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-фторбензонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-фторбензонитрил. ЭР/МС m/z: 417,16 [M+H].

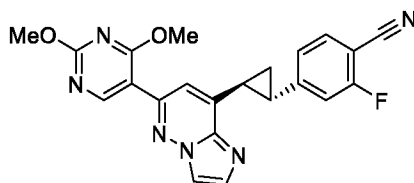
20

Промежуточное соединение 446. 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил



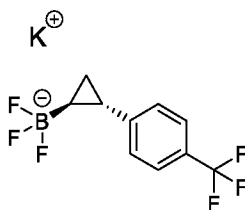
[1202] 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 81, но заменяя 2-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 2-фтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 313,07 [M+1].

Промежуточное соединение 447. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил



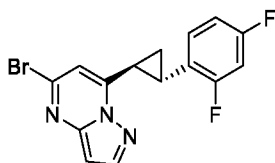
[1203] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил. ЭР/МС m/z: 417,19 [M+H].

Промежуточное соединение 448. Калия трифтор((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)борат



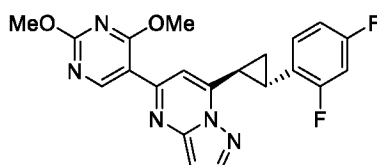
[1204] 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан (600 мг, 1,92 ммоль) и KHF₂ (1,05 г, 13,5 ммоль) взвешивали в сосуде и добавляли MeOH (10 мл) и воду (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем удаляли растворитель под вакуумом. Полученный остаток поглощали в MeCN и фильтровали для удаления твердых веществ, промывали MeCN. Фильтрат концентрировали под вакуумом, затем твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением калия трифтор((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)бората. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 7,45 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 1,74–1,62 (м, 1H), 0,88 (тд, J = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 0,52 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 0,07–0,06 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетон-d₆) δ -62,88, -146,65 (д, J = 87,8 Гц).

Промежуточное соединение 449. 5-бром-7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



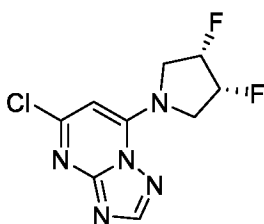
[1205] В реакционный сосуд, содержащий 5,7-дибромпирразоло[1,5-а]пиримидин (256 мг, 0,92 ммоль, 1,2 экв.), ((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)трифтор-йод-боран, соль калия (200 мг, 0,77 ммоль, 1 экв.), Pd(PPh₃)₄ (44 мг, 0,039 ммоль, 5 мол.%) и Cs₂CO₃ (752 мг, 2,3 ммоль, 3 экв.) добавляли только что дегазированную смесь толуола/воды (4,2 мл, 5:1) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разводили EtOAc/водой. Полученную смесь дважды экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и конц. под вакуумом. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью FCC (0–30% EtOAc/гексаны). ЭР/МС m/z: 350,00 [M+H].

Промежуточное соединение 450. 7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



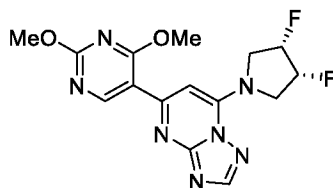
[1206] 7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-бром-7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин. ЭР/МС m/z: 410,20 [M+H].

Промежуточное соединение 451. 5-хлор-7-((3R,4S)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин



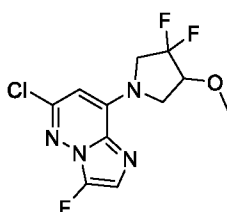
[1207] 5-хлор-7-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 65, но заменяя 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин на 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин и 3,3-диметилпирролидин на (3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-HCl. ЭР/МС m/z: 260,10 [M+H].

Промежуточное соединение 452. 7-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин



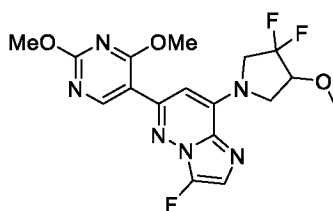
[1208] 7-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 5-хлор-7-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин. ЭР/МС m/z: 364,10 [M+H].

Промежуточное соединение 453. 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4-метоксипирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин



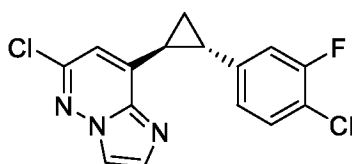
[1209] 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4-метоксипирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 59, но заменяя 3,3-диметилпирролидина гидрохлорид на 3,3-дифтор-4-метоксипирролидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 307,00 [M+H].

Промежуточное соединение 454. 8-(3,3-дифтор-4-метоксипирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин



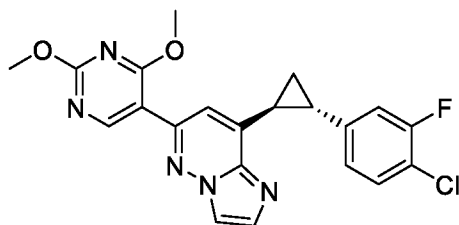
[1210] 8-(3,3-дифтор-4-метоксипирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4-метоксипирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 411,15 [M+H].

Промежуточное соединение 455. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин.



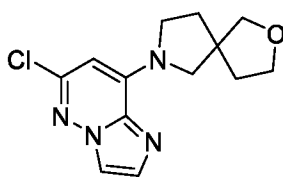
[1211] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 1, но заменяя циклопропилбороновую кислоту на рацемический 2-((1S,2S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 322,02 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 456. 8-((1S,2S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин.**



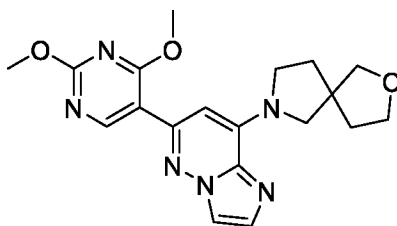
[1212] 8-((1S,2S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 426,10 [M+H].

Промежуточное соединение 457. 7-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан.



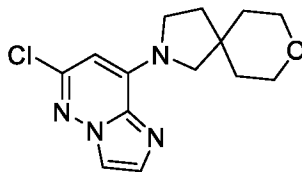
[1213] 7-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан получали способом, описанным для промежуточного соединения 10, но заменяя пирролидин на 2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан. ЭР/МС m/z: 279,16 [M+H].

Промежуточное соединение 458. 7-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан.



[1214] 7-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан. ЭР/МС m/z: 383,20 [M+H].

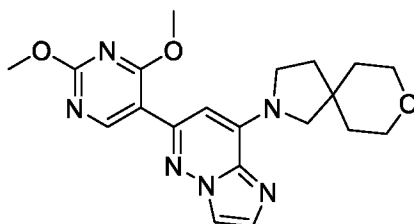
Промежуточное соединение 459. 2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-8-окса-2-азаспиро[4.5]декан.



[1215] 2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-8-окса-2-азаспиро[4.5]декан получали способом, описанным для промежуточного соединения 10, но заменяя пирролидин на 8-окса-2-азаспиро[4.5]декан.

5 ЭР/МС *m/z*: 293,19 [M+H].

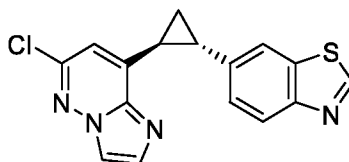
Промежуточное соединение 460. 2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-8-окса-2-азаспиро[4.5]декан.



[1216] 2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-8-окса-2-азаспиро[4.5]декан

10 получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-8-окса-2-азаспиро[4.5]декан. ЭР/МС *m/z*: 397,20 [M+H].

Промежуточное соединение 461. 6-((1*S*,2*S*)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[*d*]тиазол.

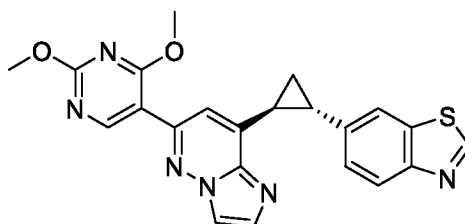


15

[1217] 6-((1*S*,2*S*)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[*d*]тиазол в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 1, но заменяя

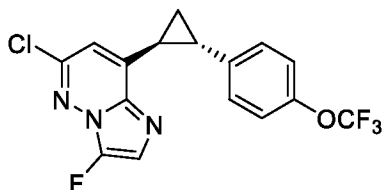
циклопропилбороновую кислоту на рацемический 6-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензо[*d*]тиазол. ЭР/МС *m/z*: 327,01 [M+H].

20 **Промежуточное соединение 462. 6-((1*S*,2*S*)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[*d*]тиазол.**



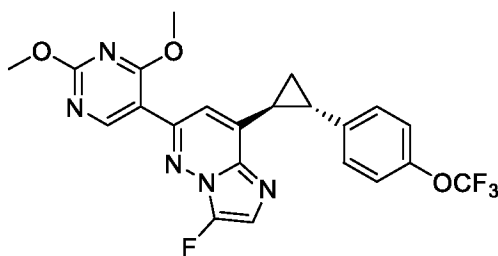
[1218] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол. ЭР/МС m/z: 431,10 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 463. 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.**



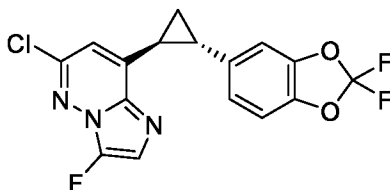
[1219] 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 1, но заменяя 8-бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин и циклопропилбороновую кислоту на рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 372,10 [M+H].

15 **Промежуточное соединение 464. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.**



[1220] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 476,17 [M+H].

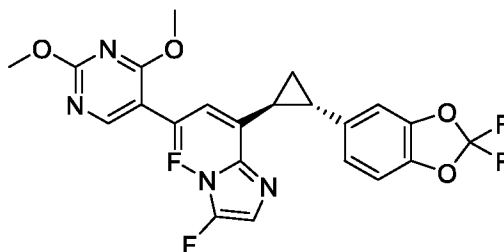
Промежуточное соединение 465. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин.



25 [1221] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 1, но

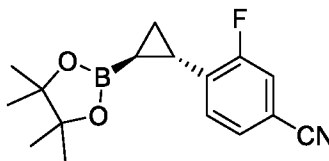
заменяя 8-бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин и циклопропилбороновую кислоту на рацемический 2-((1*S*,2*S*)-2-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 368,09 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 466. 8-((1*S*,2*S*)-2-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-*b*][1,2]фторазин-3-ил)имидазо[1,2-*b*][1,2]фторазин.**



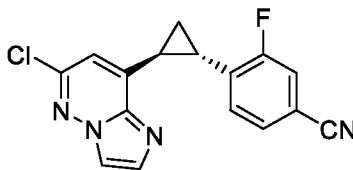
10 [1222] 8-((1*S*,2*S*)-2-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-*b*][1,2]флуоразин в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на рацемический 6-хлор-8-((1*S*,2*S*)-2-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 472,18 [M+H].

Промежуточное соединение 467. 3-фтор-4-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил.



15 [1223] 3-фтор-4-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 72, но заменяя 5-бром-2-хлорбензонитрил на 4-бром-3-фторбензонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,77 (дд, *J* = 10,3, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, *J* = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,22 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 2,18 (дт, *J* = 8,1, 5,5 Гц, 1H), 1,25–1,21 (м, 1H), 1,20 (д, *J* = 2,3 Гц, 12H), 1,16–1,10 (м, 1H), 0,35 (дд, *J* = 9,9, 7,0, 5,6 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -119,15 (дд, *J* = 10,3, 7,7 Гц).

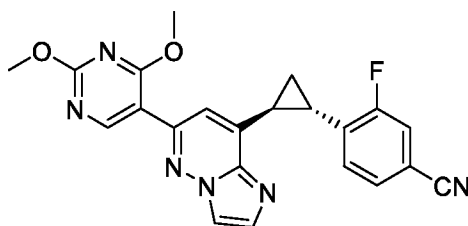
Промежуточное соединение 468. 4-((1*S*,2*S*)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил.



25 [1224] 4-((1*S*,2*S*)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 1, но заменяя циклопропилбороновую кислоту на 3-

фтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 313,08 [M+H].

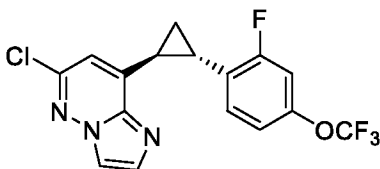
Промежуточное соединение 469. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил.



5

[1225] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил. ЭР/МС m/z: 417,14 [M+H].

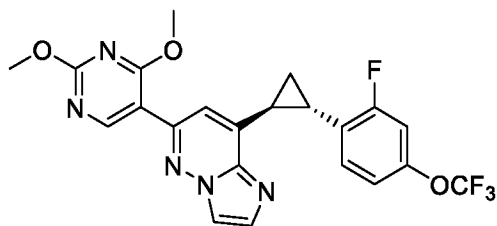
10 **Промежуточное соединение 470. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.**



15 [1226] В рацемический 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (150 мг, 0,43 ммоль) в 1,4-диоксане (1,7 мл) добавляли 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин (100 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.), cataCXium A Pd G3 (31 мг, 0,04 ммоль, 10 моль%), калия трехосновный фосфат (228 мг, 1,1 ммоль, 2,5 экв.) и воду (0,36 мл). Смесь продували аргоном, герметизировали и нагревали до 120°C. Через 16 ч. смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через целит, промывали EtOAc и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) обеспечивала получение 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазина в виде рацемата. ЭР/МС m/z: 372,08 [M+H].

20

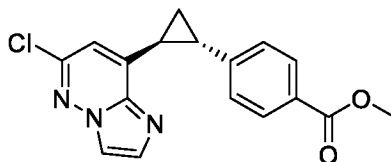
Промежуточное соединение 471. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



25 [1227] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-

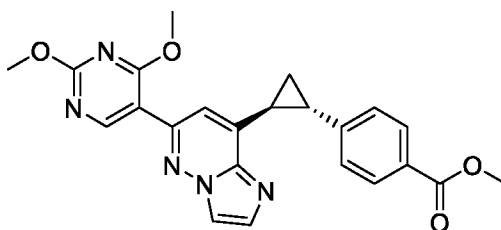
b]пиридазин на рацемический 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 476,18 [M+H].

Промежуточное соединение 472. Метил-4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат.



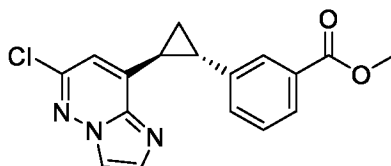
[1228] Метил-4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на рацемический метил-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензоат. ЭР/МС m/z: 328,10 [M+H].

Промежуточное соединение 473. Метил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат.



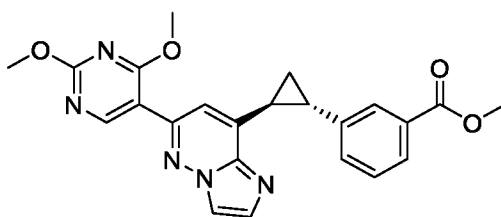
[1229] Метил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический метил-4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат. ЭР/МС m/z: 432,17 [M+H].

Промежуточное соединение 474. Метил-3-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат.



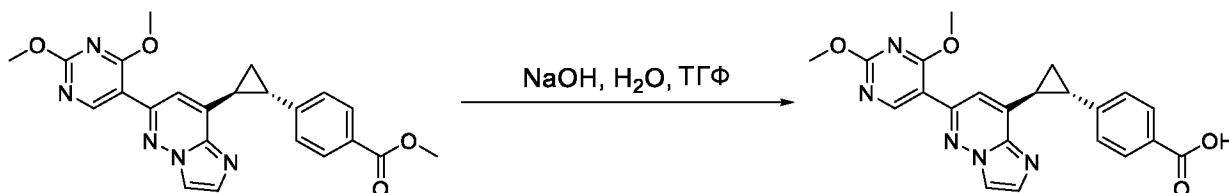
[1230] Метил-3-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на рацемический метил-3-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензоат. ЭР/МС m/z: 328,10 [M+H].

Промежуточное соединение 475. Метил-3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат.



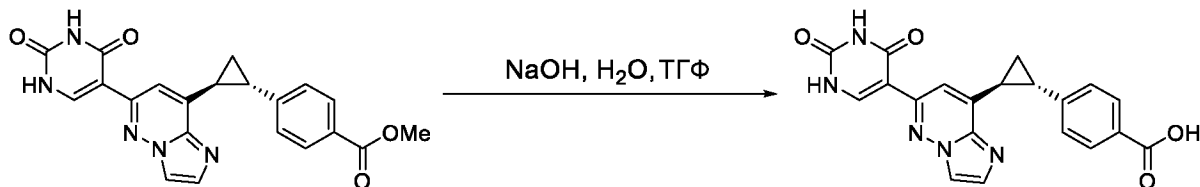
[1231] Метил-3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический метил-3-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат. ЭР/МС m/z: 432,20 [M+H].

Промежуточное соединение 476. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойная кислота.



[1232] К метил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоату (1,0 г, 2,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (6 мл, 12 ммоль, 5 экв.) и смесь нагревали до 60°C. Через 7,5 ч. смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подкисляли с помощью 4 М HCl в диоксане (6 мл). Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении и суспензию охлаждали до 0°C в течение ночи. Твердые вещества фильтровали, промывали водой и сушили в атмосфере азота с получением рацемической 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойной кислоты. ЭР/МС m/z: 418,20 [M+H].

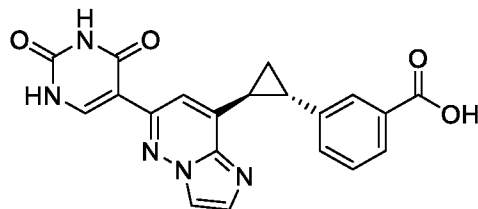
Промежуточное соединение 477. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойная кислота.



[1233] К метил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоату (1,0 г, 2,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (6 мл, 12 ммоль, 5 экв.) и смесь нагревали до 60°C. Через 7,5 ч. смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подкисляли с помощью 4 М HCl в диоксане (6 мл). Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении и суспензию охлаждали до 0°C в течение ночи. Твердые вещества фильтровали, промывали водой и сушили в атмосфере N₂ с получением 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-

диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойной кислоты. ЭР/МС m/z: 390,10 [M+H].

Промежуточное соединение 478. 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойная кислота.

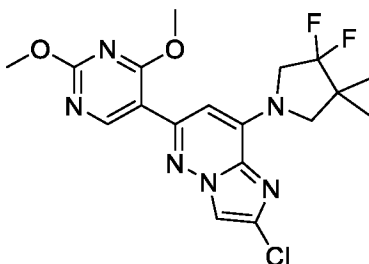


5

[1234] 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 479, но заменяя метил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат на рацемический метил-3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат. ЭР/МС m/z: 390,14 [M+H].

10

Промежуточное соединение 479. 2-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин.

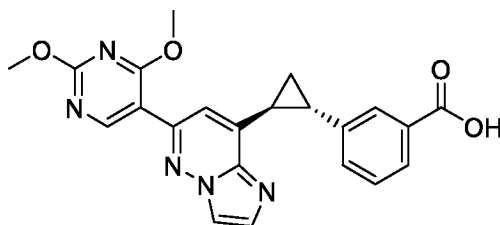


15

[1235] 2-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 2,6-дихлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 425,01 [M+H].

Промежуточное соединение 480. 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойная кислота.

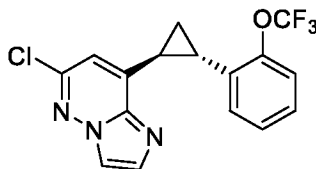
20



[1236] 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 476, но заменяя метил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-

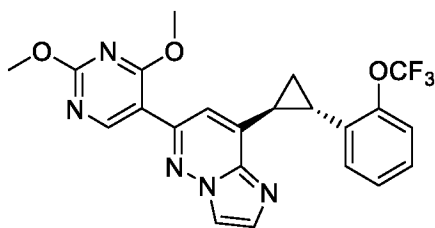
8-ил)циклопропил)бензоат на рацемический метил-3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат. ЭР/МС m/z: 418,16 [M+H].

Промежуточное соединение 481. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



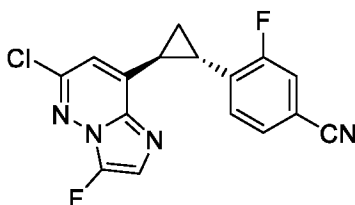
[1237] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(2-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 353,99 [M+H].

Промежуточное соединение 482. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



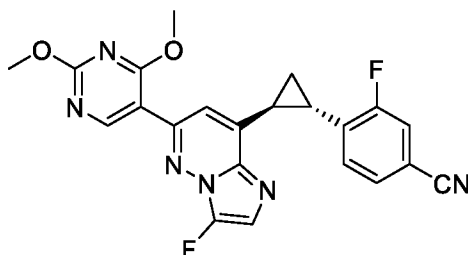
[1238] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 458,07 [M+H].

Промежуточное соединение 483. 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил.



[1239] 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин и циклопропилбороновую кислоту на 3-фтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 331,00 [M+H].

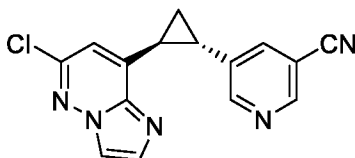
Промежуточное соединение 484. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил.



[1240] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-

ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил. ЭР/МС m/z: 435,00 [M+H].

Промежуточное соединение 485. 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)никотинитрил.

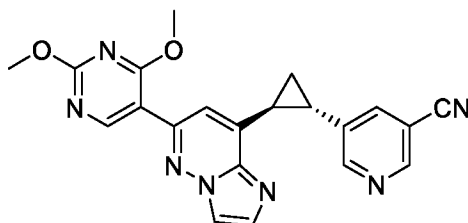


[1241] 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)никотинитрил в виде

рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на рацемический 5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)никотинитрил. ЭР/МС m/z: 296,00

[M+H].

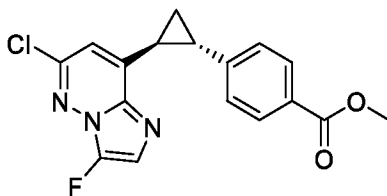
Промежуточное соединение 486. 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)никотинитрил.



[1242] 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-

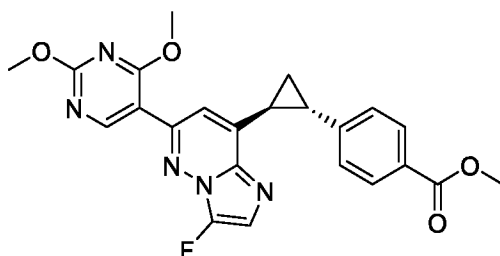
ил)циклопропил)никотинитрил в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)никотинитрил. ЭР/МС m/z: 400,12 [M+H].

Промежуточное соединение 487. Метил-4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат.



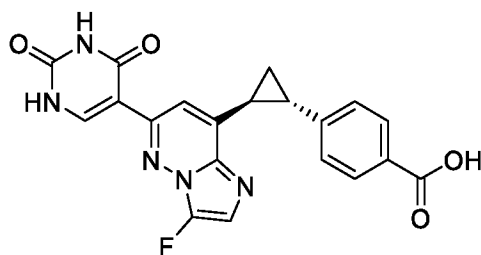
[1243] Метил-4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 8-бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин и 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на рацемический метил-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензоат. ЭР/МС m/z: 346,00 [M+H].

Промежуточное соединение 488. Метил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат.



[1244] Метил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический метил-4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат. ЭР/МС m/z: 450,06 [M+H].

Промежуточное соединение 489. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойная кислота.

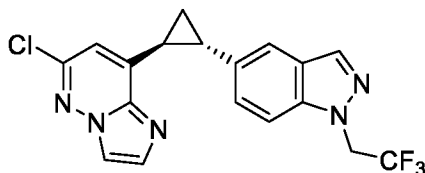


К метил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоату (488 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (2,2 мл) и MeOH (1,0 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида лития (2,7 мл, 5,4 ммоль, 5 экв.) и смесь нагревали до 60°C.

[1245] Через 1 час реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (2 мл) и полученную смесь концентрировали под вакуумом. К неочищенному материалу добавляли MeOH (10 мл) и 1 М водный раствор HCl (10 мл) и смесь нагревали до 80°C. Через 24 часа смесь разводили водой (50 мл) и охлаждали до 0° C. Выделение фильтрацией обеспечивало

получение 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойной кислоты. ЭР/МС m/z: 408,00 [M+H].

Промежуточное соединение 490. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.

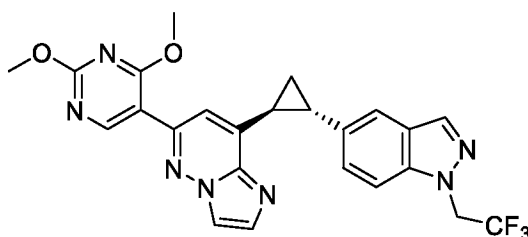


5

[1246] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолановую кислоту на 5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 392,00 [M+H].

10

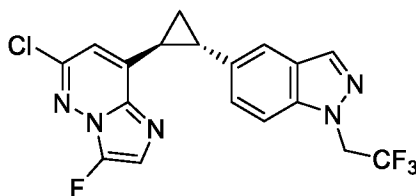
Промежуточное соединение 491. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



[1247] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 496,05 [M+H].

15

Промежуточное соединение 492. 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.

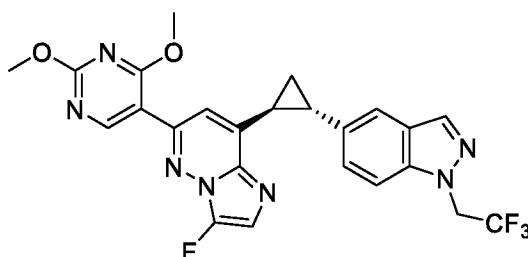


20

[1248] 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 8-бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин и 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 409,96 [M+H].

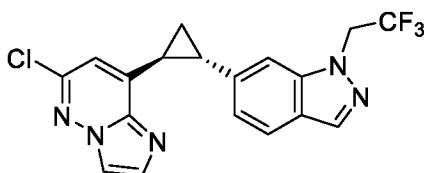
25

Промежуточное соединение 493. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



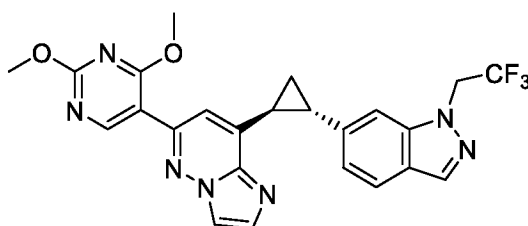
[1249] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 514,09 [M+H].

Промежуточное соединение 494. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



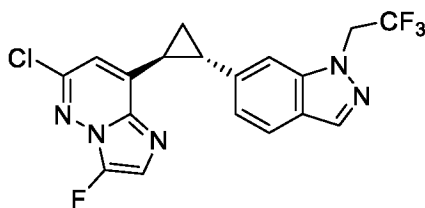
[1250] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 392,00 [M+H].

Промежуточное соединение 495. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



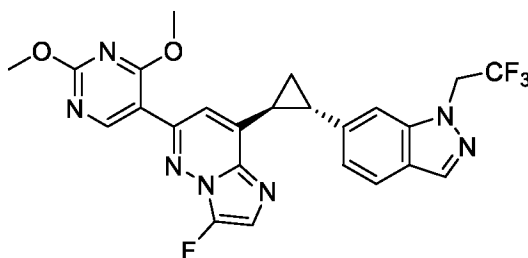
[1251] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 496,05 [M+H].

Промежуточное соединение 496. 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



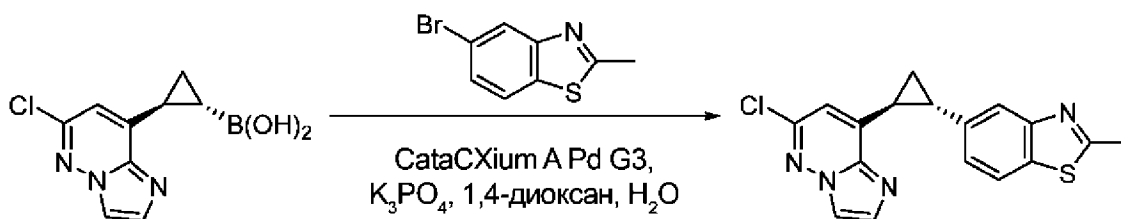
[1252] 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 8-бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин и 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 409,96 [M+H].

Промежуточное соединение 497. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



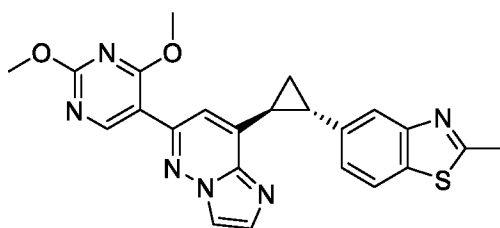
[1253] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 514,09 [M+H].

Промежуточное соединение 498. 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол



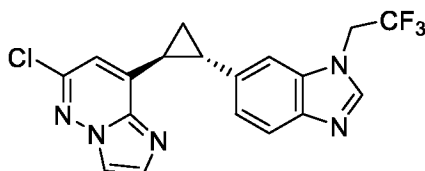
[1254] Рацемическую ((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бороновую кислоту (50 мг, 0,21 ммоль), 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол (96 мг, 0,42 ммоль, 2 экв.), cataCXium A Pd G3 (31 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.) и трехосновный фосфат калия (112 мг, 0,53 ммоль, 2,5 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) барботировали Ar и нагревали при температуре 85°C. Через 2 часа смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) обеспечивала получение 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазола в виде рацемата. ЭР/МС m/z: 341,00 [M+H].

Промежуточное соединение 499. 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол.



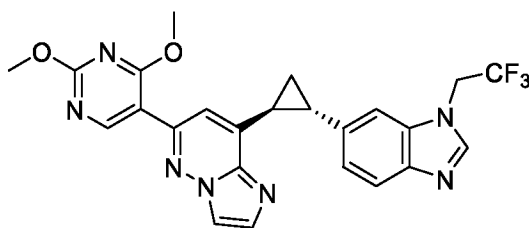
[1255] 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол. ЭР/МС m/z: 445,08 [M+H].

Промежуточное соединение 500. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



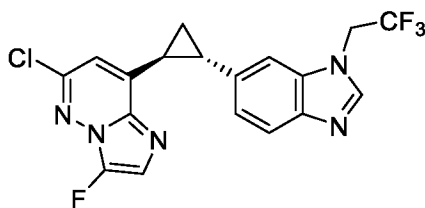
[1256] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол. ЭР/МС m/z: 392,00 [M+H].

Промежуточное соединение 501. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



[1257] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 496,10 [M+H].

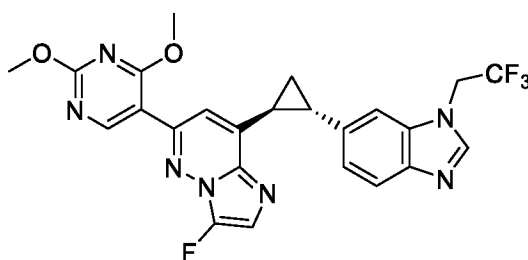
Промежуточное соединение 502. 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



[1258] 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 8-бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин и 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол. ЭР/МС m/z: 410,00 [M+H].

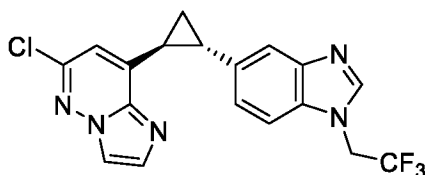
10 **Промежуточное соединение 503. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.**



[1259] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-

15 бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 514,10 [M+H].

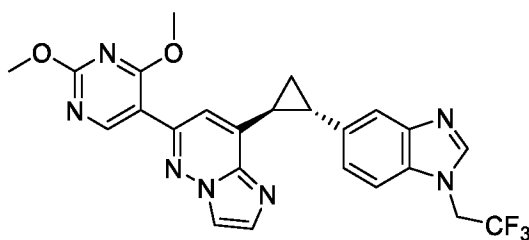
Промежуточное соединение 504. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



[1260] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-

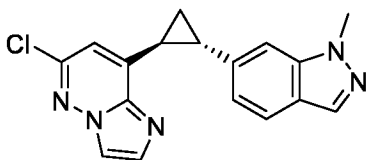
20 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол. ЭР/МС m/z: 392,00 [M+H].

Промежуточное соединение 505. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



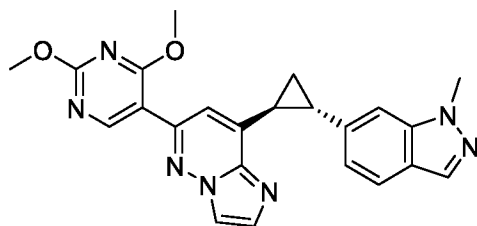
[1261] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 496,10 [M+H].

Промежуточное соединение 506. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



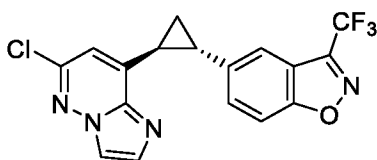
[1262] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 6-бром-1-метил-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 324,00 [M+H].

Промежуточное соединение 508. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



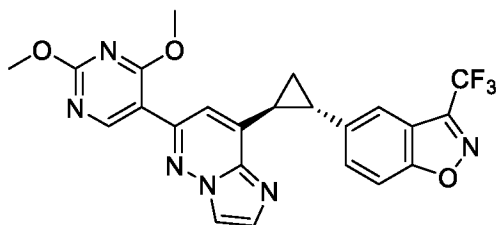
[1263] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 428,10 [M+H].

Промежуточное соединение 509. 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-(трифторметил)бензо[d]изоксазол.



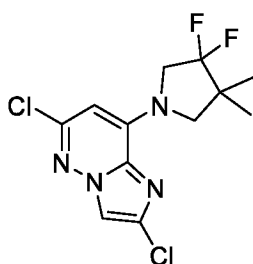
[1264] 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-(трифторметил)бензо[d]изоксазол в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 5-бром-3-(трифторметил)бензо[d]изоксазол. ЭР/МС m/z: 379,00 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 510. 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-(трифторметил)бензо[d]изоксазол.**



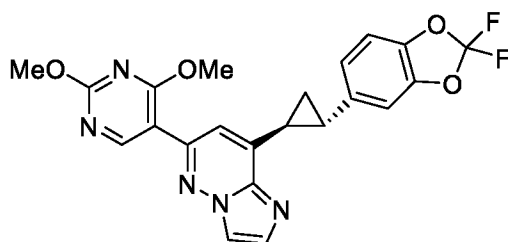
[1265] 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-(трифторметил)бензо[d]изоксазол в виде рацемата получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-(трифторметил)бензо[d]изоксазол. ЭР/МС m/z: 483,00 [M+H].

Промежуточное соединение 511. 2,6-дихлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



[1266] 2,6-дихлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 10, но заменяя 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 2,6,8-трихлоримидазо[1,2-b]пиридазин и пирролидин на 3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин. ЭР/МС m/z: 320,98 [M+H].

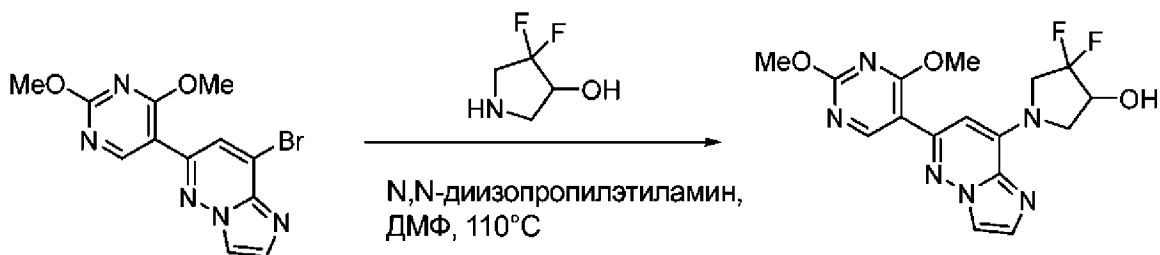
20 **Промежуточное соединение 512. 8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин**



[1267] 8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но

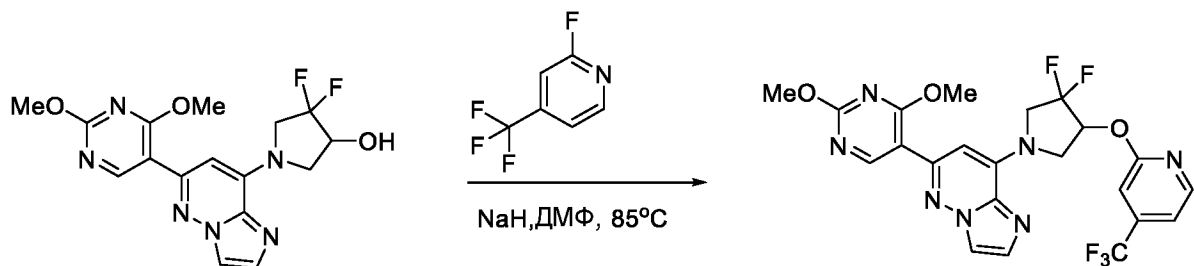
заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 454,20 [M+H].

Промежуточное соединение 513. 1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол



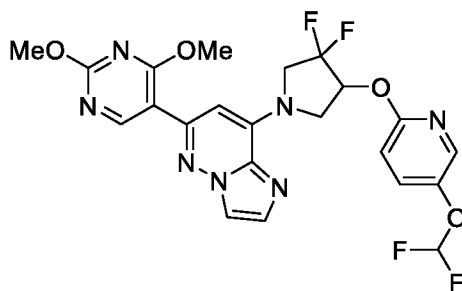
[1268] Раствор 8-бром-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина (1800 мг, 5,35 ммоль), 4,4-дифторпирролидин-3-ола (1,07 г, 5,35 ммоль), ДИПЭА (2,8 мл, 16,1 ммоль) в ДМФ (10 мл) нагревали до 110°C. Через 20 часов реакционную смесь разводили EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, органический остаток очищали хроматографией на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС m/z: 379,20 [M+H].

Промежуточное соединение 514. 8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



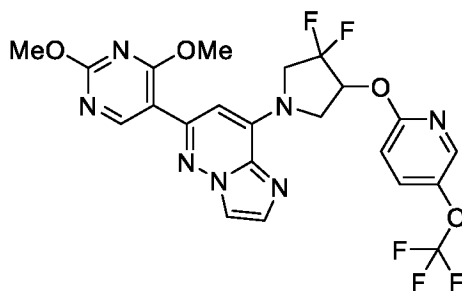
[1269] NaH (16 мг, 0,42 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли к раствору 1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (80 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (3 мл), затем к реакционной смеси добавляли 2-фтор-4-(трифторметил)пиридин (70 мг, 0,42 ммоль) и нагревали до 85°C в течение 4 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина. ЭР/МС m/z: 524,20 [M+H].

Промежуточное соединение 515.8-(4-((5-(диформетокси)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



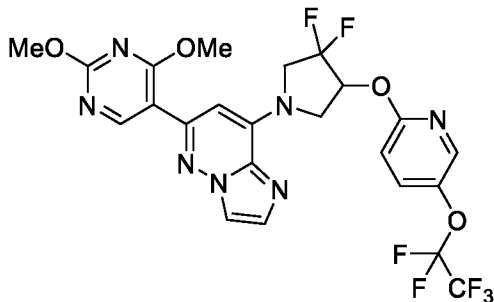
[1270] 8-4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 514, но заменяя фтор-4-(трифторметил)пиридин на 5-(дифторметокси)-2-фторпиридин. ЭР/МС m/z : 522,20 [M+H].

Промежуточное соединение 516. 8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



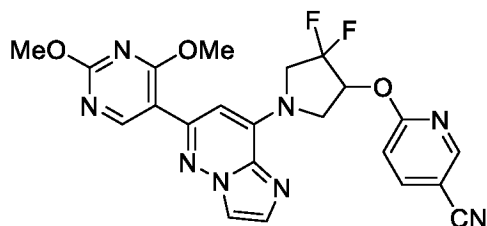
[1271] 8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 514, но заменяя фтор-4-(трифторметил)пиридин на 2-фтор-4-(трифторметокси)пиридин. ЭР/МС m/z: 540,20 [M+H].

Промежуточное соединение 517. 8-(3,3-дифтор-4-((5-(перфторэтоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



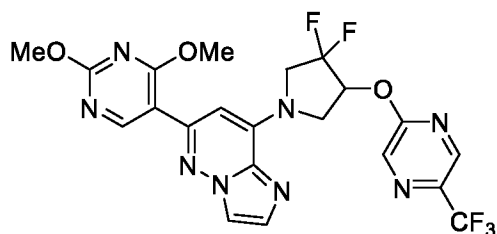
[1272] 8-(3,3-дифтор-4-((5-(перфторэтоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 514, но заменяя фтор-4-(трифторметил)пиридин на 2-фтор-5-(перфторэтоксипиридин. ЭР/МС m/z: 590,20 [M+H].

Промежуточное соединение 518. 6-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)никотинонитрил



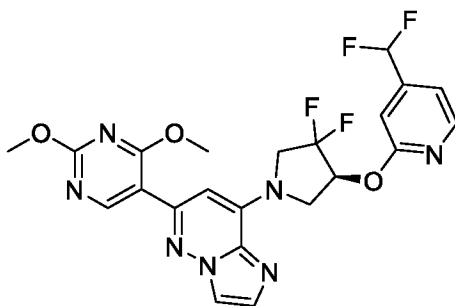
- 5 [1273] 6-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)никотинонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 514, но заменяя фтор-4-(трифторметил)пиридин на 6-фторникотинонитрил. ЭР/МС m/z: 481,20 [M+H].

Промежуточное соединение 519. 8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



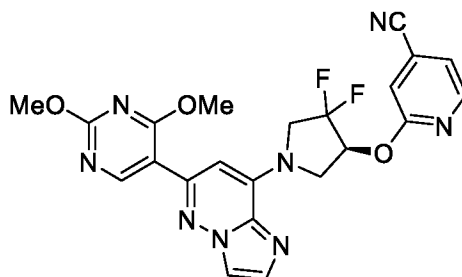
- 15 [1274] 8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 514, но заменяя фтор-4-(трифторметил)пиридин на 2-фтор-5-(трифторметил)пиразин. ЭР/МС m/z: 525,20 [M+H].

Промежуточное соединение 520. S)-8-(4-((4-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



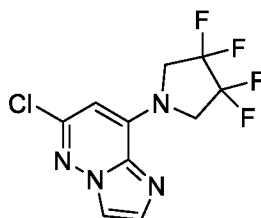
- 20 [1275] (S)-8-(4-((4-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 514, но заменяя фтор-4-(трифторметил)пиридин на 4-(дифторметил)-2-фторпиридин. ЭР/МС m/z: 506,20 [M+H].

Промежуточное соединение 521. (S)-2-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)изоникотинонитрил



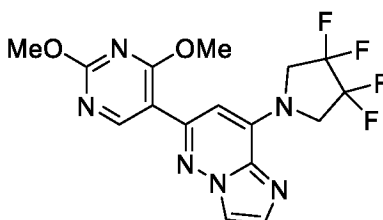
[1276] (S)-2-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)изоникотинонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 514, но заменяя фтор-4-(трифторметил)пиридин на 2-фторизоникотинонитрил. ЭР/МС m/z: 481,20 [M+H].

Промежуточное соединение 522. 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1277] 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. К смеси 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (0,2 г, 0,86 ммоль) и карбоната калия (0,24 г, 1,72 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли 3,3,4,4-тетрафторпирролидина гидрохлорид (154 мг, 0,86 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Затем растворитель выпаривали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 392,20 [M+H].

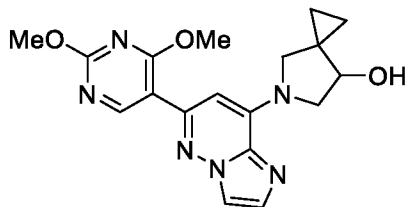
Промежуточное соединение 523. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1278] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. К смеси 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (24 мг, 0,082 ммоль) и (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (30 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (0,75 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (7 мг, 0,008 ммоль) и карбонат цезия (53 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-(2,4-

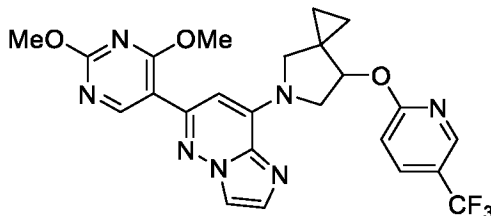
диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 399,10 [M+H].

Промежуточное соединение 524. 5-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ол



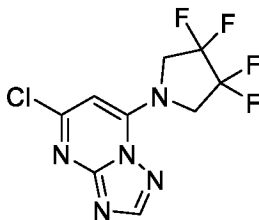
[1279] 5-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ол получали способом, описанным для промежуточного соединения 513, но заменяя 4,4-дифторпирролидин-3-ол на 5-азаспиро[2.4]гептан-7-ол. ЭР/МС m/z: 369,20.

Промежуточное соединение 525. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(7-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]



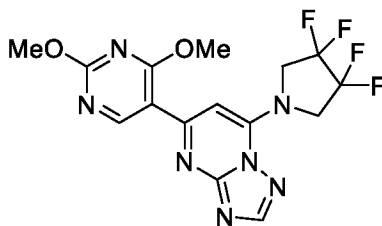
[1280] 5-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ол (60 мг, 0,16 ммоль) растворяли в NMP (1 мл), в реакционную смесь добавляли 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин (54 мг, 0,326 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 4 ч., затем реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(7-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]. ЭР/МС m/z: 514,20.

Промежуточное соединение 526. 5-хлор-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин



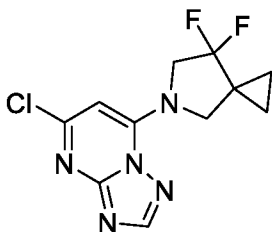
[1281] 5-хлор-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 522, но заменяя 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин на 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин. ЭР/МС m/z: 296,00.

Промежуточное соединение 527. 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин



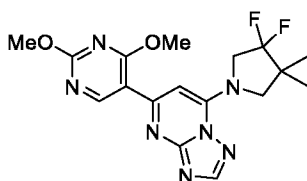
[1282] 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин на 5-хлор-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин. ЭР/МС m/z: 400,10.

Промежуточное соединение 528. 5-хлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин



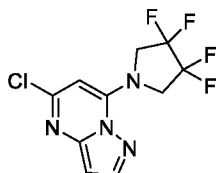
[1283] 5-хлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 522, но заменяя 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин на 7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан. ЭР/МС m/z: 286,00

Промежуточное соединение 529. 7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин



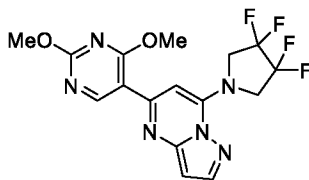
[1284] 7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин на 5-хлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин. ЭР/МС m/z: 390,20.

Промежуточное соединение 530. 5-хлор-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



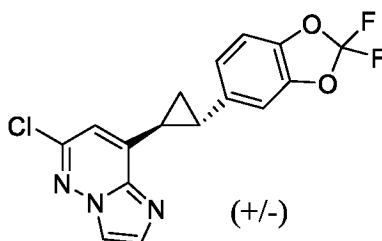
[1285] 5-хлор-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 522, но заменяя 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин на 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин. ЭР/МС m/z: 295,00.

Промежуточное соединение 531. 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



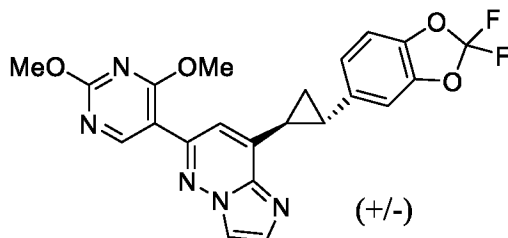
[1286] 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин на 5-хлор-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин. ЭР/МС m/z 399,20.

Промежуточное соединение 532. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин



[1287] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 2-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 350,20 [M+H].

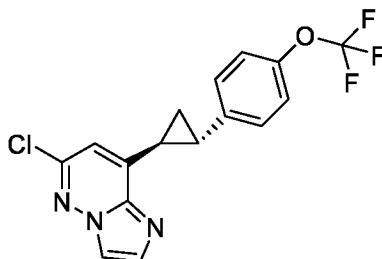
Промежуточное соединение 533. 8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



[1288] 8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 454,20 [M+H].

Промежуточное соединение 534. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-

(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическая смесь)

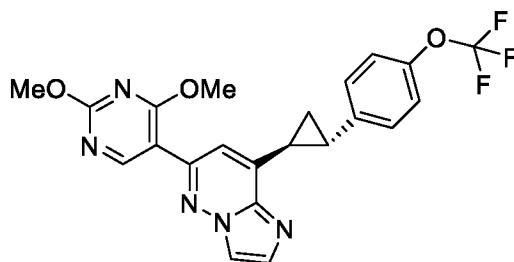


[1289] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин

5 (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 354,20 [M+H].

Промежуточное соединение 535. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-

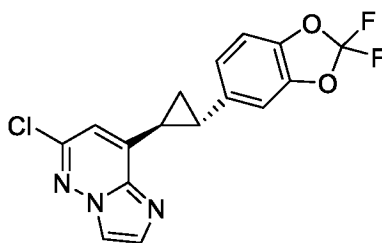
10 **(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин**



[1290] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-

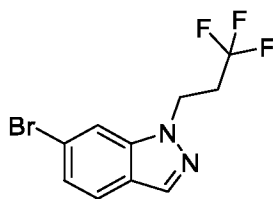
15 (трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 458,20 [M+H].

Промежуточное соединение 536. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-
ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



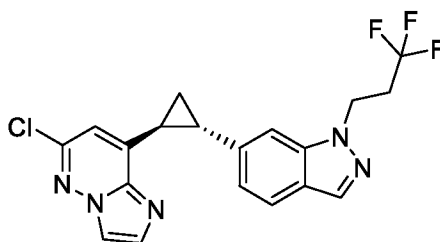
20 **[1291]** 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 2-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 350,20 [M+H].

Промежуточное соединение 537. 6-бром-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол



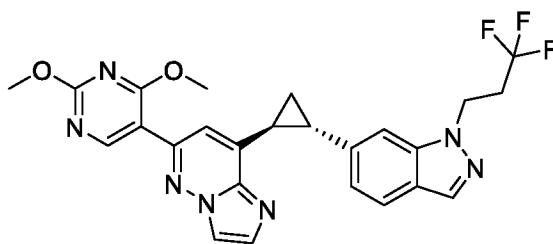
[1292] 6-бром-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол получали способом, описанным для промежуточного соединения 191, но заменяя 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат на 3,3,3-трифторпропила трифторметансульфонат. ЭР/МС m/z: 293,00 [M+H].

Промежуточное соединение 538. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



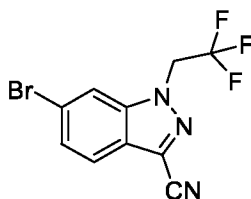
[1293] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 6-бром-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 406,10 [M+H].

Промежуточное соединение 539. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



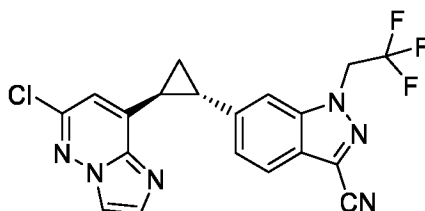
[1294] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 510,20 [M+H].

Промежуточное соединение 540. 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-карбонитрил



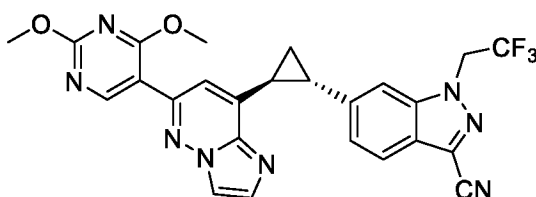
[1295] 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-карбонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 191, но заменяя 6-бром-1H-индазол на 6-бром-1H-индазол-3-карбонитрил. ЭР/МС m/z: 304,00 [M+H].

Промежуточное соединение 541. 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-карбонитрил



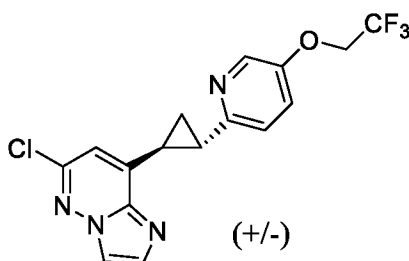
[1296] 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-карбонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-карбонитрил ЭР/МС m/z: 417,10 [M+H].

Промежуточное соединение 542. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-карбонитрил



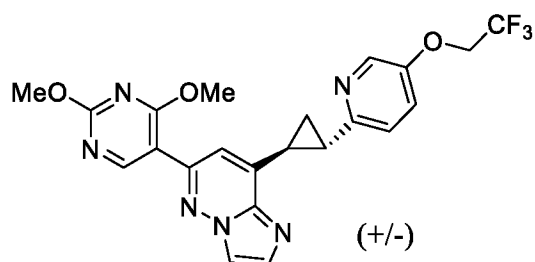
[1297] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-карбонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-карбонитрил. ЭР/МС m/z: 521,20 [M+H].

Промежуточное соединение 543. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



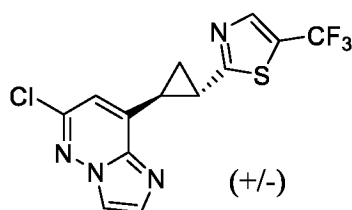
[1298] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 2-бром-5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин. ЭР/МС m/z: 369,10 [M+H].

Промежуточное соединение 544. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



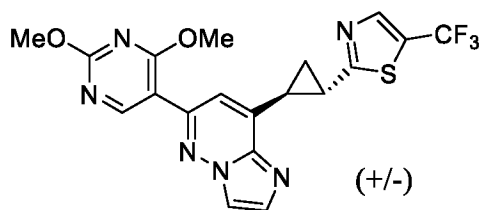
[1299] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 473,20 [M+H].

Промежуточное соединение 545. 2-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5-(трифторметил)тиазол



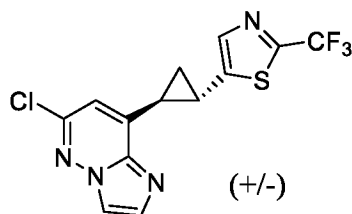
[1300] 2-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5-(трифторметил)тиазол (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 2-бром-5-(трифторметил)тиазол. ЭР/МС m/z: 345,00 [M+H].

Промежуточное соединение 546. 2-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5-(трифторметил)тиазол



[1301] 2-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5-(трифторметил)тиазол в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5-(трифторметил)тиазол (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 449,10 [M+H].

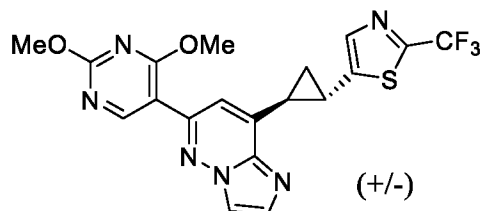
Промежуточное соединение 547. 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)тиазол



[1302] 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)тиазол

5 (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 5-бром-2-(трифторметил)тиазол. ЭР/МС *m/z*: 345,00 [M+H].

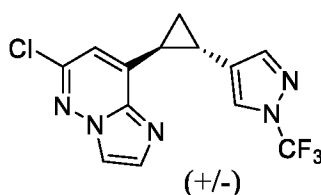
Промежуточное соединение 548. 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)тиазол



10 [1303] 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)тиазол

в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)тиазол (рацемическую смесь). ЭР/МС *m/z*: 449,10 [M+H].

Промежуточное соединение 549. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин

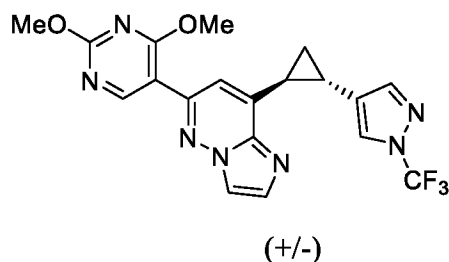


[1304] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин

(рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 498,

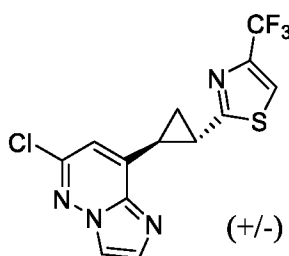
но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 4-бром-1-(трифторметил)пиразол. ЭР/МС *m/z*: 328,10 [M+H].

Промежуточное соединение 550. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



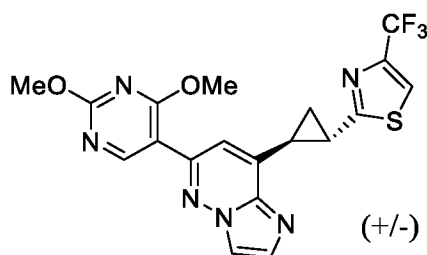
[1305] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 432,20 [M+H].

Промежуточное соединение 551. 2-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-(трифторметил)тиазол



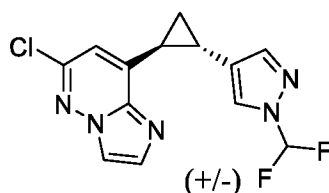
[1306] 2-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-(трифторметил)тиазол (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 2-бром-4-(трифторметил)тиазол. ЭР/МС m/z: 345,00 [M+H].

Промежуточное соединение 552. 2-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-(трифторметил)тиазол



[1307] 2-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-(трифторметил)тиазол в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-(трифторметил)тиазол (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 449,10 [M+H].

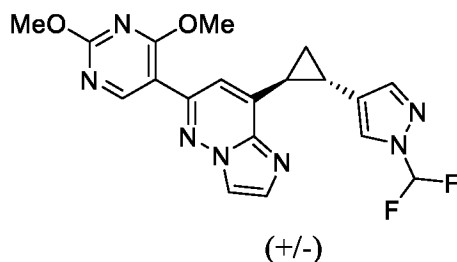
Промежуточное соединение 553. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1308] 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (250 мг, 1,08 ммоль) и 1-(дифторметил)-4-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)циклопропил]пиразол (342 мг, 1,08 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (2 мл). К вышеуказанной смеси добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (88 мг, 0,1 ммоль) и Cs₂CO₃ (701 мг, 2,15 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при 120 градусах в течение 1 часа. Затем реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазина (рацемической смеси). ЭР/МС m/z: 310,10 [M+H].

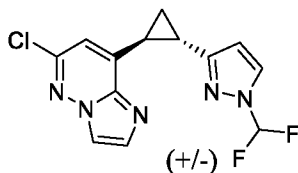
[1309]

Промежуточное соединение 554. 8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1310] 8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 414,20 [M+H].

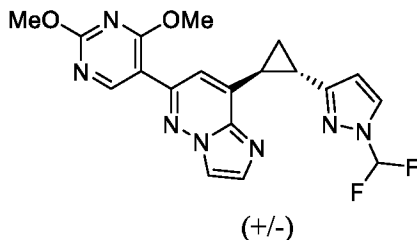
Промежуточное соединение 555. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1311] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя рацемический 2-[(1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на

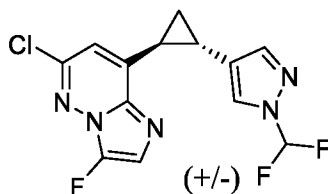
рацемическую [(1S,2S)-2-[1-(дифторметил)пиразол-3-ил]циклопропил]бороновую кислоту. ЭР/МС m/z: 310,10 [M+H].

Промежуточное соединение 556. 8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипириимидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



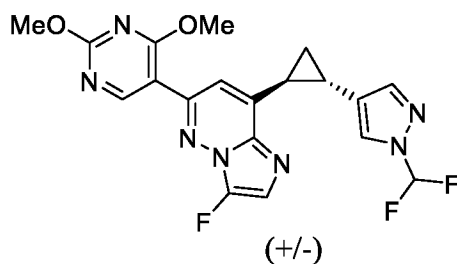
[1312] 8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипириимидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 414,20 [M+H].

Промежуточное соединение 557. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



[1313] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на рацемический 1-(дифторметил)-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1H-пиразол и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 328,10 [M+H].

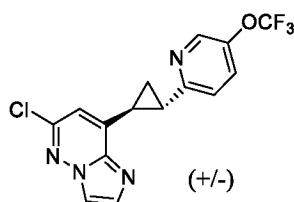
Промежуточное соединение 558. 8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипириимидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



[1314] 8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипириимидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-

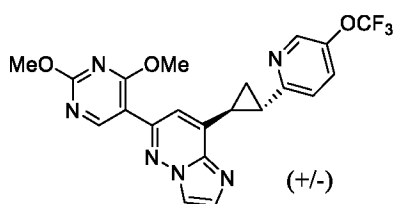
b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 432,20 [M+H].

Промежуточное соединение 559. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



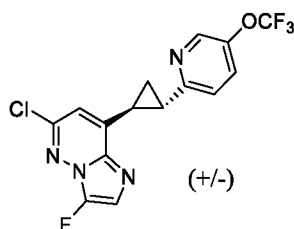
[1315] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на рацемический 2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-5-(трифторметокси)пиридин. ЭР/МС m/z: 355,10 [M+H].

Промежуточное соединение 560. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



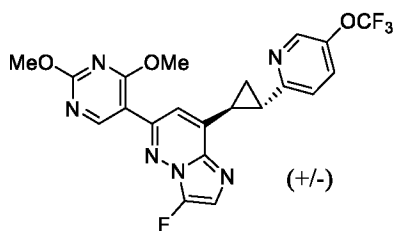
[1316] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 459,20 [M+H].

Промежуточное соединение 561. 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1317] 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на рацемический 2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-5-(трифторметокси)пиридин. ЭР/МС m/z: 373,10 [M+H].

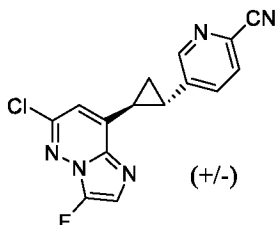
Промежуточное соединение 562. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1318] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-

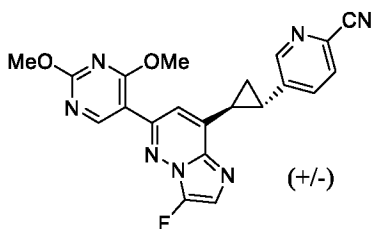
5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 477,20 [M+H].

Промежуточное соединение 563. 5-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)пиколинонитрил



[1319] 5-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)пиколинонитрил (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на рацемический 5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиколинонитрил. ЭР/МС m/z: 314,10 [M+H].

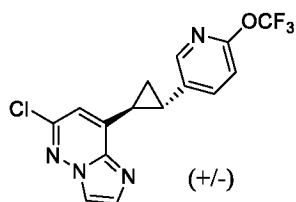
Промежуточное соединение 564. 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)пиколинитрил



[1320] 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-

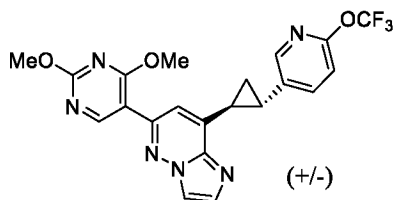
ил)циклопропил)пиколинонитрил в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)пиколинонитрил (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 418,20 [M+H].

Промежуточное соединение 565. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



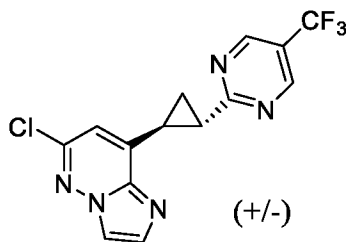
[1321] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)пиридин. ЭР/МС m/z: 355,10 [M+H].

Промежуточное соединение 566. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



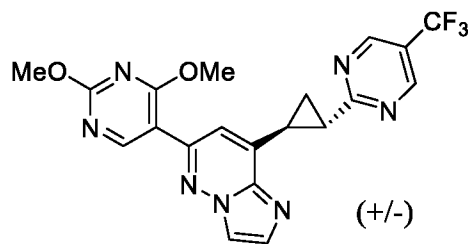
[1322] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 459,20 [M+H].

Промежуточное соединение 567. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1323] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на рацемический 2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-5-(трифторметил)пиримидин. ЭР/МС m/z: 340,10 [M+H].

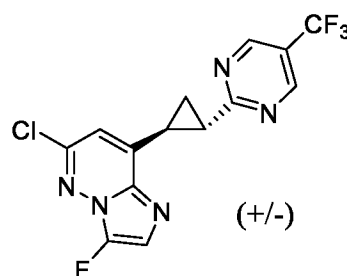
Промежуточное соединение 568. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1324] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 444,20 [M+H].

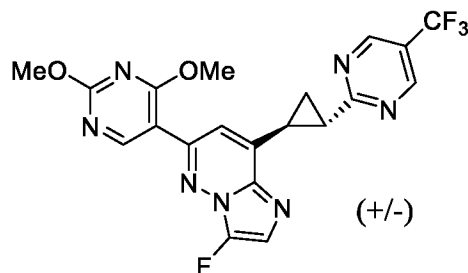
Промежуточное соединение 569. 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1325] 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-

15 (трифторметил)бензонитрил на рацемический 2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-5-(трифторметил)пиримидин и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 358,10 [M+H].

Промежуточное соединение 570. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин

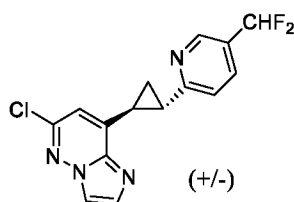


[1326] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-

ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-

b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 462,20 [M+H].

Промежуточное соединение 571. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(диформетил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин

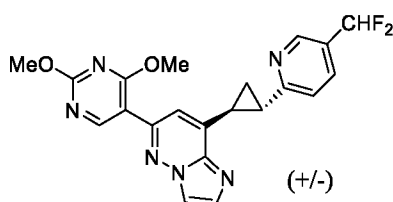


5

[1327] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(диформетил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на рацемический 5-(диформетил)-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин. ЭР/МС m/z: 321,10 [M+H].

10

Промежуточное соединение 572. 8-((1S,2S)-2-(5-(диформетил)пиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин

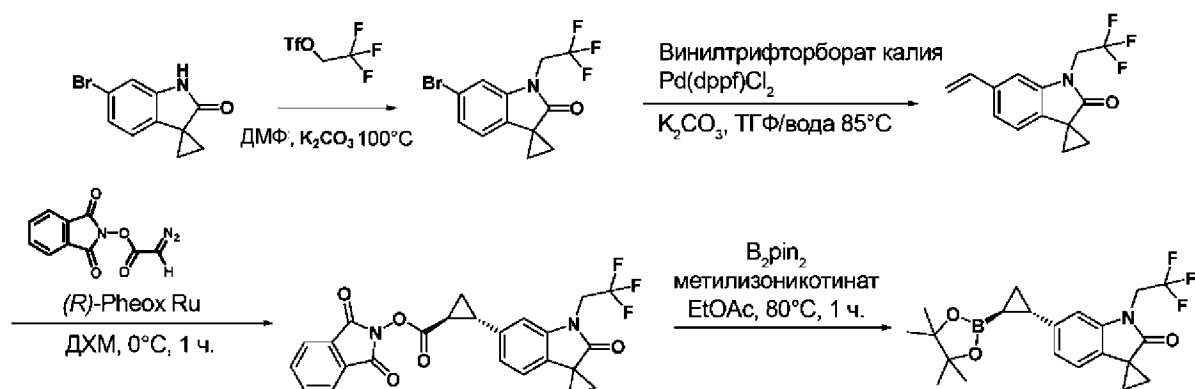


[1328] 8-((1S,2S)-2-(5-(диформетил)пиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде рацемической смеси получали способом, описанным для промежуточного соединения 174, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(диформетил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 425,20 [M+H].

15

Промежуточное соединение 573. 6'-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он

20



[1329] Стадия 1. В раствор 6'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (2 г, 8,4 ммоль) в ДМФ добавляли карбонат калия (2,3 г, 16,8 ммоль) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (2,9 г,

12,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали 80% EtOAc/гексан (2x100 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью хроматографии на SiO₂ с получением 6'-бром-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она. ЭР/МС m/z:

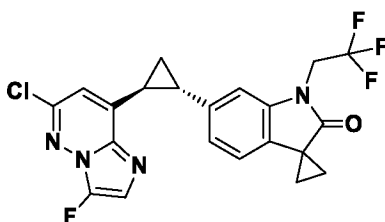
320,20.

[1330] Стадия 2. Раствор винилтрифторбората калия (3,52 г, 26,2 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (1,8 г, 2,5 ммоль), карбоната калия (7,6 г, 55 ммоль) и 6'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (8 г, 25 ммоль) добавляли к ТГФ/Н₂O (9/1, 45 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C. Через 20 часов реакционную смесь охлаждали до к. т. Реакционную смесь фильтровали и разводили EtOAc, органический слой промывали солевым раствором, а затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки Combi-Flash с получением 1'-(2,2,2-трифторэтил)-6'-винилспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она. ЭР/МС m/z: 268,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,45 (с, 1H), 7,14 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,09–6,95 (м, 1H), 6,75 (дд, J = 17,6, 10,9 Гц, 1H), 5,89 (дд, J = 17,6, 1,0 Гц, 1H), 5,28 (дд, J = 10,9, 1,0 Гц, 1H), 4,82–4,60 (м, 2H), 1,78–1,66 (м, 2H), 1,61 (к, J = 4,8, 4,0 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -69,25 (тд, J = 9,5, 6,1 Гц).

[1331] Стадия 3. В охлажденный (0°C) раствор 1'-(2,2,2-трифторэтил)-6'-винилспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (759 мг, 2,84 ммоль) и катализатора (R)-Pheox Ru (90 мг, 0,14 ммоль) в 4 мл CH₂Cl₂ добавляли 0,2 М раствор 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-2-диазоацетата (722 мг, 3,12 ммоль) в CH₂Cl₂ в течение 20 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем реакцию гасили MeOH, выпаривали растворитель и остаток очищали на колонке Combi-Flash с получением 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропан-1-карбоксилата. ЭР/МС m/z: 471,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08–7,89 (м, 4H), 7,19 (с, 1H), 7,06–7,01 (м, 2H), 4,70 (к, J = 9,6, 9,1 Гц, 2H), 2,76 (ддд, J = 9,3, 7,0, 4,1 Гц, 1H), 1,76 (ддт, J = 14,4, 10,2, 4,9 Гц, 2H), 1,69 (к, J = 4,0, 3,2 Гц, 2H), 1,60 (дт, J = 4,7, 2,8 Гц, 2H), 1,18 (т, J = 7,1 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -69,29 (т, J = 9,4 Гц).

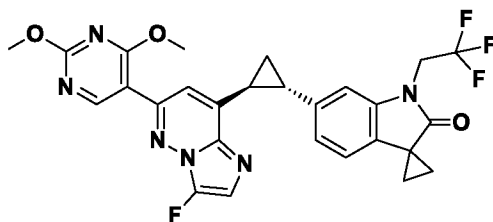
[1332] Стадия 4. В атмосфере аргона в сосуд для микроволновой обработки загружали (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-(1S,2S)-2-[2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил]циклопропанкарбоксилат (325 мг, 0,69 ммоль), бис(пинаколато)дибор (263 мг, 1,04 ммоль), метилизоникотинат (47 мг, 0,345 ммоль) и EtOAc (3 мл). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью combi-flash с получением 6'-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она. ЭР/МС m/z: 408,20.

Промежуточное соединение 574. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



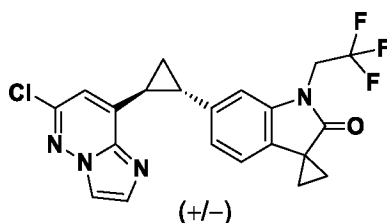
[1333] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 470, но заменяя 2-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 6'-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он и 8-бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 451,10.

Промежуточное соединение 575. 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



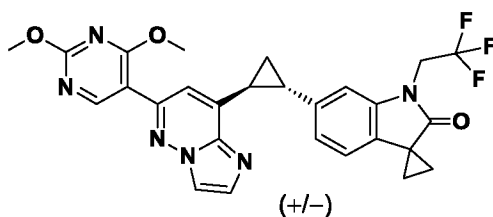
[1334] 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 555,20.

Промежуточное соединение 576. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



[1335] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат) получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 6'-бром-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 433,10.

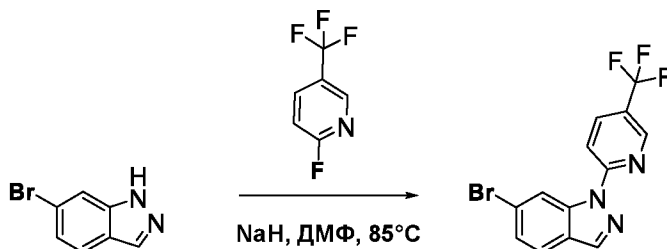
Промежуточное соединение 577. 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



[1336] 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат) получали способом, описанным для

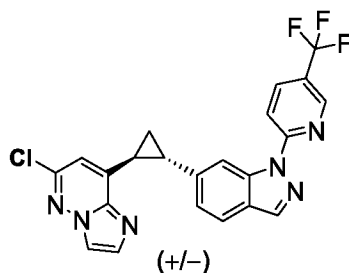
523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат). ЭР/МС m/z: 537,20.

Промежуточное соединение 578. 6'-бром -1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



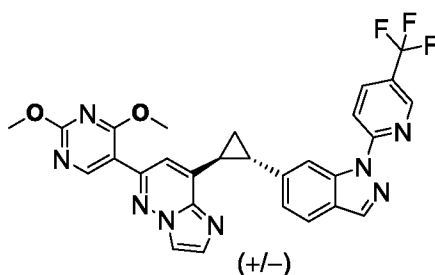
[1337] Добавляли NaH (167 мг, 4,36 ммоль, 60% в минеральном масле) к раствору 6-бром-1H-индазола (537 мг, 2,73 ммоль) в ДМФ (6 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем к реакционной смеси добавляли 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин (900 мг, 5,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь развели EtOAc, промывали солевым раствором, очищали на колонке combi-flash с получением 6'-бром-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она.

Промежуточное соединение 579. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



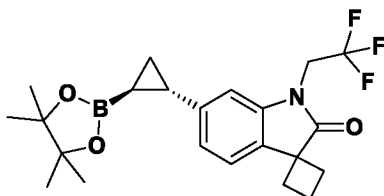
[1338] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемат) получали способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 6-бром-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 455,10.

Промежуточное соединение 580. 6-(2,4-диметоксиимидино-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



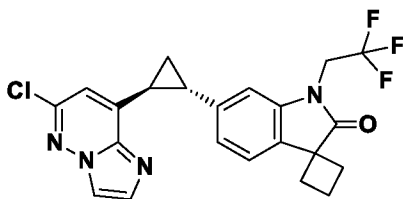
[1339] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемат) получали способом, описанным для 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемат). ЭР/МС m/z: 559,20.

Промежуточное соединение 581. 6'-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он



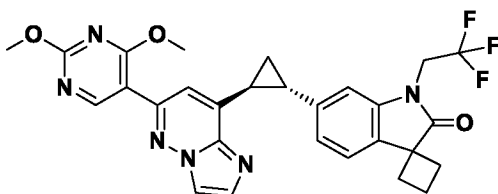
[1340] 6'-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 573, но заменяя 6'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он на 6'-бромспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 422,20.

Промежуточное соединение 582. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он



[1341] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6'-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 447,10.

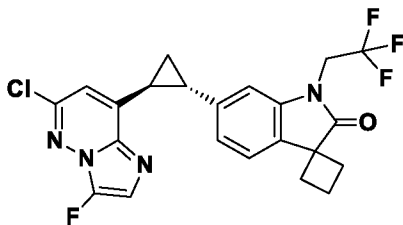
Промежуточное соединение 583. 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он



[1342] 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-

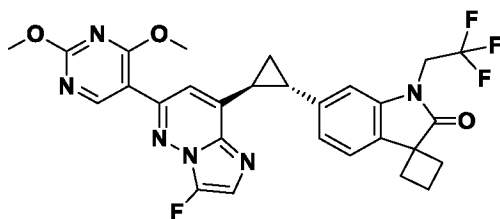
хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС *m/z*: 551,20.

Промежуточное соединение 584. 6'-((1*S*,2*S*)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он



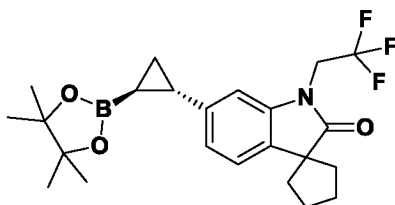
[1343] 6'-((1*S*,2*S*)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4'-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6'-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС *m/z*: 465,10.

Промежуточное соединение 585. 6'-((1*S*,2*S*)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он



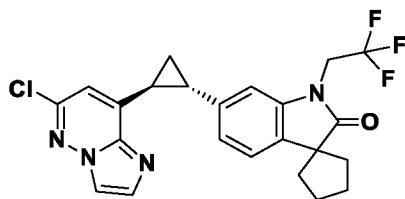
[1344] 6'-((1*S*,2*S*)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6'-((1*S*,2*S*)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС *m/z*: 569,20.

Промежуточное соединение 586. 6'-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он



[1345] 6'-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 573, но заменяя 6'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он на 6'-бромспиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС *m/z*: 436,20.

Промежуточное соединение 587. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он

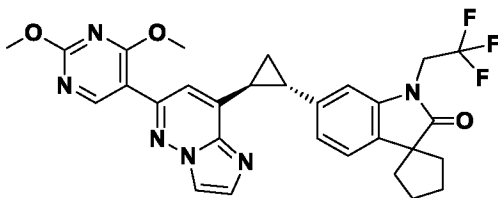


[1346] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-

- 5 трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6'-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 461,10.

Промежуточное соединение 588. 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он

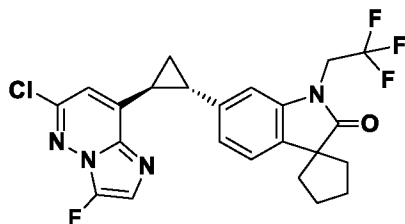
10



[1347] 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 565,20.

15

Промежуточное соединение 589. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он



[1348] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-

20

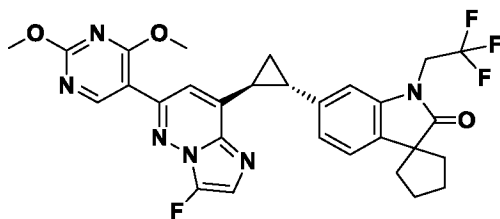
трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-

(трифторметил)бензонитрил на 6'-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он и 8-бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на

25

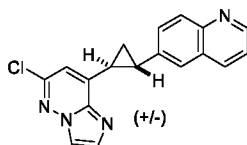
8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 479,10.

Промежуточное соединение 590. 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он



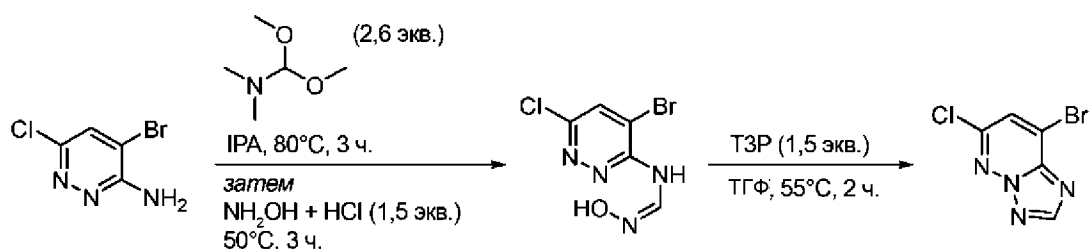
[1349] 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 583,20.

Промежуточное соединение 591. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]хинолин



[1350] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]хинолин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 321,10 [M+H].

Промежуточное соединение 592. 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин.



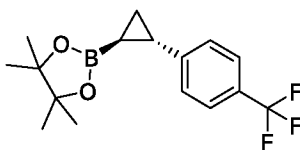
[1351] В раствор 4-бром-6-хлор-пиридазин-3-амин (200 мг, 0,959 ммоль) в IPA (2 мл) добавляли N,N-диметилформамида диметилацеталь (0,332 мл, 2,49 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч., затем охлаждали до к. т. и добавляли гидрохлорид гидроксилamina (100 мг, 1,44 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч., затем охлаждали до к.т., гасили 10% водным раствором NaHCO₃ и дважды экстрагировали 2-МетТФ. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением N-(4-бром-6-хлорпиридазин-3-ил)-N'-

гидроксиформимидамида ЭР/МС m/z: 251,0 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,99 (с, 1H), 8,39 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 9,4 Гц, 1H).

[1352] ТЗР (0,156 мл, 0,262 ммоль) добавляли в раствор N-(4-бром-6-хлорпиридазин-3-ил)-N'-гидроксиформимидамида (44 мг, 0,175 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и смесь нагревали до 55°C в течение 2 ч.

- 5 Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., гасили с помощью 10% водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 233,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,41 (с, 1H).

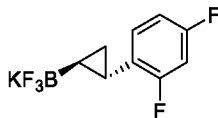
10 **Промежуточное соединение 593. 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан**



[1353] 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан получали способом, описанным для промежуточного соединения 72, но заменяя 2-хлор-5-

- 15 винилбензонитрил на 1-(трифторметил)-4-винил-бензол. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,58 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,32 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 2,16–2,07 (м, 1H), 1,20 (д, J = 4,6 Гц, 12H), 1,14–1,08 (м, 2H), 0,32–0,21 (м, 1H).

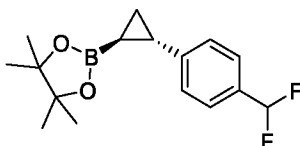
Промежуточное соединение 594. ((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)трифтор-1,4-боран, соль калия



- 20 [1354] ((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)трифтор-1,4-боран, соль калия, получали способом, описанным для промежуточного соединения 448, но заменяя 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Промежуточное соединение 595. 2-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

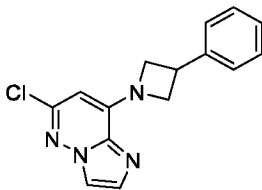
25



[1355] 2-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан получали способом, описанным для промежуточного соединения 72, но заменяя 5-бром-2-хлорбензонитрил на 1-бром-4-(дифторметил)бензол. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,47–7,38 (м, 2H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,96 (т, J = 56,0 Гц, 1H), 2,09–2,02 (м, 1H), 1,19 (д, J = 4,5 Гц, 12H), 1,10–1,01 (м, 2H), 0,23 (ддд, J = 8,9, 7,5, 5,4 Гц, 1H).

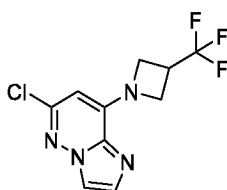
30

Промежуточное соединение 596. 6-хлор-8-(3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



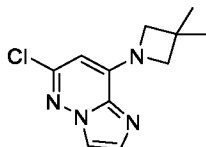
5 [1356] 6-хлор-8-(3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали следующим образом. К смеси 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (150 мг, 0,645 ммоль) и 3-фенилазетидина гидрохлорида (109 мг, 0,645 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,337 мл, 1,94 ммоль). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 ч. Затем смесь концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-(3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 285,1 [M+H].

Промежуточное соединение 597. 6-хлор-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин



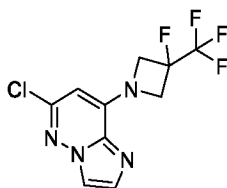
10 [1357] 6-хлор-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 3-(трифторметил)азетидин. ЭР/МС *m/z*: 277,1 [M+H].

Промежуточное соединение 598. 6-хлор-8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



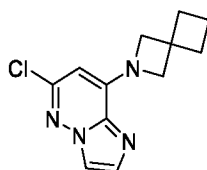
15 [1358] 6-хлор-8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 3,3-диметилазетидина гидрохлорид. ЭР/МС *m/z*: 237,1 [M+H].

Промежуточное соединение 599. 6-хлор-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



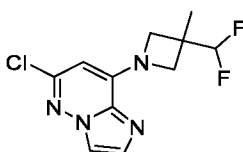
20 [1359] 6-хлор-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 3-фтор-3-(трифторметил)азетидина гидрохлорид. ЭР/МС *m/z*: 295,0 [M+H].

Промежуточное соединение 600. 6-хлор-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



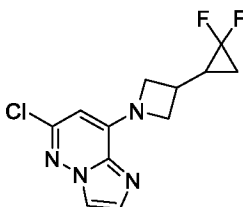
- 5 6-хлор-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 2-азаспиро[3.3]гептан. ЭР/МС m/z: 249,1 [M+H].

Промежуточное соединение 601. 6-хлор-8-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



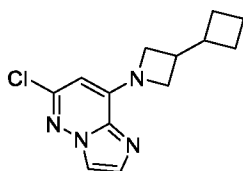
- 10 [1360] 6-хлор-8-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 3-(дифторметил)-3-метилазетидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 273,1 [M+H].

Промежуточное соединение 602. 6-хлор-8-(3-(2,2-дифторциклопропил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



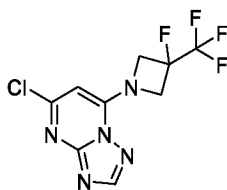
- 15 [1361] 6-хлор-8-(3-(2,2-дифторциклопропил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 3-(2,2-дифторциклопропил)азетидин-2,2,2-трифторацетат. ЭР/МС m/z: 285,1 [M+H].

Промежуточное соединение 603. 6-хлор-8-(3-циклобутилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



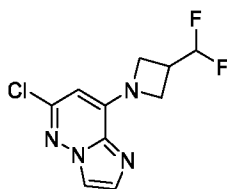
- 20 [1362] 6-хлор-8-(3-циклобутилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 3-циклобутилазетидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 263,1 [M+H].

Промежуточное соединение 604. 5-хлор-7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин



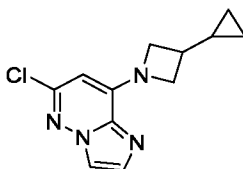
- 5 [1363] 5-хлор-7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-б]пиридазин на 3-фтор-3-(трифторметил)азетидина гидрохлорид и 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин соответственно. ЭР/МС m/z : 296,1 [M+H].

Промежуточное соединение 605. 6-хлор-8-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



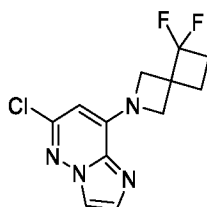
- 10 [1364] 6-хлор-8-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 3-(дифторметил)азетидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z : 259,1 [M+H].

Промежуточное соединение 606. 6-хлор-8-(3-циклопропилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



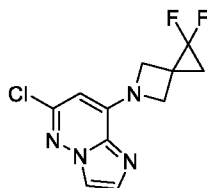
- 15 [1365] 6-хлор-8-(3-циклопропилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 3-циклопропилазетидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z : 349,1 [M+H].

Промежуточное соединение 607. 6-хлор-8-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



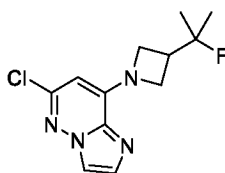
- 20 [1366] 6-хлор-8-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 5,5-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан 2,2,2-трифторацетат. ЭР/МС m/z : 285,1 [M+H].

Промежуточное соединение 608. 6-хлор-8-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



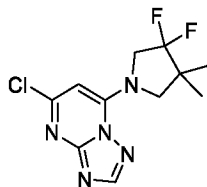
- 5 [1367] 6-хлор-8-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 1,1-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексана гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 271,1 [M+H].

Промежуточное соединение 609. 6-хлор-8-(3-(2-фторпропан-2-ил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



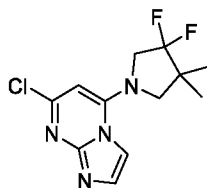
- 10 [1368] 6-хлор-8-(3-(2-фторпропан-2-ил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 3-(2-фторпропан-2-ил)азетидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 269,1 [M+H].

Промежуточное соединение 610. 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин



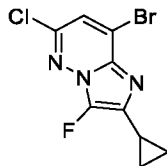
- 15 [1369] 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидина гидрохлорид и 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин соответственно, и реакцию проводили при к. т. в течение 1 ч. ЭР/МС m/z: 288,1 [M+H].
- 20

Промежуточное соединение 611. 7-хлор-5-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин



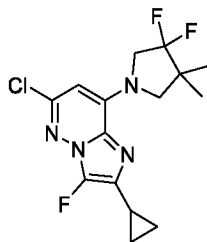
[1370] 7-хлор-5-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-б]пиридазин на 3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидина гидрохлорид и 5,7-дихлоримидазо[1,2-а]пиримидин соответственно, и реакцию проводили при 0°C в течение 10 мин. ЭР/МС m/z: 287,1 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 612. 8-бром-6-хлор-2-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин.**



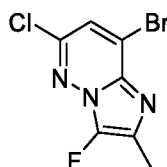
[1371] В раствор 8-бром-6-хлор-2-циклопропилимидазо[1,2-б]пиридазина (400 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (6,3 мл) добавляли SelectFluor (520 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в смеси EtOAc/вода, дважды экстрагировали EtOAc, объединенные органические вещества сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. 8-бром-6-хлор-2-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc/гексаны). ЭР/МС m/z: 290,00 [M+H].

15 **Промежуточное соединение 613. 6-хлор-2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин**



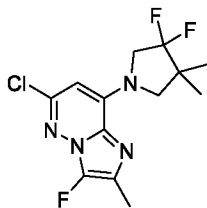
[1372] 6-хлор-2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-б]пиридазин на 3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-2-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин соответственно. ЭР/МС m/z: 345,1 [M+H].

Промежуточное соединение 614. 8-бром-6-хлор-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин.



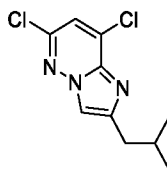
[1373] 8-бром-6-хлор-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 612, но заменяя 8-бром-6-хлор-2-циклопропилимидазо[1,2-б]пиридазин на 8-бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 263,93 [M+H].

Промежуточное соединение 615. 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин



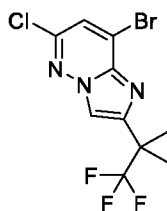
[1374] 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин
5 получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин соответственно. ЭР/МС *m/z*: 319,1 [M+H].

Промежуточное соединение 616. 8-бром-6-хлор-2-изобутилимидазо[1,2-*b*]пиридазин



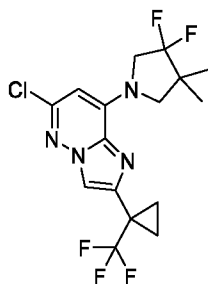
[1375] В раствор 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (400 мг, 1,9 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (3,8 мл)
добавляли 1-хлор-4-метилпентан-2-он (310 мг, 2,3 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70°C
и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и
разводили EtOAc/водой. Полученную смесь дважды экстрагировали EtOAc, объединенные органические
15 слои сушили над MgSO₄, фильтровали и конц. под вакуумом. Указанное в заголовке соединение очищали
с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны). ЭР/МС *m/z*: 244,10 [M+H].

Промежуточное соединение 617. 8-бром-6-хлор-2-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин.



[1376] 8-бром-6-хлор-2-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом,
описанным для промежуточного соединения 616, но заменяя 1-хлор-4-метилпентан-2-он на 2-бром-1-(1-
(трифторметил)циклопропил)этан-1-он. ЭР/МС *m/z*: 339,90 [M+H].

Промежуточное соединение 618. 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин

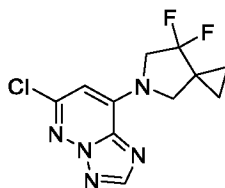


[1377] 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-2-(1-

- 5 (трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-2-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин соответственно. ЭР/МС m/z: 395,1 [M+H].

Промежуточное соединение 619. 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин

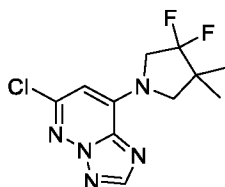
10



[1378] 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан и 8-бром-6-хлор-

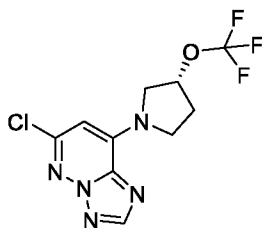
15 [1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин соответственно, и реакцию проводили при 40°C в течение 1 ч. ЭР/МС m/z: 286,1 [M+H].

Промежуточное соединение 620. 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин



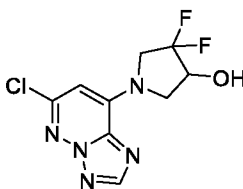
- 20 [1379] 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин соответственно, и реакцию проводили при 40°C в течение 1 ч. ЭР/МС m/z: 288,1 [M+H].

Промежуточное соединение 621. (R)-6-хлор-8-(3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин



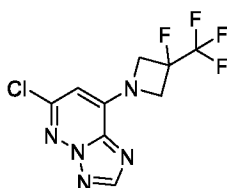
[1380] (R)-6-хлор-8-(3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали
5 способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид и 8-
бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на (3R)-3-(трифторметокси)пирролидина гидрохлорид и 8-бром-6-
хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин соответственно, и реакцию проводили при 40°C в течение 1 ч. ЭР/МС
m/z: 308,0 [M+H].

Промежуточное соединение 622. 1-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол



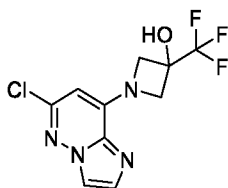
[1381] 1-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол получали
способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид и 8-
бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-
15 [1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин соответственно, и реакцию проводили при 40°C в течение 1 ч. ЭР/МС m/z:
276,1 [M+H].

Промежуточное соединение 623. 6-хлор-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин



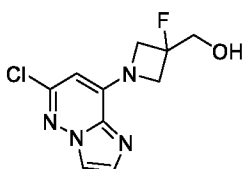
[1382] 6-хлор-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали
способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид и 8-
бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3-фтор-3-(трифторметил)азетидина гидрохлорид и 8-бром-6-хлор-
20 [1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин соответственно, и реакцию проводили при 40°C в течение 1 ч. ЭР/МС m/z:
296,1 [M+H].

Промежуточное соединение 624. 1-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-3-(трифторметил)азетидин-3-ол



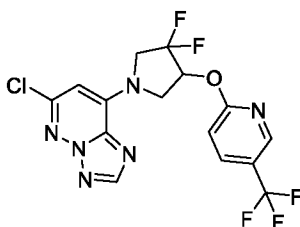
[1383] 1-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-3-(трифторметил)азетидин-3-ол получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на 3-(трифторметил)азетидин-3-ола гидрохлорид, и реакцию проводили при 85°C в течение 1 ч. ЭР/МС *m/z*: 293,1 [M+H].

Промежуточное соединение 625. (1-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метанол



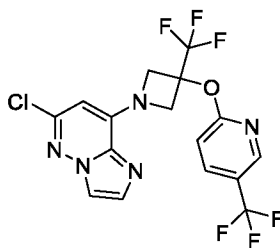
[1384] (1-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метанол получали способом, описанным для промежуточного соединения 596, но заменяя 3-фенилазетидина гидрохлорид на (3-фторазетидин-3-ил)метанол, и реакцию проводили при 85°C в течение 1 ч. ЭР/МС *m/z*: 257,1 [M+H].

Промежуточное соединение 626. 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин



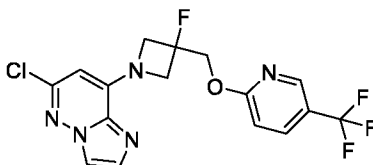
[1385] 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин получали следующим образом. К смеси 1-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (44 мг, 0,160 ммоль) и карбоната цезия (130 мг, 0,399 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин (0,039 мл, 0,319 ммоль) и смесь нагревали до 60°C в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 421,1 [M+H].

Промежуточное соединение 627. 6-хлор-8-(3-(трифторметил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



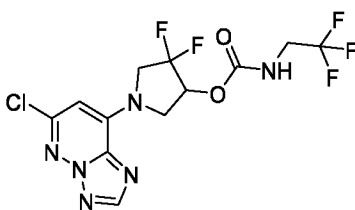
[1386] 6-хлор-8-(3-(трифторметил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 626, но заменяя 1-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол на 1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-(трифторметил)азетидин-3-ол. ЭР/МС m/z: 438,1 [M+H].

Промежуточное соединение 628. 6-хлор-8-(3-фтор-3-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1387] 6-хлор-8-(3-фтор-3-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 626, но заменяя 1-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол на 1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метанол. ЭР/МС m/z: 402,1 [M+H].

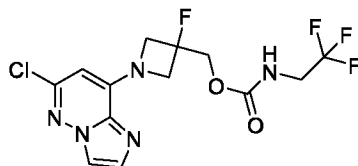
Промежуточное соединение 629. 1-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат



[1388] 1-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат получали следующим образом. В раствор 1-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (44 мг, 0,160 ммоль) в ДМФ (1 мл) при 0°C добавляли NaH (7,3 мг, 0,192 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., после чего добавляли 1,1,1-трифтор-2-изоцианатэтан (30 мг, 0,239 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, обеспечивая нагревание до комнатной температуры. Добавляли дополнительное количество NaH (15 мг, 0,375 ммоль), затем добавляли 1,1,1-трифтор-2-изоцианат-этан (60 мг, 0,480 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли другую часть NaH (15 мг, 0,375 ммоль) и 1,1,1-трифтор-2-изоцианат-этана (60 мг, 0,480 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь гасили H₂O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом.

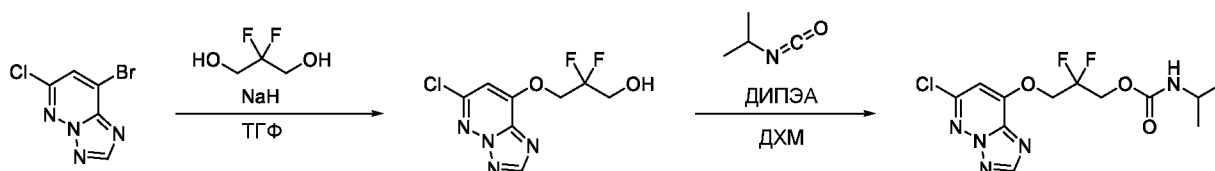
Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 1-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил(2,2,2-трифторэтил)карбамата. ЭР/МС m/z: 401,1 [M+H].

Промежуточное соединение 630. (1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат



[1389] (1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат получали способом, описанным для промежуточного соединения 629, но заменяя 1-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол на (1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метанол. ЭР/МС m/z: 382,1 [M+H].

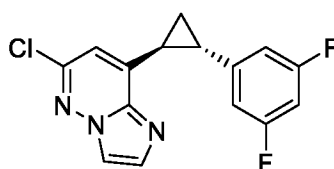
Промежуточное соединение 631. 3-((6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропилизопропилкарбамат



[1390] В раствор 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазина (200 мг, 0,86 ммоль) и 2,2-дифторпропан-1,3-диола (288 мг, 2,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли NaH (39 мг, 1,70 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, обеспечивая нагревание до комнатной температуры, затем гасили H₂O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 3-((6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ола. ЭР/МС m/z: 265,1 [M+H].

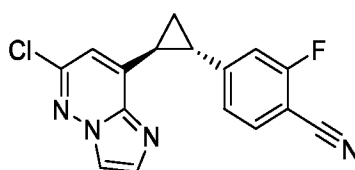
[1391] В раствор 3-((6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ола (90 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ДИПЭА (0,59 мл, 3,4 ммоль), затем 2-изоцианатопропан (0,33 мл, 3,4 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч., затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 3-((6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропилизопропилкарбамата. ЭР/МС m/z: 350,1 [M+H].

Промежуточное соединение 632. 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин



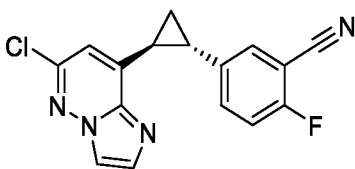
[1392] 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин (рацемическую смесь) получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин (299 мг, 1,29 ммоль, 1,2 экв.), рацемический 2-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (300 мг, 1,07 ммоль, 1 экв.), карбонат цезия (698 мг, 2,14 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (88 мг, 10 мол. %). Твердые вещества растворяли в диоксане (3 мл) и H₂O (1,5 мл) и смесь дегазировали с помощью N₂. Флакон герметизировали и нагревали до 120°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 306,0 [M+H].

Промежуточное соединение 633. 4-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-фторбензонитрил



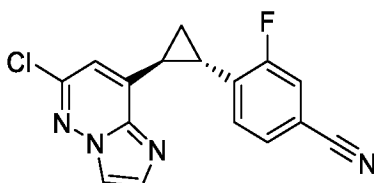
[1393] 4-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-фтор-бензонитрил (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 628, но заменяя 2-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 2-фтор-4-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]бензонитрил. ЭР/МС *m/z*: 313,1 [M+H].

Промежуточное соединение 634. 5-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-фторбензонитрил



[1394] 5-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-фтор-бензонитрил (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 628, но заменяя 2-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 2-фтор-5-[(1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]бензонитрил. ЭР/МС *m/z*: 313,1 [M+H].

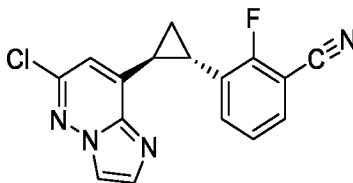
Промежуточное соединение 635. 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил



[1395] 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 628, но заменяя 2-

[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 3-фтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 313,1 [M+H].

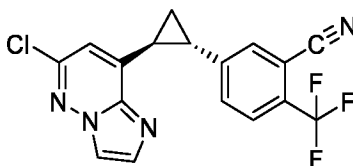
Промежуточное соединение 636. 3-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил



5

[1396] 3-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 628, но заменяя 2-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 2-фтор-3-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 313,1 [M+H].

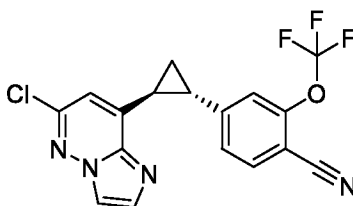
10 **Промежуточное соединение 637. 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил**



[1397] 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 363,0 [M+H].

15

Промежуточное соединение 638. 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил

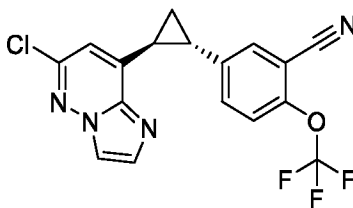


20

[1398] 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 379,0 [M+H].

25

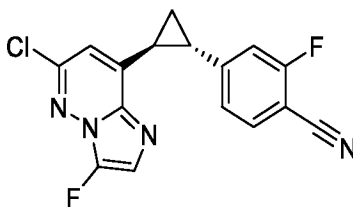
Промежуточное соединение 639. 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил



[1399] 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-

- 5 (трифторметокси)бензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 379,0 [M+H].

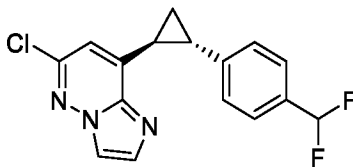
Промежуточное соединение 640. 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил



[1400] 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин и 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-

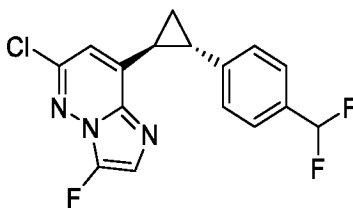
- 15 (трифторметил)бензонитрил на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин и 2-фтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил соответственно. ЭР/МС m/z: 331,1 [M+H].

Промежуточное соединение 641. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



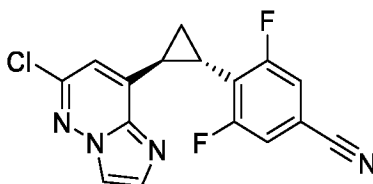
[1401] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 2-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 320,1 [M+H].

Промежуточное соединение 642. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(диформетил)фенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



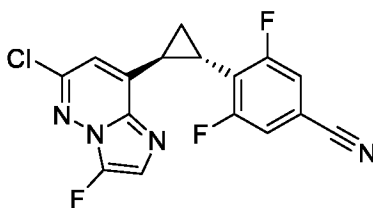
[1402] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(диформетил)фенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин
5 получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин и 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин и 2-((1S,2S)-2-(4-(диформетил)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан соответственно. ЭР/МС m/z: 338,1 [M+H].

Промежуточное соединение 643. 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил



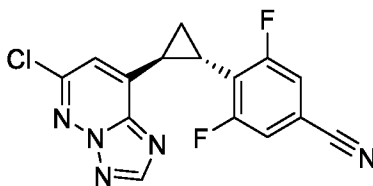
[1403] 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил
15 получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 3,5-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 331,1 [M+H].

Промежуточное соединение 644. 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил



[1404] 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-
дифторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 8-
бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин и 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-
ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин и 3,5-
25 дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил
соответственно. ЭР/МС m/z: 349,1 [M+H].

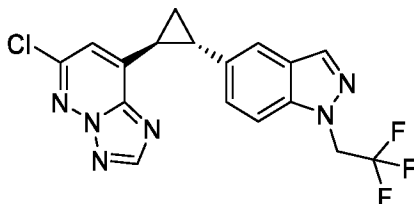
Промежуточное соединение 645. 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил



[1405] 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-

- 5 дифторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин и 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин и 3,5-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил соответственно. ЭР/МС m/z: 332,0 [M+H].

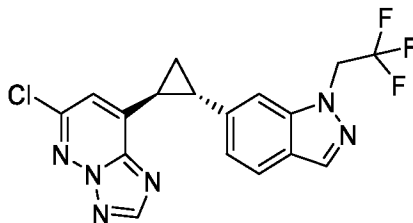
10 **Промежуточное соединение 646. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин**



[1406] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-

- 15 б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин и 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин и 5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол соответственно, и реакцию проводили при 90°C. ЭР/МС m/z: 393,1 [M+H].

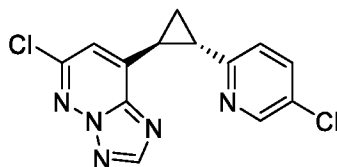
20 **Промежуточное соединение 647. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин**



[1407] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-

- 25 б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин и 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин и 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол соответственно, и реакцию проводили при 80°C. ЭР/МС m/z: 393,1 [M+H].

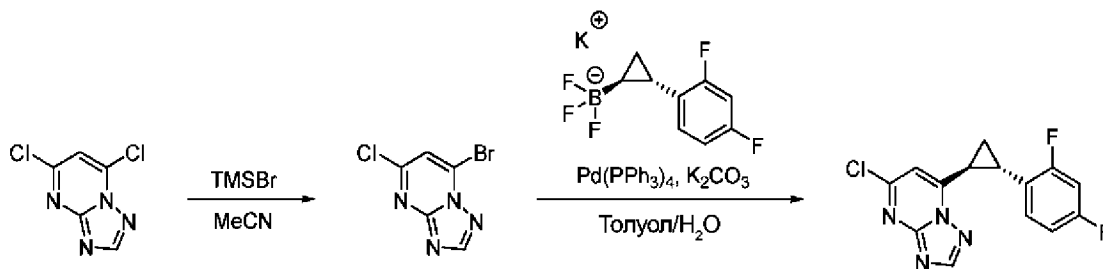
Промежуточное соединение 648. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин



[1408] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин

- 5 получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин и 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин и 5-хлор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин соответственно, и реакцию проводили при 80°C. ЭР/МС m/z: 306,0 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 649. 5-хлор-7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин**



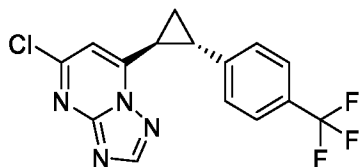
[1409] 5-хлор-7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин

- 15 получали следующим образом. В раствор 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидина (1,0 г, 5,29 ммоль) в MeCN (25 мл) добавляли бромтриметилсилан (3,49 мл, 26,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Суспензию фильтровали, промывали MeCN и затем очищали твердые вещества с помощью хроматографии на силикагеле (0–15% MeOH/ДХМ) с получением 7-бром-5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидина. ЭР/МС m/z: 233,0 [M+H].

[1410] В сосуд для микроволновой обработки загружали 7-бром-5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-

- 20 а]пиримидин (117 мг, 0,50 ммоль), калия ((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)трифторборат (100 мг, 0,385 ммоль), карбонат калия (159 мг, 1,15 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (22 мг, 0,019 ммоль). Твердые вещества растворяли в толуоле (2 мл) и H₂O (0,4 мл) и смесь дегазировали с помощью N₂. Флакон герметизировали и нагревали до 80°C в течение 1 ч. Затем реакцию смесь охлаждали и фильтровали через целит, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали с
- 25 помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 5-хлор-7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидина. ЭР/МС m/z: 307,0 [M+H].

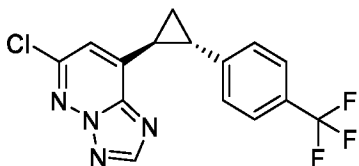
Промежуточное соединение 650. 5-хлор-7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин



[1411] 5-хлор-7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин

5 получали способом, описанным для промежуточного соединения 649, но заменяя калия ((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)трифторборат на калия трифтор((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)борат. ЭР/МС m/z: 339,1 [M+H].

Промежуточное соединение 651. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-б]пиридазин

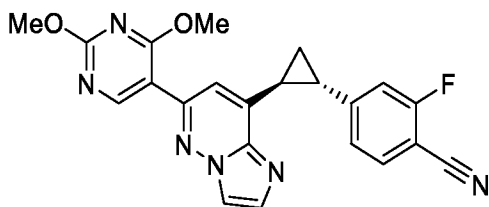


[1412] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-б]пиридазин

10 получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-б]пиридазин (50 мг, 0,214 ммоль), калия трифтор((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)борат (48 мг, 0,164 ммоль), карбонат калия (68 мг, 0,493 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (10 мг, 0,0082 ммоль). Твердые вещества растворяли в толуоле (1 мл) и H₂O (0,2 мл) и смесь дегазировали с помощью N₂. Флакон герметизировали и нагревали до 110°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали под вакуумом, а полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-б]пиридазина. ЭР/МС m/z: 339,0

20 [M+H].

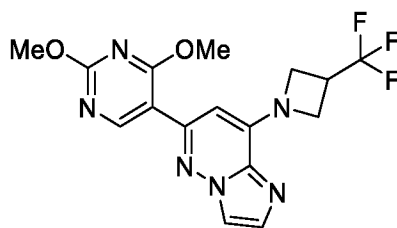
Промежуточное соединение 652. 4-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-фторбензонитрил



[1413] 4-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-

25 фтор-бензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 4-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-фтор-бензонитрил. ЭР/МС m/z: 417,1 [M+H].

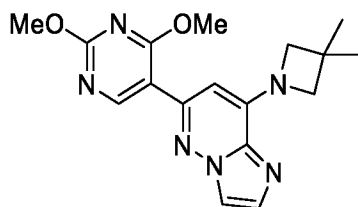
Промежуточное соединение 653. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин



[1414] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин

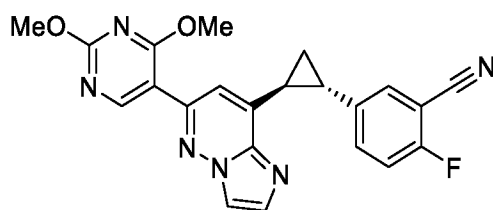
5 получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС m/z : 381,1 [M+H].

Промежуточное соединение 654. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



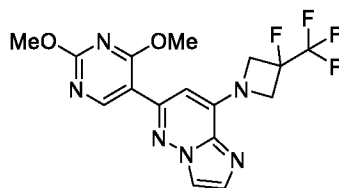
10 **[1415]** 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС m/z : 341,2 [M+H].

15 **Промежуточное соединение 655. 5-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-фторбензонитрил**



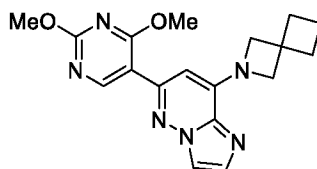
20 **[1416]** 5-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-фтор-бензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 5-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил]-2-фтор-бензонитрил. ЭР/МС m/z : 417,1 [M+H].

Промежуточное соединение 656. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



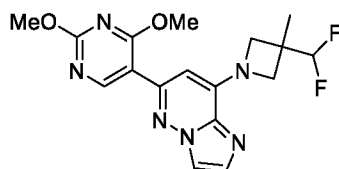
[1417] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС m/z : 399,1 [M+H].

Промежуточное соединение 657. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



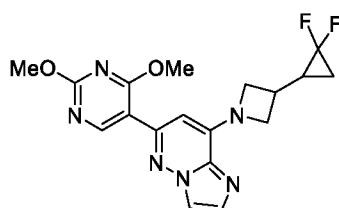
[1418] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС m/z : 353,2 [M+H].

Промежуточное соединение 658. 8-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



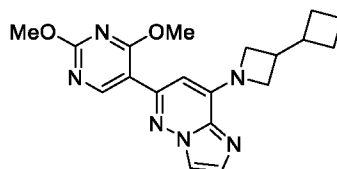
[1419] 8-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС m/z : 377,2 [M+H].

Промежуточное соединение 659. 8-(3-(2,2-дифторциклопропил)азетидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



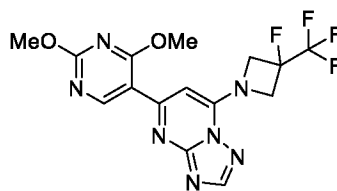
[1420] 8-(3-(2,2-дифторциклопропил)азетидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(3-(2,2-дифторциклопропил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 389,2 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 660. 8-(3-циклобутилазетидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин**



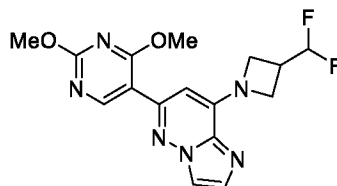
[1421] 8-(3-циклобутилазетидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(3-циклобутилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 367,2 [M+H].

Промежуточное соединение 661. 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин



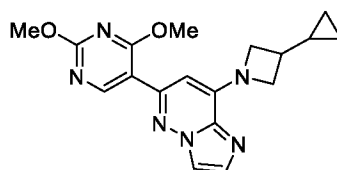
15 [1422] 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 5-хлор-7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин. ЭР/МС *m/z*: 400,1 [M+H].

20 **Промежуточное соединение 662. 8-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин**



[1423] 8-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 363,1 [M+H].

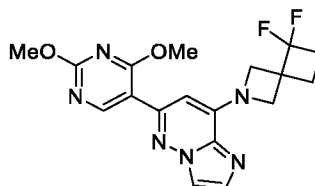
Промежуточное соединение 663. 8-(3-циклопропилазетидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



[1424] 8-(3-циклопропилазетидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин

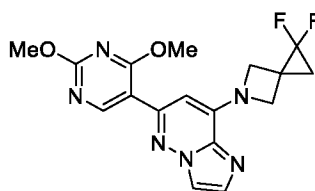
5 получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(3-циклопропилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 353,2 [M+H].

Промежуточное соединение 664. 8-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



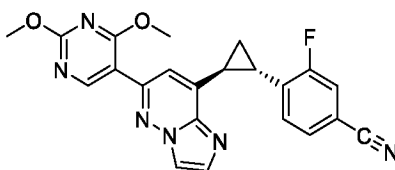
10 [1425] 8-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 389,2 [M+H].

Промежуточное соединение 665. 8-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



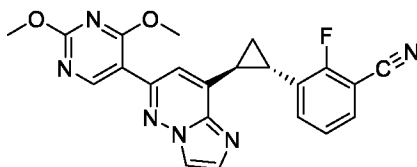
15 [1426] 8-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 375,2 [M+H].

Промежуточное соединение 666. 4-((1*S*,2*S*)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил



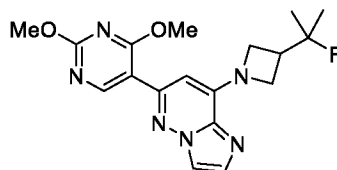
[1427] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил. ЭР/МС *m/z*: 417,1 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 667. 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил**



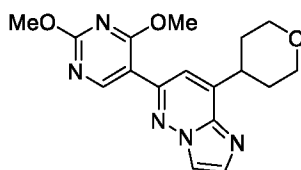
[1428] 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 3-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил. ЭР/МС *m/z*: 417,2 [M+H].

Промежуточное соединение 668. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(2-фторпропан-2-ил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



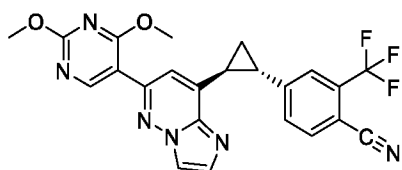
15 [1429] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(2-фторпропан-2-ил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(3-(2-фторпропан-2-ил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 373,2 [M+H].

20 **Промежуточное соединение 669. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин**



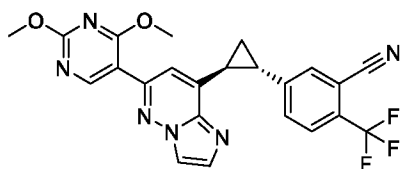
[1430] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 342,1 [M+H].

Промежуточное соединение 670. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил



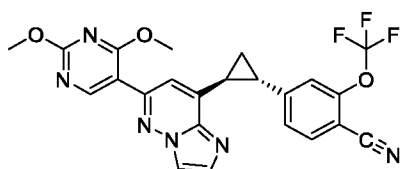
[1431] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 467,2 [M+H].

Промежуточное соединение 671. 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил



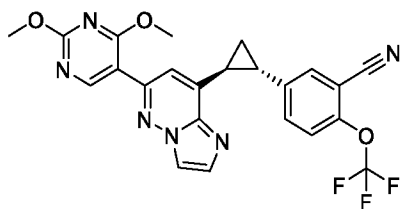
[1432] 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 467,1 [M+H].

Промежуточное соединение 672. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил



[1433] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 483,1 [M+H].

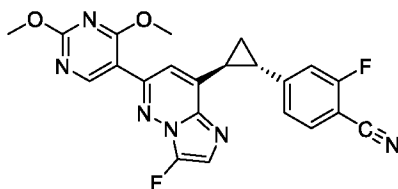
Промежуточное соединение 673. 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил



[1434] 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил.

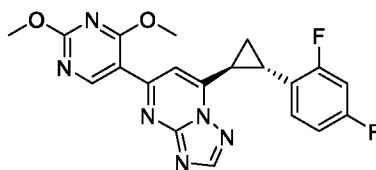
ЭР/МС *m/z*: 483,1 [M+H].

Промежуточное соединение 674. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил



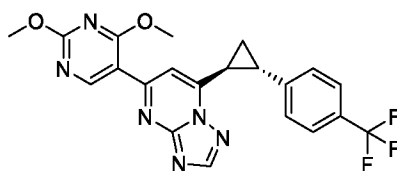
[1435] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил. ЭР/МС *m/z*: 435,1 [M+H].

Промежуточное соединение 675. 7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин



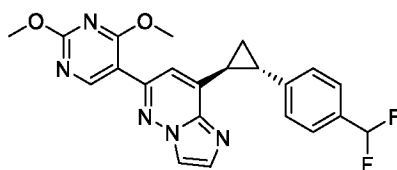
[1436] 7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 5-хлор-7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин. ЭР/МС *m/z*: 411,1 [M+H].

Промежуточное соединение 676. 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин



[1437] 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 5-хлор-7-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин. ЭР/МС *m/z*: 443,2 [M+H].

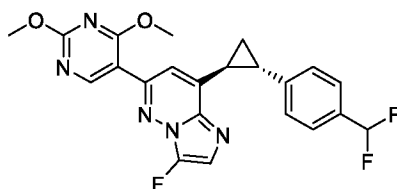
Промежуточное соединение 677. 8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1438] 8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазин-5-

5 ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 424,2 [M+H].

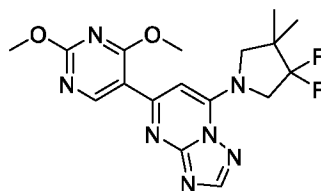
Промежуточное соединение 678. 8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



[1439] 8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазин-5-ил)-3-

фторимидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 442,2 [M+H].

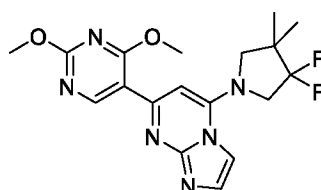
Промежуточное соединение 679. 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксиимидазин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин



[1440] 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксиимидазин-5-ил)-

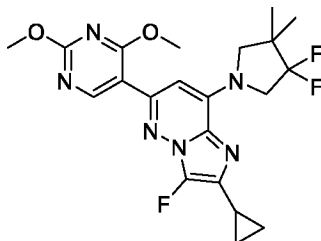
[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин. ЭР/МС m/z: 392,2 [M+H].

Промежуточное соединение 680. 5-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-7-(2,4-диметоксиимидазин-5-ил)имидазо[1,2-a]пиримидин



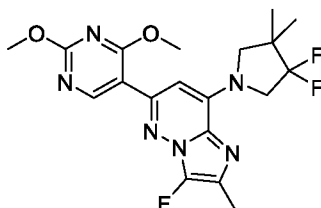
[1441] 5-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-7-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 7-хлор-5-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин. ЭР/МС m/z : 391,2 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 681. 2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин**



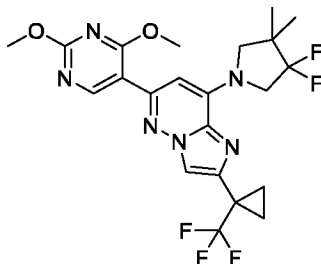
10 [1442] 2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС m/z : 449,2 [M+H].

Промежуточное соединение 682. 8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин



15 [1443] 8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС m/z : 423,2 [M+H].

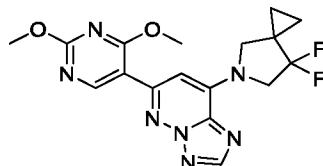
20 **Промежуточное соединение 683. 8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин**



[1444] 8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-

хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 499,2 [M+H].

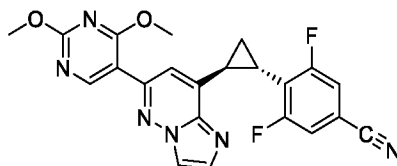
Промежуточное соединение 684. 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин



5

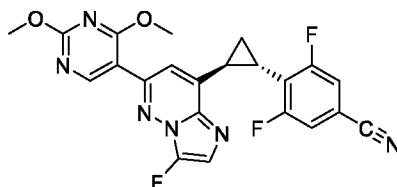
[1445] 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 390,2 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 685. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил**



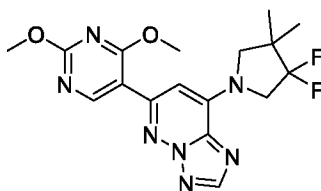
15 [1446] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил. ЭР/МС m/z: 435,1 [M+H].

Промежуточное соединение 686. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил



20 [1447] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил. ЭР/МС m/z: 453,2 [M+H].

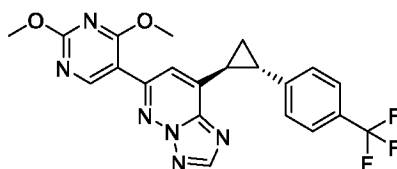
Промежуточное соединение 687. 8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин



[1448] 8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-

- 5 [1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин. ЭР/МС m/z : 392,2 [M+H].

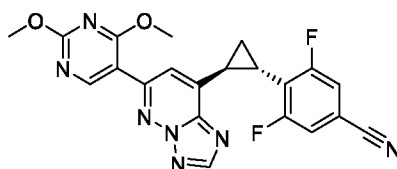
Промежуточное соединение 688. 6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин



10

[1449] 6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин. ЭР/МС m/z : 443,2 [M+H].

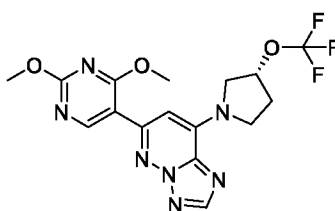
- 15 **Промежуточное соединение 689. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил**



- [1450] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил. ЭР/МС m/z : 436,2 [M+H].

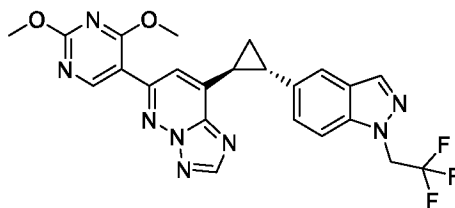
20

Промежуточное соединение 690. (R)-6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-8-(3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин



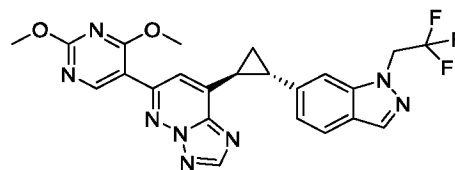
[1451] (R)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на (R)-6-хлор-8-(3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 412,1 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 691. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин**



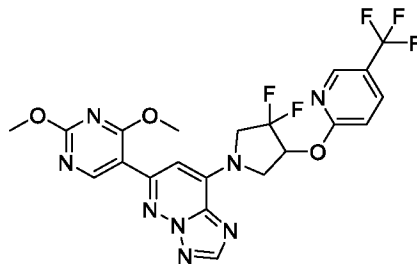
[1452] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 497,2 [M+H].

Промежуточное соединение 692. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин



[1453] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 497,2 [M+H].

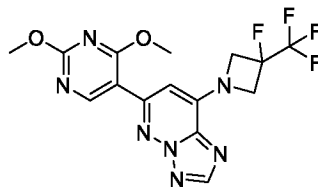
Промежуточное соединение 693. 8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин



[1454] 8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-

хлор-8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 525,2 [M+H].

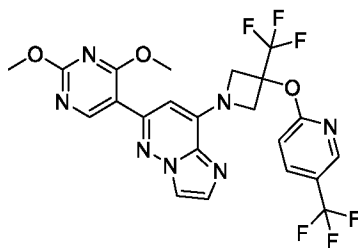
Промежуточное соединение 694. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин



5

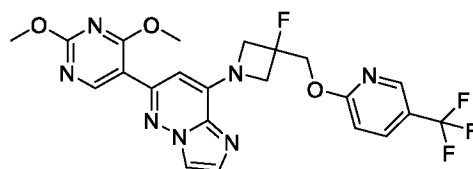
[1455] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 400,2 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 695. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(трифторметил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин**



15 [1456] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(трифторметил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(3-(трифторметил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 542,2 [M+H].

Промежуточное соединение 696. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фтор-3-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин

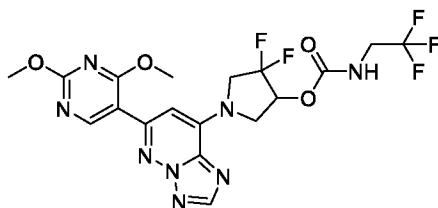


20

[1457] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фтор-3-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-(3-фтор-3-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 506,2 [M+H].

25

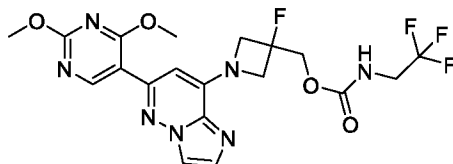
Промежуточное соединение 697. 1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат



[1458] 1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-4,4-

- 5 дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 1-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат. ЭР/МС *m/z*: 505,2 [M+H].

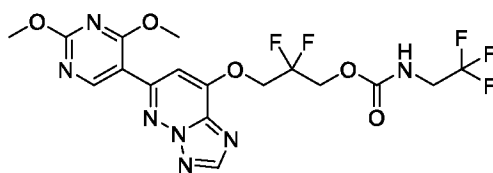
Промежуточное соединение 698. (1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метил(2,2,2-трифторэтил)карбамат



[1459] (1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-

- 15 ил)Метил(2,2,2-трифторэтил)карбамат получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на (1-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)Метил(2,2,2-трифторэтил)карбамат. ЭР/МС *m/z*: 486,2 [M+H].

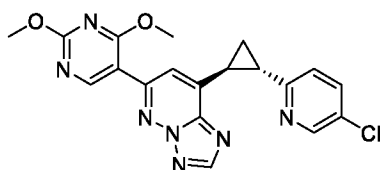
Промежуточное соединение 699. 3-((6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил(2,2,2-трифторэтил)карбамат



[1460] 3-((6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-

- 20 дифторпропил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 3-((6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил-изопропилкарбамат. ЭР/МС *m/z*: 454,2 [M+H].

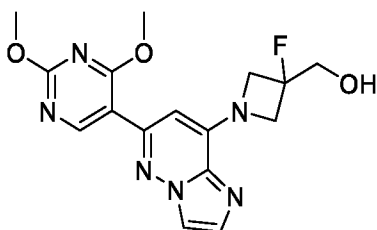
Промежуточное соединение 700. 8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин



[1461] 8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)-

5 [1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 410,0 [M+H].

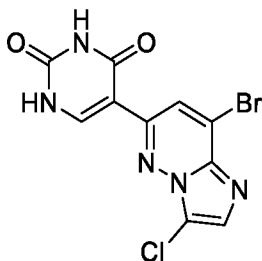
Промежуточное соединение 701. (1-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метанол



[1462] (1-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метанол

получали следующим образом. В раствор 8-бром-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (150 мг, 0,446 ммоль) и (3-фторазетидин-3-ил)метанола (70 мг, 0,669 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли ДИПЭА (0,117 мл, 0,669 ммоль), и смесь нагревали до 120°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали, разводили с помощью EtOAc и промывали солевым раствором. Органические вещества сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–20% MeOH/ДХМ) с получением (1-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метанола. ЭР/МС m/z: 361,2 [M+H].

Промежуточное соединение 702. 5-(8-бром-3-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

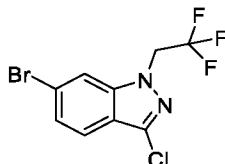


[1463] 5-(8-бром-3-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. К смеси 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона

(100 мг, 0,290 ммоль) и N-хлорсукцинимид (37 мг, 0,276 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли ДИПЭА (0,076 мл, 0,435 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч., после чего добавляли водный раствор Na₂O₃ и воду. Смесь перемешивали в течение 2 мин., затем фильтровали, промывая смесью

MeCN/вода. Твердые вещества сушили под вакуумом с получением 5-(8-бром-3-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 341,9 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,59 (с, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,97 (с, 1H).

Промежуточное соединение 703. 6-бром-3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол

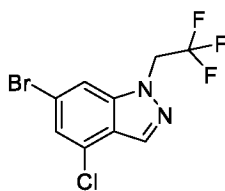


5

[1464] К смеси 6-бром-3-хлор-1H-индазола (500 мг, 2,16 ммоль) и карбоната цезия (704 мг, 2,16 ммоль) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (0,358 мл, 2,48 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч., затем разводили EtOAc и дважды промывали соевым раствором. Объединенные органические вещества сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазола. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,62–7,54 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 4,84 (к, J = 8,3 Гц, 2H).

10

Промежуточное соединение 704. 6-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол

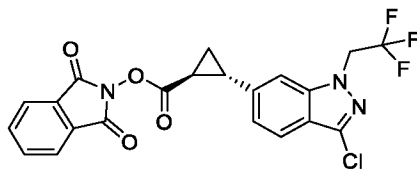


15

[1465] 6-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол получали способом, описанным для промежуточного соединения 703, но заменяя 6-бром-3-хлор-1H-индазол на 6-бром-4-хлор-1H-индазол. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,13 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,90 (к, J = 8,3 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 705. 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат

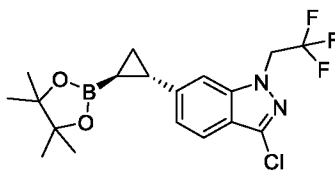
20



[1466] 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат получали способом, описанным для стадий 1 и 2 промежуточного соединения 72, но заменяя 5-бром-2-хлорбензонитрил на 6-бром-3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол, и стадию 1 проводили при 70°C. ЭР/МС m/z: 464,1 [M+H].

25

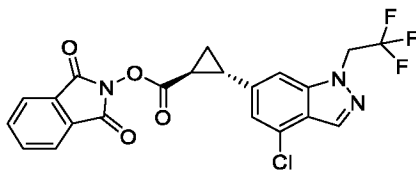
Промежуточное соединение 706. 3-хлор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол



[1467] 3-хлор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-

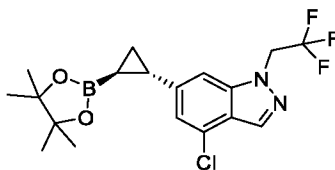
трифторэтил)-1H-индазол получали следующим образом. В раствор 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропан-1-карбоксилата (385 мг, 0,830 ммоль) и B2pin2 (632 мг, 2,49 ммоль) в трифтортолуоле (4 мл) добавляли трет-бутил-изоникотинат (0,071 мл, 0,415 ммоль). Смесь нагревали до 105°C в течение 5 ч., затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 3-хлор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазола. ЭР/МС m/z: 401,2 [M+H].

Промежуточное соединение 707. 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат



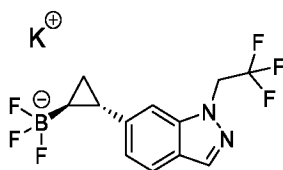
[1468] 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат получали способом, описанным для стадий 1 и 2 промежуточного соединения 72, но заменяя 5-бром-2-хлорбензонитрил на 6-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол, и стадию 1 проводили при 70°C. ЭР/МС m/z: 464,1 [M+H].

Промежуточное соединение 708. 4-хлор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол



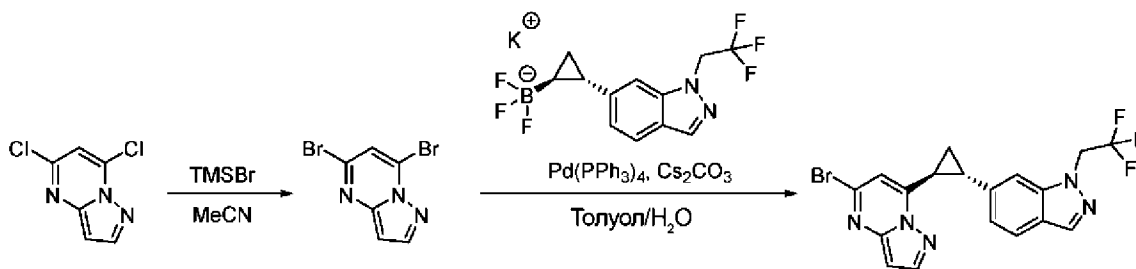
[1469] 4-хлор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол получали способом, описанным для промежуточного соединения 706, но заменяя 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат на 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат. ЭР/МС m/z: 401,1 [M+H].

Промежуточное соединение 709. Калия трифтор((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)борат



[1470] Калия трифтор((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)борат получали способом, описанным для промежуточного соединения 448, но заменяя 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 7,92 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,87 (дд, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 5,21 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 1,80–1,72 (м, 1H), 0,85 (тд, J = 7,4, 2,6 Гц, 1H), 0,52 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 0,09–0,02 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетон-d₆) δ -71,97 (т, J = 9,0 Гц), -145,46 (д, J = 77,9 Гц).

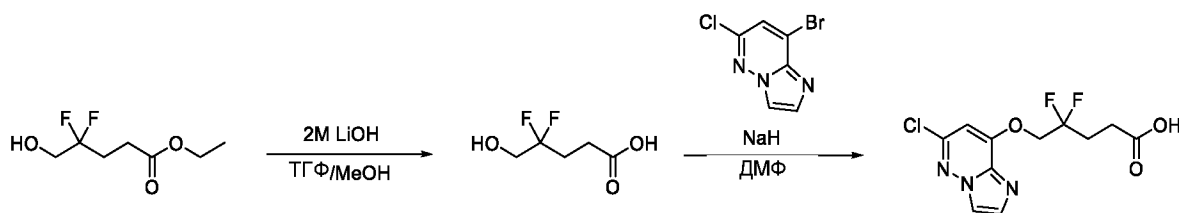
Промежуточное соединение 710. 5-бром-7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



[1471] 5-бром-7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил) пиразоло[1,5-a]пиримидин получали следующим образом. В раствор 5,7-дихлорпиразоло[1,5-a]пиримидина (0,500 г, 2,66 ммоль) в MeCN (13 мл) добавляли бромтриметилсилан (1,75 мл, 13,3 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Суспензию фильтровали, промывая MeCN, и твердые вещества сушили под вакуумом с получением 5,7-дибромпиразоло[1,5-a]пиримидина. ЭР/МС m/z: 276,0 [M+H].

[1472] В сосуд для микроволновой обработки загружали 5,7-дибромпиразоло[1,5-a]пиримидин (354 мг, 1,28 ммоль), калия трифтор((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)борат (295 мг, 0,852 ммоль), карбонат цезия (833 мг, 2,56 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (49 мг, 0,043 ммоль). Твердые вещества растворяли в толуоле (5 мл) и H₂O (1 мл) и смесь дегазировали с помощью N₂. Флакон герметизировали и нагревали до 100°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали под вакуумом, а полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 5-бром-7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидина. ЭР/МС m/z: 436,1 [M+H].

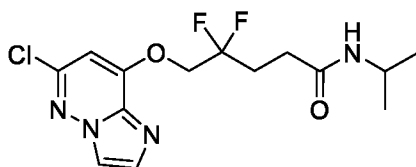
Промежуточное соединение 711. 5-((6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифторпентановая кислота



[1473] В раствор этил-4,4-дифтор-5-гидроксипентаноата (500 мг, 2,74 ммоль) в ТГФ (8 мл) и МеОН (4 мл) добавляли 2 М LiOH (4 мл, 8 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, обеспечивая нагревание до комнатной температуры, затем разводили водой и промывали EtOAc. Водную фазу подкисляли с помощью 2 М HCl, затем дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4,4-дифтор-5-гидроксипентановой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки.

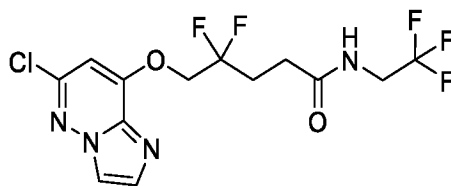
[1474] В раствор 4,4-дифтор-5-гидроксипентановой кислоты (423 мг, 2,74 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 0°C добавляли NaH (231 мг, 6,04 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 мин., после чего добавляли 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин (638 мг, 2,74 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч., обеспечивая нагревание до комнатной температуры, затем гасили водой и промывали EtOAc. Водную фазу подкисляли с помощью 2 М HCl, затем дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5-((6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифторпентановой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС m/z: 305,5 [M+H].

Промежуточное соединение 712. 5-((6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-изопропилпентанамид



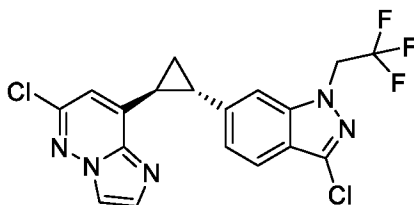
[1475] 5-((6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-изопропилпентанамид получали следующим образом. В раствор 5-((6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифторпентановой кислоты (75 мг, 0,245 ммоль) и HATU (112 мг, 0,294 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли изопропиламин (0,032 мл, 0,368 ммоль), затем ДИПЭА (0,128 мл, 0,736 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч., затем разводили EtOAc и дважды промывали соевым раствором. Объединенные органические вещества затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 5-((6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-изопропилпентанамида. ЭР/МС m/z: 347,1 [M+H].

Промежуточное соединение 713. 5-((6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-(2,2,2-трифторэтил)пентанамид



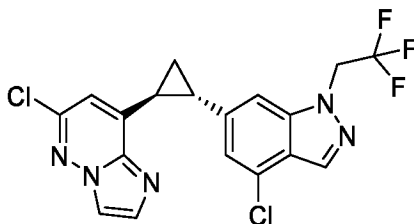
[1476] 5-((6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-(2,2,2-трифторэтил)пентанамид получали способом, описанным для промежуточного соединения 712, но заменяя изопропиламин на 2,2,2-трифторэтанамиин. ЭР/МС *m/z*: 387,1 [M+H].

Промежуточное соединение 714. 6-хлор-8-((1*S*,2*S*)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



[1477] 6-хлор-8-((1*S*,2*S*)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 3-хлор-6-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол, и реакцию проводили при 90°C в течение 16 ч. ЭР/МС *m/z*: 426,1 [M+H].

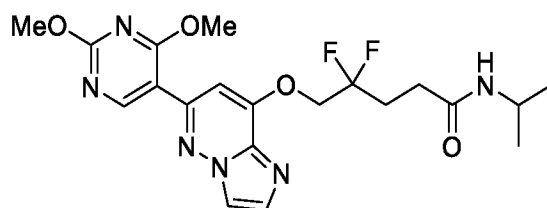
Промежуточное соединение 715. 6-хлор-8-((1*S*,2*S*)-2-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



[1478] 6-хлор-8-((1*S*,2*S*)-2-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 4-хлор-6-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол, и реакцию проводили при 90°C в течение 16 ч. ЭР/МС *m/z*: 426,0 [M+H].

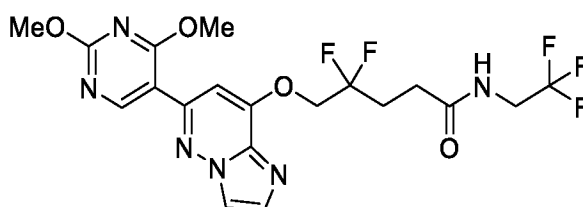
[1479]

Промежуточное соединение 716. 5-((6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-изопропилпентанамид



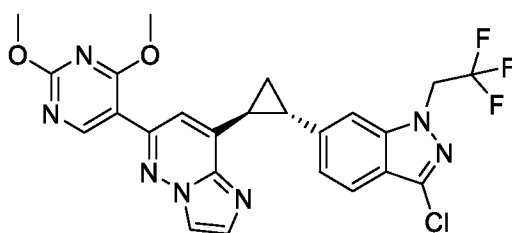
[1480] 5-((6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-изопропилпентанамид получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 5-((6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-изопропилпентанамид. ЭР/МС m/z : 451,2 [M+H].

Промежуточное соединение 717. 5-((6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-(2,2,2-трифторэтил)пентанамид



[1481] 5-((6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-(2,2,2-трифторэтил)пентанамид получали способом, описанным для **промежуточного соединения 18**, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 5-((6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-(2,2,2-трифторэтил)пентанамид. ЭР/МС m/z : 491,1 [M+H].

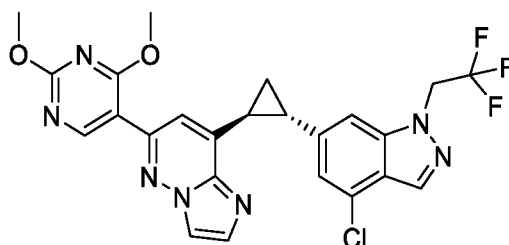
Промежуточное соединение 718. 8-((1*S*,2*S*)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



[1482] 8-((1*S*,2*S*)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин получали следующим образом. 6-хлор-8-((1*S*,2*S*)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (40 мг, 0,0938 ммоль), карбонат цезия (61 мг, 0,118 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (8 мг, 0,00938 ммоль) отвешивали в сосуд для микроволновой обработки и добавляли диоксан (0,4 мл) и воду (0,2 мл). Смесь дегазировали с помощью N₂, затем сосуд герметизировали и нагревали до 70°C. В отдельном сосуде (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (26 мг, 0,141 ммоль) обрабатывали ультразвуком с помощью диоксана (0,4 мл) и смесь дегазировали с помощью N₂. Затем суспензию добавляли по каплям к нагретому раствору арилхлорида, катализатора и основания в течение 45 мин. Смесь перемешивали при 70°C в течение дополнительных 30 мин., затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит,

промывали с помощью ДХМ. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–20% MeOH/ДХМ) с получением 8-((1S,2S)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 530,2 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 719. 8-((1S,2S)-2-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин**



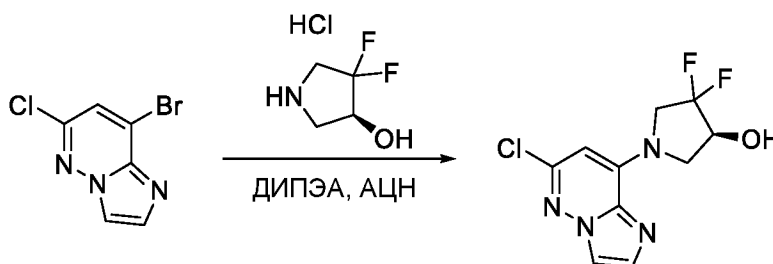
[1483] 8-((1S,2S)-2-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для **промежуточного соединения 718**, но заменяя 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 530,2 [M+H].

Промежуточное соединение 720. (S)-4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорид



15 [1484] (S)-4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорид получали следующим образом. В раствор трет-бутил-(S)-3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (5,20 г, 23,3 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20,0 мл) постепенно добавляли 4,0 М HCl в диоксане (16,0 мл, 64,0 ммоль, 2,75 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,21 (с, 2H), 6,68–6,51 (м, 1H), 4,36–4,24 (м, 1H), 3,71–3,12 (м, 4H). 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-d6) δ -106,08–-107,51 (м), -120,49–-122,00 (м).

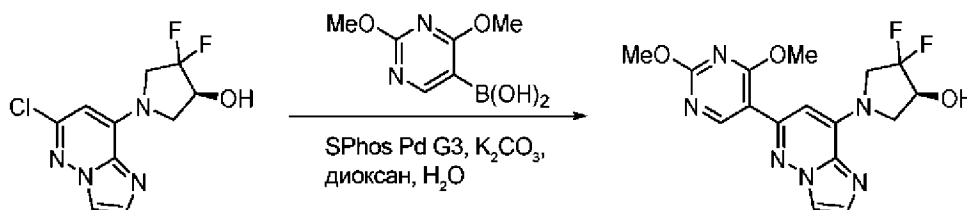
Промежуточное соединение 721. (S)-1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол



[1485] (S)-1-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол получали следующим образом. Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (3,64 г, 15,7 ммоль, 1 экв.), (S)-4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорида (2,50 г, 15,7 ммоль, 1 экв.) и ДИПЭА (6,55 мл, 37,6 ммоль, 2,4 экв.) в АЦН (50,0 мл) перемешивали при 85°C в течение 7 ч. Раствор разводили водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл).

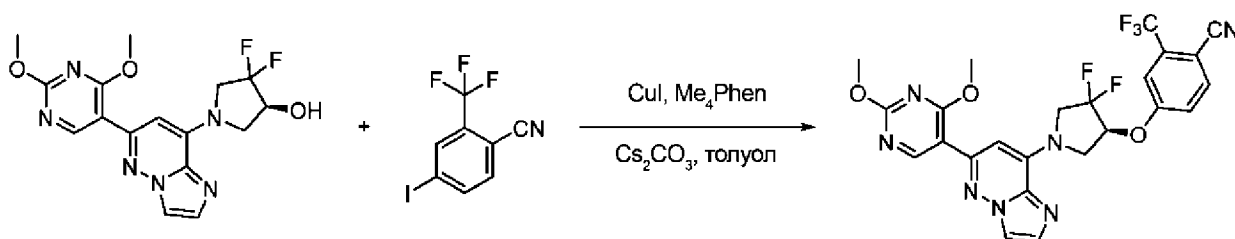
Органические фракции объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал загружали на целит и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах). ЭР/МС *m/z*: 275,0 [M+H].

Промежуточное соединение 722. (S)-1-(6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол



[1486] (S)-1-(6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол получали следующим образом. В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали (2,4-диметоксиимидин-5-ил)бороновую кислоту (2,54 г, 13,8 ммоль, 1,2 экв.), SPhos Pd G3 (350 мг, 0,449 ммоль, 0,039 экв.) и карбонат калия (3,18 г, 23,0 ммоль, 2 экв.). К нему добавляли (S)-1-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол (3,16 г, 11,5 ммоль, 1 экв.), растворенный в 1,4-диоксане (60,0 мл). Затем добавляли воду (10,0 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в атмосфере аргона в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры раствор разводили водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 150 мл). Органические фракции объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал загружали на целит и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС *m/z*: 379,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,28–6,23 (м, 2H), 4,54–4,06 (м, 5H), 4,00 3,96 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -109,29–111,10 (м), -122,68 (д, *J* = 233,0 Гц).

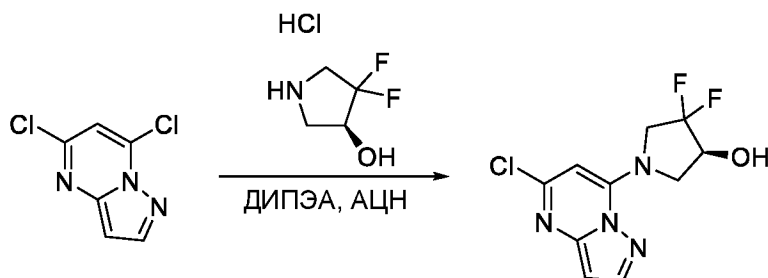
Промежуточное соединение 723. (S)-4-((1-(6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметил)бензонитрил



[1487] (S)-4-((1-(6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметил)бензонитрил получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали йодид меди(I) (41 мг, 0,215 ммоль, 1,63 экв.), 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин (6 мг, 0,026 ммоль, 0,2 экв.), карбонат цезия (65 мг, 0,198 ммоль, 1,5 экв.), (S)-1-(6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол (50 мг, 0,132 ммоль,

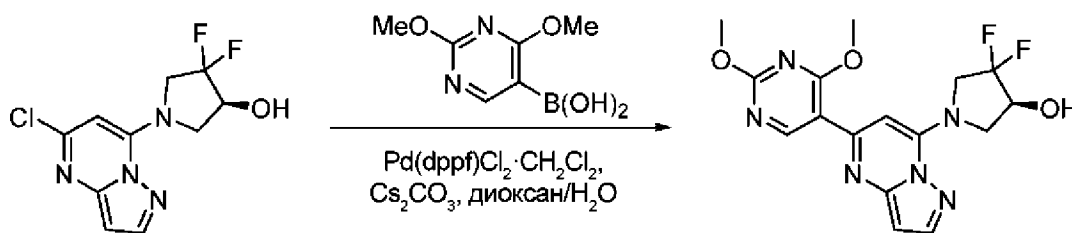
1 экв.) и 4-йод-2-(трифторметил)бензонитрил (43 мг, 0,145 ммоль, 1,1 экв.). Сосуд герметизировали и добавляли толуол (3,0 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь постепенно нагревали до 120°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь развели EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 548,0 [M+H].

Промежуточное соединение 724. (S)-1-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол



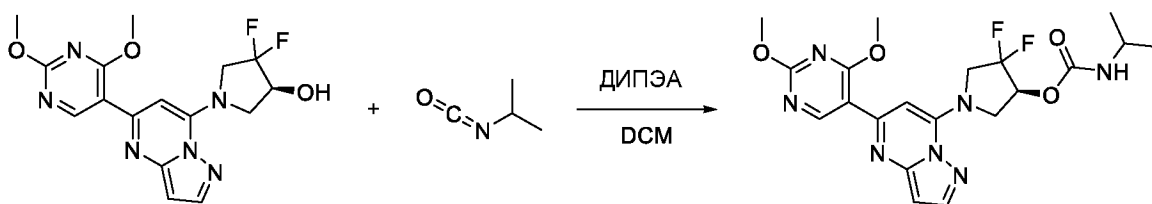
[1488] (S)-1-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол получали следующим образом. Раствор 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (236 мг, 1,25 ммоль, 1 экв.), (S)-4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорида (200 мг, 1,25 ммоль, 1 экв.) и ДИПЭА (0,52 мл, 3,01 ммоль, 2,4 экв.) в АЦН (10,0 мл) перемешивали при 85°C в течение 3 ч. 15 мин. Реакционную смесь развели водой, полученные твердые вещества фильтровали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 275,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,30 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,53–3,90 (м, 5H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -110,37 (д, J = 232,8 Гц), -122,92 (д, J = 232,9 Гц).

Промежуточное соединение 725. (S)-1-(5-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол



[1489] (S)-1-(5-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол получали следующим образом. Раствор (S)-1-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (263 мг, 0,958 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (78 мг, 0,096 ммоль, 0,1 экв.) и карбоната цезия (624 мг, 1,92 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (6,0 мл) и воде (0,80 мл) постепенно нагревали до 70°C. В отдельном сосуде (2,4-диметоксиимидин-5-ил)бороновую кислоту (238 мг, 1,29 ммоль, 1,35 экв.) обрабатывали ультразвуком в 1,4-диоксане (6,0 мл). Суспензию постепенно добавляли к реакционной смеси в течение 40 минут. Раствор перемешивали при 70°C в течение еще 2 ч. перед разбавлением с помощью EtOAc и фильтрованием через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 379,1 [M+H].

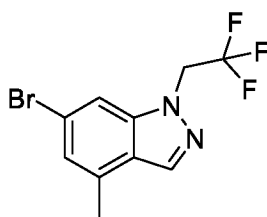
Промежуточное соединение 726. (S)-1-(5-(2,4-диметоксиимиридин-5-ил)пиаазоло[1,5-а]пириимидин-7-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-илизопропилкарбамат



[1490] (S)-1-(5-(2,4-диметоксиимиридин-5-ил)пиаазоло[1,5-а]пириимидин-7-ил)-4,4-

- 5 дифторпирролидин-3-илизопропилкарбамат получали следующим образом. В раствор (S)-1-(5-(2,4-диметоксиимиридин-5-ил)пиаазоло[1,5-а]пириимидин-7-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (30 мг, 0,079 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,14 мл, 0,793 ммоль, 10 экв.), затем 2-изоцианатопропан (0,04 мл, 0,396 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Раствор разводили водой и экстрагировали EtOAc (2х). Органические фракции сушили над
- 10 MgSO₄ и концентрировали перед очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 464,1 [M+H].

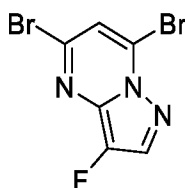
Промежуточное соединение 727. 6-бром-4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол



[1491] 6-бром-4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол получали способом, описанным для

- 15 промежуточного соединения 703, но заменяя 6-бром-3-хлор-1H-индазол на 6-бром-4-метил-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 293,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,14 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 4,89 (к, J = 8,4 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H).

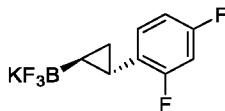
Промежуточное соединение 728. 5,7-дибром-3-фторпиаазоло[1,5-а]пириимидин



- 20 **[1492]** 5,7-дибром-3-фторпиаазоло[1,5-а]пириимидин получали следующим образом. К смеси 5,7-дибромпиаазоло[1,5-а]пириимидина (0,800 г, 2,89 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли SelectFluor (1,126 г, 3,18 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2,5 час, после чего добавляли дополнительное количество SelectFluor (512 мг, 1,44 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч., после чего охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом и очищали остаток с помощью ОФ-
- 25 ВЭЖХ (10–90% MeCN /H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). Насыщ. раствор NaHCO₃ добавляли к очищенному остатку и водную фазу дважды экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5,7-дибром-3-

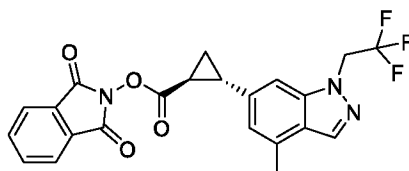
фторпиразоло[1,5-а]пиримидина. ЭР/МС m/z: 293,9 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,13 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H).

Промежуточное соединение 729. ((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)трифтор-14-боран, соль калия



[1493] ((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)трифтор-14-боран, соль калия, получали способом, описанным для промежуточного соединения 448, но заменяя 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

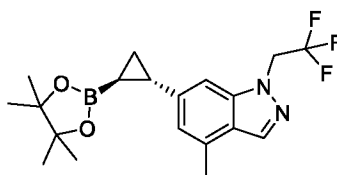
Промежуточное соединение 730. 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат



[1494] 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат получали способом, описанным для стадий 1 и 2 промежуточного

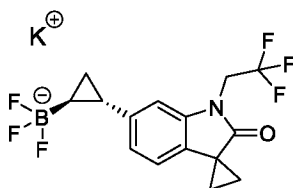
соединения 72, но заменяя 5-бром-2-хлорбензонитрил на 6-бром-4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол, и стадию 1 проводили при 70°C. ЭР/МС m/z: 444,1 [M+H].

Промежуточное соединение 731. 4-метил-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол



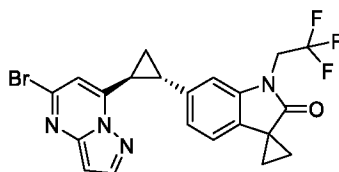
[1495] 4-метил-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол получали способом, описанным для промежуточного соединения 706, но заменяя 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат на 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропан-1-карбоксилат. ЭР/МС m/z: 381,3 [M+H].

Промежуточное соединение 732. Калия трифтор((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)борат



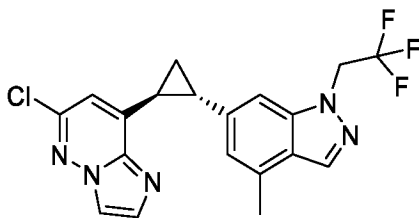
[1496] Калия трифтор((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)борат получали способом, описанным для промежуточного соединения 448, но заменяя 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 6'-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 6,82–6,62 (м, 3H), 4,60 (к, J = 9,3 Гц, 2H), 1,68–1,59 (м, 1H), 1,53 (дт, J = 4,9, 3,4 Гц, 4H), 0,78 (тд, J = 7,3, 2,5 Гц, 1H), 0,42 (д, J = 10,2 Гц, 1H), -0,07 (ддд, J = 7,1, 5,7, 3,0 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетон-d₆) δ -71,03 (т, J = 9,3 Гц), -145,57 (д, J = 75,9 Гц).

Промежуточное соединение 733. 6'-((1S,2S)-2-(5-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



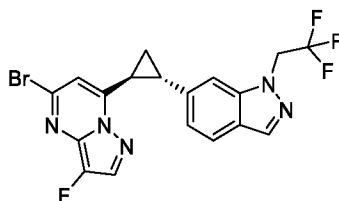
[1497] 6'-((1S,2S)-2-(5-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 710, но заменяя калия трифтор((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)борат на калия трифтор((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)борат. ЭР/МС m/z: 477,1 [M+H].

Промежуточное соединение 734. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1498] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 4-метил-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол, и реакцию проводили при 100°C в течение 16 ч. ЭР/МС m/z: 406,1 [M+H].

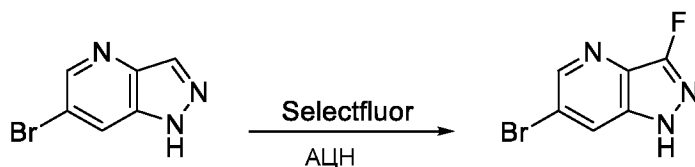
Промежуточное соединение 735. 5-бром-3-фтор-7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



[1499] 5-бром-3-фтор-7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-

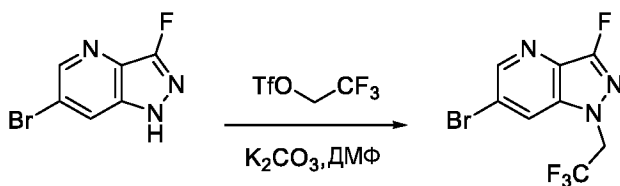
- 5 ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин получали способом, описанным для стадии 2 промежуточного соединения 710, но заменяя 5,7-дибромпиразоло[1,5-а]пиримидин на 5,7-дибром-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин. ЭР/МС m/z: 454,0 [M+H].

Промежуточное соединение 736. 6-бром-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



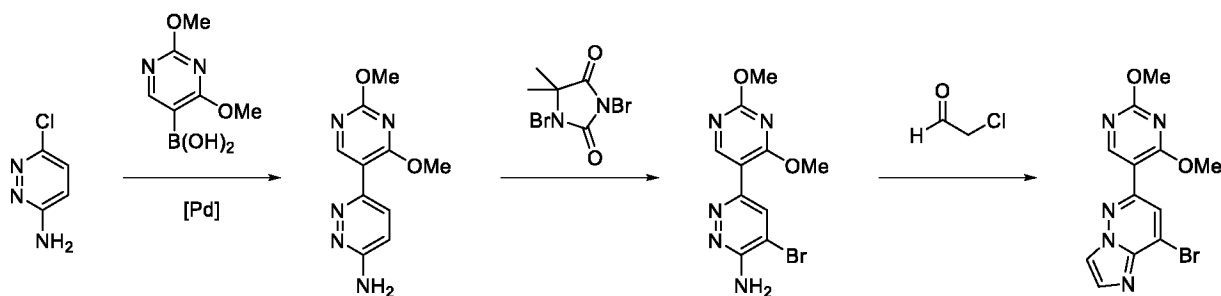
- 10 **[1500]** В раствор 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (2,5 г, 12,6 ммоль, 1 экв.) в АЦН (60 мл) добавляли N-фтор-N'-хлорметилтриэтилендиамин (6,71 г, 18,9 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 2,5 часа реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина. ЭР/МС m/z: 216,00 [M+H].

- 15 **Промежуточное соединение 737. 6-бром-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин**



- [1501]** В раствор 6-бром-3-фтор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (0,59 г, 2,74 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляли карбонат калия (1138 мг, 8,23 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (955 мг, 4,12 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь разводили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–50% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридина. ЭР/МС m/z: 298,00 [M+H].

Промежуточное соединение 738. 8-бром-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин

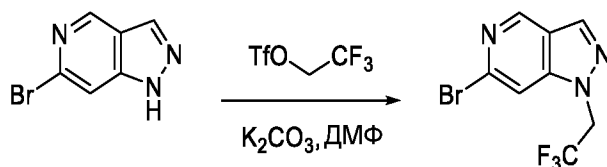


[1502] Стадия 1. К перемешиваемому раствору 6-хлорпиридазин-3-амин (200 г, 1,55 моль, 1 экв) и (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (312,4 г, 1,69 моль, 1,1 экв) в 1,4-диоксане (4 л) и воде (2 л) добавляли карбонат калия (427,90 г, 3,1 моль, 2 экв) и дегазировали в течение 10 минут с использованием аргона. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (25,3 г, 2 мол. %) добавляли к реакционной смеси, которую дегазировали в течение 10 минут с использованием аргона. Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь охлаждали до 50°C, фильтровали через целит с промывкой 1,4-диоксаном и концентрировали. Полученный остаток разводили водой (1,6 л), перемешивали в течение 30 минут и фильтровали. Оставшиеся твердые вещества растирали с IPA (1 л) и сушили под вакуумом с получением 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3-амин. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[1503] Стадия 2. К перемешиваемой суспензии 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3-амин (25 г, 0,107 моль, 1 экв.) в MeOH (250 мл) добавляли ацетат натрия (7,04 г, 0,085 моль, 0,8 экв.) и уксусную кислоту (1,72 г, 0,028 моль, 0,26 экв.). К полученной гетерогенной реакционной смеси порциями добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (18,4 г, 0,064 моль, 0,6 экв.). Через 2 часа реакционную смесь гасили 38% водным раствором NaHSO₃ и концентрировали. Полученный остаток разводили водой (250 мл) и фильтровали. Оставшиеся твердые вещества очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (2-3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 4-бром-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3-амин.

[1504] Стадия 3. К перемешиваемой суспензии 4-бром-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиридазин-3-амин (80 г, 0,256 моль, 1 экв.) в MeOH (2,4 л) добавляли 55% водный раствор 2-хлорацетальдегида (183 г, 1,28 моль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60°C. Через 24 часа однородную реакционную смесь фильтровали. Оставшиеся твердые вещества очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (2-3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 8-бром-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина.

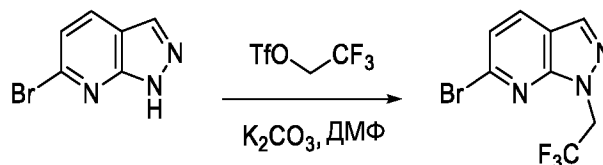
Промежуточное соединение 739. 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



[1505] В раствор 6-бром-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (1 г, 5,05 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляли карбонат калия (2094 мг, 15,1 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1,09 мл, 7,57 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь разводили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали 80% EtOAc/гексан (2×100 мл). Объединенные

органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc /гексаны) с получением 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,98 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 5,52 (к, $J = 9,1$ Гц, 2H). ЭР/МС m/z : 280,00 $[\text{M}+\text{H}]$.

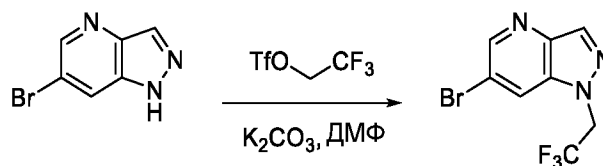
5 **Промежуточное соединение 740. 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин**



[1506] В раствор 6-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (400 мг, 2,02 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (6 мл) добавляли карбонат калия (838 мг, 6,06 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (0,44 мл, 3,03 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь

10 очищали непосредственно хроматографией на SiO_2 (0–100% EtOAc /гексаны) с получением 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,10 (с, 1H), 7,94 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,08 (к, $J = 8,3$ Гц, 2H). ЭР/МС m/z : 280,00 $[\text{M}+\text{H}]$.

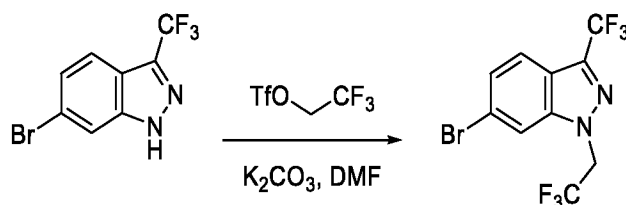
Промежуточное соединение 741. 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



15 [1507] В раствор 6-бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (4000 мг, 20,2 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (30 мл) добавляли карбонат калия (8375 мг, 60,6 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (4,37 мл, 30,3 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь

20 разводили водой (30 мл) и экстрагировали 50% EtOAc /гексаном (3x50 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью хроматографии на SiO_2 с получением 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,74 (шир. с, 1H), 8,68 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 5,51 (к, $J = 9,1$ Гц, 2H). ЭР/МС m/z : 282,00 $[\text{M}+\text{H}]$.

Промежуточное соединение 742. 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол

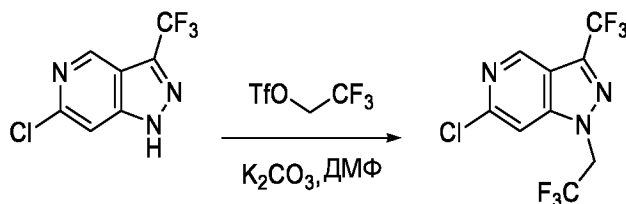


[1508] В раствор 6-бром-3-(трифторметил)-1H-индазола (1000 мг, 3,77 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли карбонат калия (1043 мг, 7,55 ммоль, 2 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (0,82 мл, 5,66 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь

25 непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc /гексаны) с получением 6-

бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазола. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,43 (с, 1H), 7,84 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,66–7,55 (м, 1H), 5,67 (к, *J* = 9,1 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 743. 6-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин.

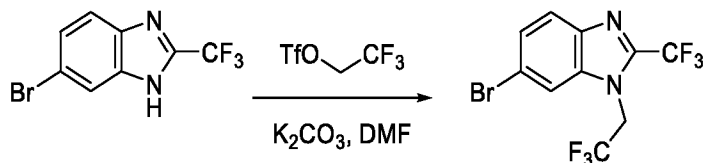


5

[1509] В раствор 6-хлор-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (1000 мг, 4,51 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (12 мл) добавляли карбонат калия (1871 мг, 13,5 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (0,78 мл, 5,42 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 30 минут реакцию смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,13 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 5,70 (к, *J* = 9,0 Гц, 2H). ЭР/МС *m/z*: 304,00 [M+H].

10

Промежуточное соединение 744. 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол

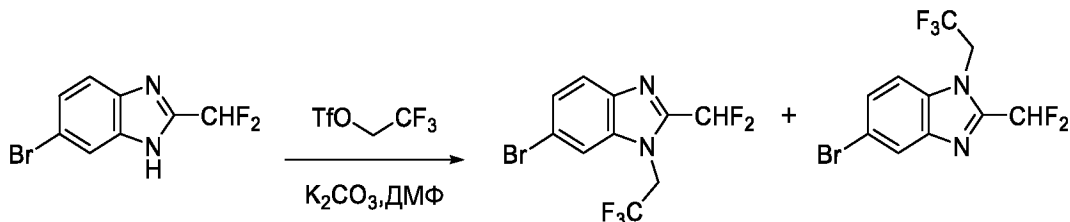


[1510] В раствор 6-бром-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазола (1500 мг, 5,66 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (12 мл) добавляли карбонат калия (1564 мг, 11,3 ммоль, 2 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1,22 мл, 8,49 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакцию смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазола. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,30 (с, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,62 (дд, *J* = 8,7, 1,8 Гц, 1H), 5,52 (к, *J* = 8,9 Гц, 2H). ЭР/МС *m/z*: 347,00 [M+H].

15

20

Промежуточные соединения 745 и 746. 6-бром-2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол и 5-бром-2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол

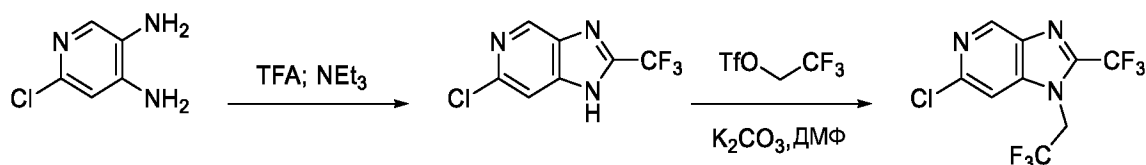


[1511] В раствор 6-бром-2-(дифторметил)-1H-бензо[d]имидазола (1000 мг, 4,05 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (12 мл) добавляли карбонат калия (1119 мг, 8,10 ммоль, 2 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (0,88 мл, 6,07 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакцию смесь очищали непосредственно хроматографией на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с

25

получением смеси 6-бром-2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазола и 5-бром-2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазола. Эту смесь разделяли с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–100% MeCN/H₂O с модификатором TFA). Данные о характеристиках промежуточного соединения 745 6-бром-2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазола. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (шир. с, 1H), 7,78 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,54 (дд, *J* = 8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,46 (т, *J* = 51,4 Гц, 1H), 5,49 (к, *J* = 8,8 Гц, 2H). Данные о характеристиках промежуточного соединения 746 5-бром-2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазола. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,65 (дд, *J* = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,47 (т, *J* = 51,4 Гц, 1H), 5,51 (к, *J* = 8,7 Гц, 2H).

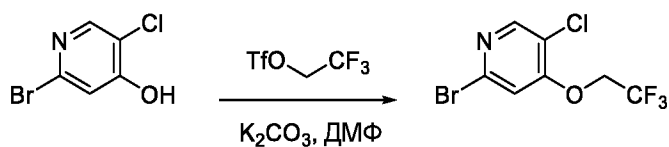
Промежуточное соединение 747. 6-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



[1512] Стадия 1. Раствор 6-хлорпиридин-3,4-диамина (1000 мг, 6,97 ммоль, 1 экв.) в TFA (14 мл) нагревали до 70°C. Через 16 часов реакционную смесь концентрировали. Добавляли триэтиламин (10 мл) и через еще 24 часа при 70°C реакционную смесь снова концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–20% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 6-хлор-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридина. ЭР/МС *m/z*: 222,00 [M+H].

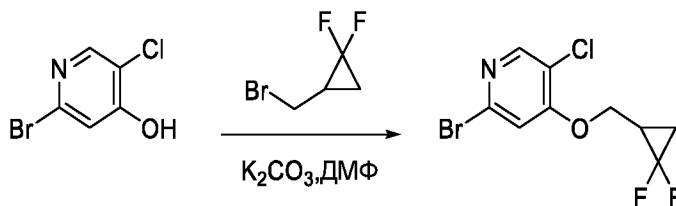
[1513] Стадия 2. В раствор 6-хлор-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридина (1000 мг, 4,51 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (15 мл) добавляли карбонат калия (1871 мг, 13,5 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1,95 мл, 13,5 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 24 часов реакционную смесь разводили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 5,54 (к, *J* = 8,8 Гц, 2H). ЭР/МС *m/z*: 304,10 [M+H].

Промежуточное соединение 748. 2-бром-5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин



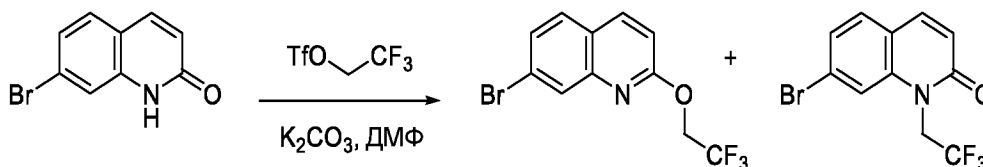
[1514] В раствор 2-бром-5-хлорпиридин-4-ола (1000 мг, 4,8 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (15 мл) добавляли карбонат калия (1989 мг, 14,4 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1,04 мл, 7,2 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 2-бром-5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,30 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,48 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H). ЭР/МС *m/z*: 291,90 [M+H].

Промежуточное соединение 749. 2-бром-5-хлор-4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин



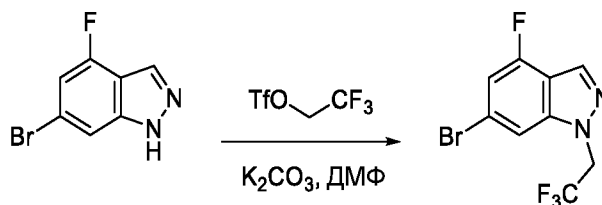
[1515] В раствор 2-бром-5-хлорпиридин-4-ола (150 мг, 0,72 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1,5 мл) добавляли карбонат калия (298 мг, 2,16 ммоль, 3 экв.) и 2-(бромметил)-1,1-дифторциклопропан (0,16 мл, 1,08 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 90 минут реакцию смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 2-бром-5-хлор-4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридина. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,23 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,26–4,06 (м, 2H), 2,2–2,08 (м, 1H), 1,75–1,62 (м, 1H), 1,44–1,29 (м, 1H). ЭР/МС m/z : 299,90 [M+H].

Промежуточные соединения 750 и 751. 7-бром-2-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин и 7-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-2(1H)-он



[1516] В раствор 7-бромхинолин-2(1H)-она (500 мг, 2,23 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (6 мл) добавляли карбонат калия (925 мг, 6,69 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (4,83 мл, 3,35 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакцию смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 7-бром-2-(2,2,2-трифторэтокс)хинолина и 7-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-2(1H)-она. Данные по определению характеристик 7-бром-2-(2,2,2-трифторэтокс)хинолина: 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,07–8,00 (м, 2H), 7,62 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,56–7,48 (м, 1H), 7,02 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,91 (к, $J = 8,6$ Гц, 2H). Данные по определению характеристик 7-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-2(1H)-она: 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,67 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,46–7,37 (м, 2H), 6,73 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 5,07–4,84 (м, 2H).

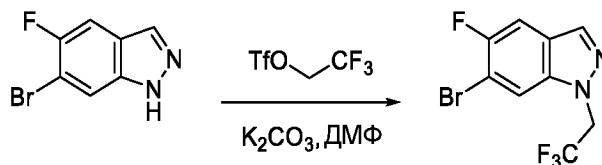
Промежуточное соединение 752. 6-бром-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол



[1517] В раствор 6-бром-4-фтор-1H-индазола (1 г, 4,65 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (12 мл) добавляли карбонат калия (1285 мг, 9,30 ммоль, 2 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1,01 мл, 6,98 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакцию смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-

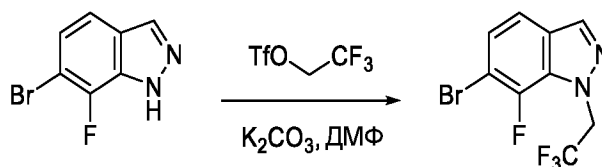
бром-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,12 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,05 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,91 (к, $J = 8,3$ Гц, 2H). ЭР/МС m/z : 297,00 [M+H].

Промежуточное соединение 753. 6-бром-5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол



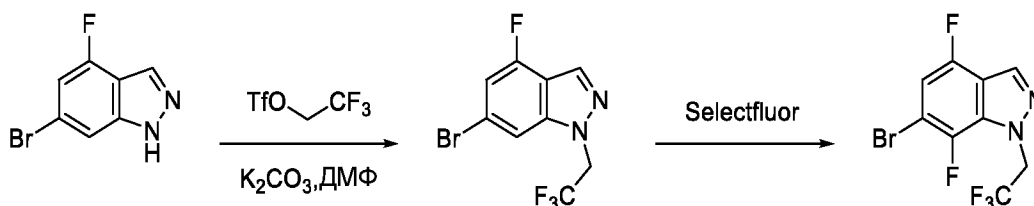
- 5 [1518] В раствор 6-бром-5-фтор-1H-индазола (1 г, 4,65 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (12 мл) добавляли карбонат калия (1285 мг, 9,30 ммоль, 2 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1,01 мл, 6,98 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,04 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,91 (к, $J = 8,4$ Гц, 2H). ЭР/МС m/z : 297,00 [M+H].

Промежуточное соединение 754. 6-бром-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол



- 15 [1519] В раствор 6-бром-7-фтор-1H-индазола (1 г, 4,65 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (12 мл) добавляли карбонат калия (1285 мг, 9,30 ммоль, 2 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1,01 мл, 6,98 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,07 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,42–7,38 (м, 1H), 7,35–7,29 (м, 1H), 5,08 (к, $J = 8,1$ Гц, 2H). ЭР/МС m/z : 297,00 [M+H].

Промежуточное соединение 755. 6-бром-4,7-дифтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол.



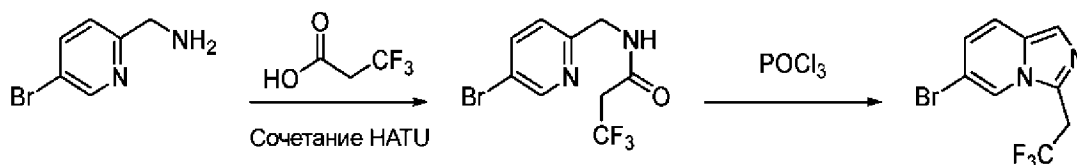
- 20 [1520] Стадия 1. В раствор 6-бром-4-фтор-1H-индазола (1 г, 4,65 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (12 мл) добавляли карбонат калия (1285 мг, 9,30 ммоль, 2 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (1,01 мл, 6,98 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,12 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,05 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,91 (к, $J = 8,3$ Гц, 2H). ЭР/МС m/z : 297,00 [M+H].

- 25 [1521] Стадия 2. В раствор 6-бром-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазола (2,32 г, 7,81 ммоль, 1 экв.) в смеси 20:1 MeCN/AcOH (50 мл) добавляли 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazoniabiцикло[2.2.2]октан-

бис(тетрафторборат) (5534 мг, 15,6 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70°C. Через 14 часов реакционную смесь нагревали до 100°C. Через еще 4 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–30%

EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-4,7-дифтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазола. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,50 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,44 (дд, *J* = 8,8, 4,0 Гц, 1H), 5,46 (к, *J* = 8,9 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -70,90 (тд, *J* = 8,8, 6,4 Гц), -121,45 (дд, *J* = 21,9, 8,8 Гц), -132,17–132,36 (м).

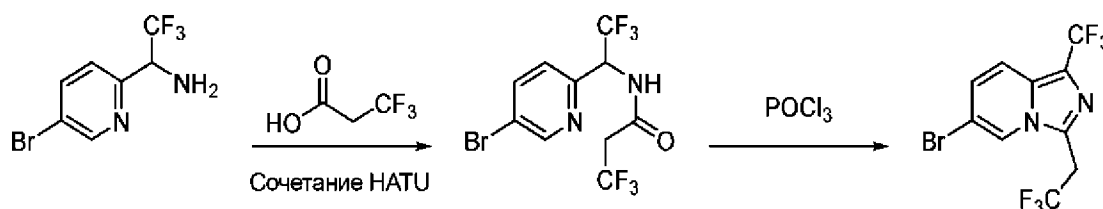
Промежуточное соединение 756. 6-бром-3-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,5-а]пиридин



[1522] Стадия 1. В раствор (5-бромпиридин-2-ил)метанамина (1000 мг, 5,35 ммоль, 1 экв.), 3,3,3-трифторпропановой кислоты (822 мг, 6,42 ммоль, 1,2 экв.) и HATU (3049 мг, 8,02 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли ДИПЭА (2,38 мл, 13,4 ммоль, 2,5 экв.). Через 3 часа реакционную смесь гасили H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением N-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3,3,3-трифторпропанамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,87 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,64 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,04 (дд, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,37 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,36 (к, *J* = 11,4 Гц, 2H). ЭР/МС *m/z*: 297,00 [M+H].

[1523] Стадия 2. К суспензии N-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3,3,3-трифторпропанамида (150 мг, 0,51 ммоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли фосфорилтрихлорид (0,19 мл, 2,02 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 6 часов реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 мл). Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–30% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 6-бром-3-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,5-а]пиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,85 (с, 1H), 7,63 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,97 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,34 (к, *J* = 10,8 Гц, 2H). ЭР/МС *m/z*: 279,00 [M+H].

Промежуточное соединение 757. 6-бром-3-(2,2,2-трифторэтил)-1-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин.



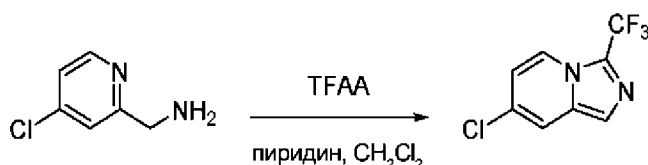
[1524] Стадия 1. В раствор 1-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорида (1000 мг, 3,92 ммоль, 1 экв.), 3,3,3-трифторпропановой кислоты (527 мг, 4,12 ммоль, 1,05 экв.) и HATU (2236 мг, 5,88 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли ДИПЭА (1,75 мл, 9,80 ммоль, 2,5 экв.). Через 3 часа реакционную смесь гасили H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали хроматографией на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением N-(1-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-3,3,3-трифторпропанамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,53 (д,

$J = 9,3$ Гц, 1H), 8,80 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,21 (дд, $J = 8,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,01 (п, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3,61–3,44 (м, 2H). ЭР/МС m/z : 367,00 [M+H].

[1525] Стадия 2. К суспензии N-(1-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-3,3,3-

трифторпропанамида (200 мг, 0,55 ммоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли фосфорилтрихлорид (0,26 мл, 2,74 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 30 часов реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3 мл). Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-3-(2,2,2-трифторэтил)-1-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,06 (с, 1H), 7,72–7,64 (м, 1H), 7,37–7,28 (м, 1H), 4,41 (к, $J = 10,7$ Гц, 2H). ЭР/МС m/z : 347,00 [M+H].

Промежуточное соединение 758. 7-хлор-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин.



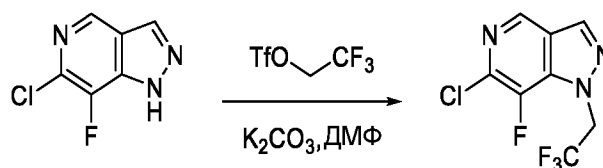
[1526] К охлажденному (-10°C) раствору (4-хлорпиридин-2-ил)метанамина (1000 мг, 7,01 ммоль, 1 экв) и пиридина (2,43 мл, 30,2 ммоль, 4,3 экв) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли раствор трифторуксусного ангидрида (3,12 мл, 22,4 ммоль, 3,2 экв) в CH_2Cl_2 (14 мл) по каплям. Через 23 часа реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 7-хлор-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,45 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,04 (дд, $J = 7,5, 2,1$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 759. 6-бром-3-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин.



[1527] В раствор 6-бром-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (200 мг, 0,76 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (6 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-2-йодэтан (0,223 мл, 2,26 ммоль, 3 экв.), карбонат калия (209 мг, 1,51 ммоль, 2 экв.) и $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (25 мг, 5 мол.%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под синим светодиодным излучением. Через 48 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-3-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,95 (с, 1H), 7,63 (д, $J = 9,7$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 9,7$ Гц, 1H), 4,08 (к, $J = 9,5$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -61,86, -62,31 (т, $J = 10,2$ Гц). ЭР/МС m/z : 347,00 [M+H].

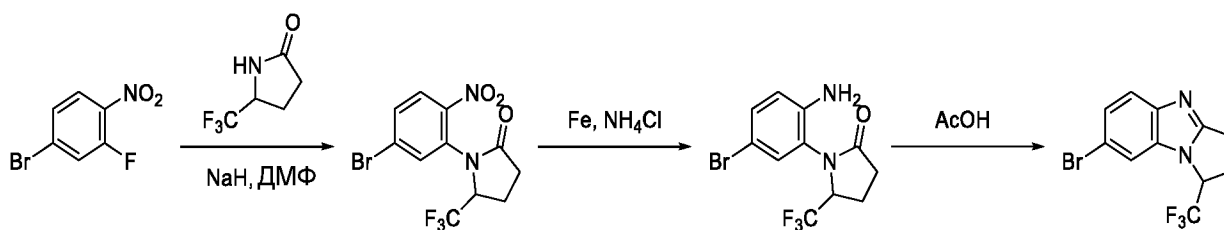
Промежуточное соединение 760. 6-хлор-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



[1528] В раствор 6-хлор-7-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (1000 мг, 5,83 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли карбонат калия (2417 мг, 17,5 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила

5 трифторметансульфонат (1,01 мл, 6,99 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь разводили водой (50 мл) и экстрагировали 50% EtOAc/гексан (3x50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,87 (с, 1H), 8,60 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 5,49 (к, *J* = 8,9 Гц, 2H). ЭР/МС *m/z*: 254,00 [M+H].

Промежуточное соединение 761. 7-бром-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол



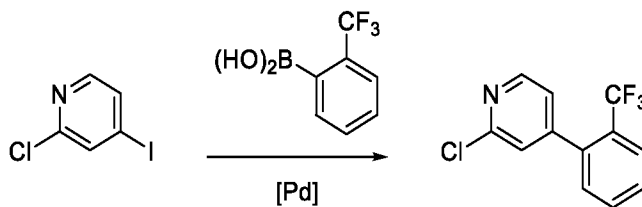
[1529] **Стадия 1.** В охлажденный (0°C) раствор 5-(трифторметил)пирролидин-2-она (835 мг, 5,45 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляли 60% гидрид натрия (209 мг, 5,45 ммоль, 2 экв.). Через 5 минут добавляли 4-бром-2-фтор-1-нитробензол (600 мг, 2,73 ммоль, 1 экв.). После перемешивания в течение 1 часа при 0°C и дополнительного 1 часа при комнатной температуре реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл) и очищали непосредственно хроматографией на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 1-(5-бром-2-нитрофенил)-5-(трифторметил)пирролидин-2-она. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, диагностические пики) δ 8,12 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,98 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J* = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 5,47–5,34 (м, 1H).

[1530] **Стадия 2.** В раствор 1-(5-бром-2-нитрофенил)-5-(трифторметил)пирролидин-2-она (1240 мг, 3,51 ммоль, 1 экв.) в смеси 3:1 EtOH/H₂O (8 мл) добавляли железо (981 мг, 17,6 ммоль, 5 экв.) и хлорид аммония (564 мг, 10,5 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 3 часа реакционную смесь фильтровали с помощью промывок EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂O₄, фильтровали и концентрировали с получением 1-(2-амино-5-бромфенил)-5-(трифторметил)пирролидин-2-она. Этот материал использовали на следующей стадии без очистки. ЭР/МС *m/z*: 323,00 [M+H].

[1531] **Стадия 3.** Раствор 1-(2-амино-5-бромфенил)-5-(трифторметил)пирролидин-2-она (1135 мг) в AcOH (10 мл) нагревали до 110°C. Через 3 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). Слои разделяли, органический слой концентрировали и очищали

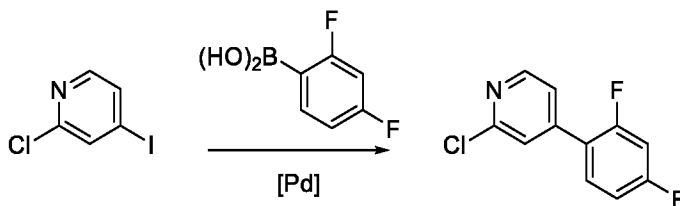
хроматографией на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 7-бром-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазола. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, диагностические пики) δ 7,70 (шир. с, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J* = 8,6, 2,0 Гц, 1H), 5,60–5,47 (м, 1H). ЭР/МС *m/z*: 307,00 [M+H].

Промежуточное соединение 762. 2-хлор-4-(2-(трифторметил)фенил)пиридин.



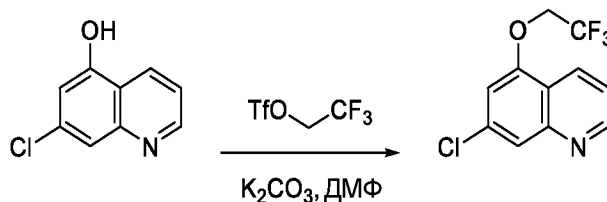
[1532] Раствор 2-хлор-4-йодпиридина (200 мг, 0,84 ммоль, 1 экв.), (2-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (175 мг, 0,92 ммоль, 1,1 экв.), карбоната калия (346 мг, 2,51 ммоль, 3 экв.) и (dppf)PdCl₂-CH₂Cl₂ (15 мг, 2,5 мол.%) в смеси 4:1 ТГФ/Н₂O (2 мл) нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 2-хлор-4-(2-(трифторметил)фенил)пиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,50 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,82–7,76 (м, 1H), 7,75–7,66 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,50 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,43–7,40 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -55,90. ЭР/МС *m/z*: 258,10 [M+H].

Промежуточное соединение 763. 2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин.



[1533] Раствор 2-хлор-4-йодпиридина (200 мг, 0,84 ммоль, 1 экв.), (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты (145 мг, 0,92 ммоль, 1,1 экв.), карбоната калия (346 мг, 2,51 ммоль, 3 экв.) и (dppf)PdCl₂-CH₂Cl₂ (15 мг, 2,5 мол.%) в смеси 4:1 ТГФ/Н₂O (2 мл) нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,51 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,82–7,74 (м, 1H), 7,73–7,70 (м, 1H), 7,64–7,60 (м, 1H), 7,54–7,43 (м, 1H), 7,33–7,22 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -108,24–-108,36 (м), -112,98–-113,13 (м). ЭР/МС *m/z*: 226,00 [M+H].

Промежуточное соединение 764. 7-хлор-5-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин.

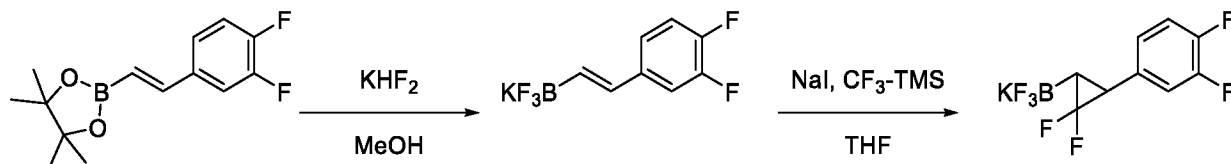


[1534] В раствор 7-хлорхинолин-5-ола (500 мг, 2,78 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (6 мл) добавляли карбонат калия (1154 мг, 8,35 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (0,602 мл, 4,18 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 7-хлор-5-(2,2,2-

трифторэтоксифенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00–8,94 (м, 1H), 8,5–8,43 (м, 1H), 7,80–7,73 (м, 1H), 7,61 (дд, $J = 8,5, 4,3$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,08 (к, $J = 8,8$ Гц, 2H). ЭР/МС m/z : 262,10 $[\text{M}+\text{H}]$.

[1535]

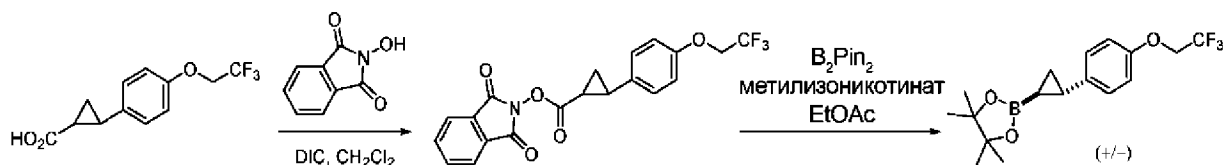
Промежуточное соединение 765. Рацемический калия (3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторциклопропил)трифторборат



[1536] Стадия 1. В раствор (Е)-2-(3,4-дифторстирил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1000 мг, 3,76 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли дигидрофторид калия (1761 мг, 22,5 ммоль, 6 экв.) и нагревали до 80°C. Через 8 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток растирали с 50% Et₂O в гептане (10 мл). Через 10 минут осадок собирали фильтрацией, промывали с помощью Et₂O (10 мл) и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного калия (Е)-(3,4-дифторпирил)трифторбората. Этот материал использовали на следующей стадии без очистки.

[1537] Стадия 2. Раствор (Е)-(3,4-дифторстирил)трифторбората калия (100 мг, 0,72 ммоль, 1 экв.) и йодида натрия (43 мг, 0,29 ммоль, 0,4 экв.) в ТГФ (15 мл) нагревали до температуры кипения с обратным холодильником. По каплям добавляли 2 М ТГФ (трифторметил)триметилсилан (1,8 мл, 3,6 ммоль, 5 экв.). Через 30 минут реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного (3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторциклопропил)трифторбората калия. Этот материал использовали без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,37–7,24 (м, 1H), 7,23–7,12 (м, 1H), 7,03–6,95 (м, 1H), 2,44–2,31 (м, 1H), 0,88–0,70 (м, 1H).

Промежуточное соединение 766. Рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан

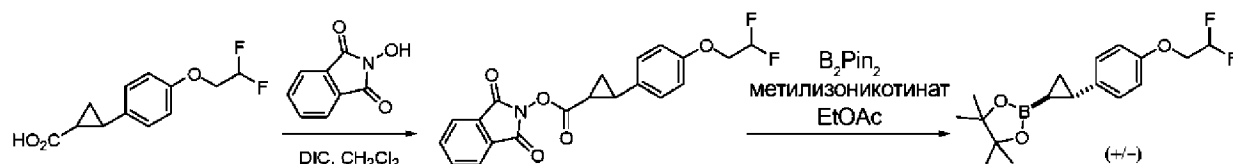


[1538] Стадия 1. В раствор 2-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (1000 мг, 3,84 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли диизопропилметандиимин (0,66 мл, 4,23 ммоль, 1,1 экв.), N,N-диметилпиридин-4-амин (47 мг, 10 мол. %) и 2-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (690 мг, 4,23 ммоль, 1,1 экв.). Через 18 часов реакционную смесь фильтровали через целит с промывкой CH_2Cl_2 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-2-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)циклопропан-1-карбоксилата (смесь цис и транс-диастереомеров).

[1539] Стадия 2. В раствор 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-2-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)циклопропан-1-карбоксилата (781 мг, 1,73 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли

B_2Pin_2 (881 мг, 3,47 ммоль, 2 экв.) и метилизоникотинат (0,10 мл, 0,87 ммоль, 0,5 экв.). Полученную смесь нагревали до 80°C в атмосфере аргона. Через 16 часов реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на SiO_2 (0–50% EtOAc/гексаны) с получением рацемического 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(2,2-трифторэтоксифенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолана. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,08–6,98 (м, 2H), 6,89–6,78 (м, 2H), 4,31 (к, $J = 8,2$ Гц, 2H), 2,10–2,05 (м, 1H), 1,25–1,23 (м, 12H), 1,17–1,09 (м, 1H), 0,98–0,89 (м, 1H), 0,29–0,15 (м, 1H).

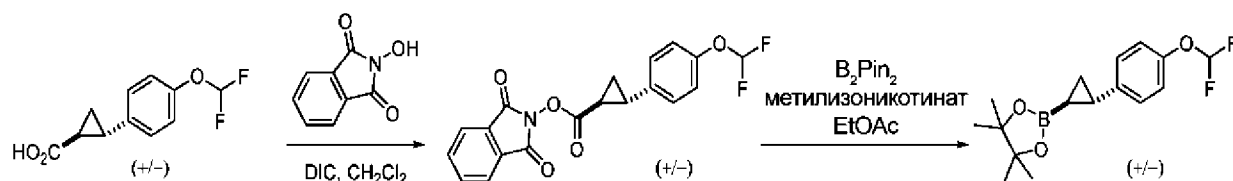
Промежуточное соединение 767. 2-((1S,2S)-2-(4-(2,2-дифторэтоксифенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



[1540] Стадия 1. В раствор 2-(4-(2,2-дифторэтоксифенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (1000 мг, 4,13 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли диизопропилметандиимин (0,71 мл, 4,54 ммоль, 1,1 экв.), N,N-диметилпиридин-4-амин (50 мг, 10 мол.%) и 2-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (741 мг, 4,54 ммоль, 1,1 экв.). Через 3 часа реакционную смесь фильтровали через целит с промывкой CH_2Cl_2 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-2-(4-(2,2-дифторэтоксифенил)циклопропан-1-карбоксилата (смесь цис и транс-диастереомеров).

[1541] Стадия 2. В раствор 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-2-(4-(2,2-дифторэтоксифенил)циклопропан-1-карбоксилата (1500 мг, 3,49 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (20 мл) добавляли B_2Pin_2 (1770 мг, 6,97 ммоль, 2 экв.) и метилизоникотинат (0,21 мл, 1,74 ммоль, 0,5 экв.). Полученную смесь нагревали до 80°C в атмосфере аргона. Через 16 часов реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–50% EtOAc/гексаны) с получением рацемического 2-((1S,2S)-2-(4-(2,2-дифторэтоксифенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,08–7,00 (м, 2H), 6,86–6,79 (м, 2H), 6,08 (тт, $J = 55,2, 4,1$ Гц, 1H), 4,24–4,09 (м, 2H), 2,14–2,04 (м, 1H), 1,31–1,23 (м, 12H), 1,18–1,10 (м, 1H), 1,00–0,92 (м, 1H), 0,30–0,19 (м, 1H).

Промежуточное соединение 768. 2-((1S,2S)-2-(4-(дифторметоксифенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана



[1542] Стадия 1. В раствор рацемической (1S,2S)-2-(4-(дифторметоксифенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (857 мг, 3,76 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (12 мл) добавляли диизопропилметандиимин (0,64 мл, 4,13 ммоль, 1,1 экв.), N,N-диметилпиридин-4-амин (46 мг, 10 мол.%) и 2-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (674 мг, 4,13 ммоль, 1,1 экв.). Через 2 часа реакционную смесь фильтровали через целит с промывкой CH_2Cl_2 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением рацемического 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(4-(дифторметоксифенил)циклопропан-1-

карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,92–7,86 (м, 2H), 7,84–7,77 (м, 2H), 7,21–7,15 (м, 2H), 7,12–7,05 (м, 2H), 6,50 (т, $J = 73,8$ Гц, 1H), 2,83–2,73 (м, 1H), 2,22–2,15 (м, 1H), 1,88–1,78 (м, 1H), 1,62–1,57 (м, 1H).

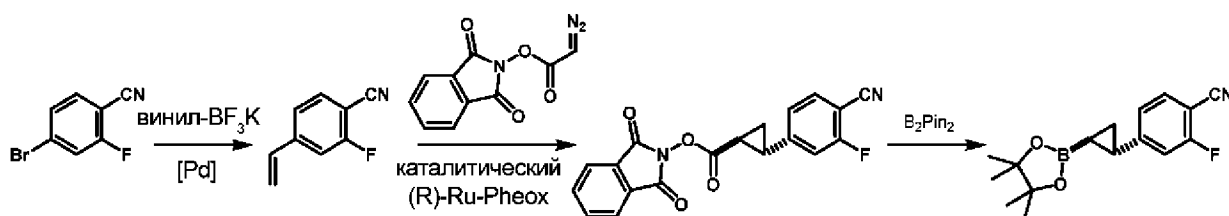
[1543] Стадия 2. В раствор рацемического 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(4-

(дифторметокси)фенил)циклопропан-1-карбоксилата (1301 мг, 3,14 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (15 мл) добавляли B_2Pin_2 (1593 мг, 6,27 ммоль, 2 экв.) и метилизоникотинат (0,19 мл, 1,57 ммоль, 0,5 экв.).

Полученную смесь нагревали до 80°C в атмосфере аргона. Через 8 часов реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–50% EtOAc/гексаны) с получением

рацемического 2-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,09–6,95 (м, 4H), 6,44 (т, $J = 74,3$ Гц, 1H), 2,13–2,05 (м, 1H), 1,25 (с, 6H), 1,24 (с, 6H), 1,19–1,13 (м, 1H), 1,00–0,93 (м, 1H), 0,29–0,19 (м, 1H).

Промежуточное соединение 769. 2-фтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил



[1544] Стадия 1. Раствор 4-бром-2-фторбензонитрила (2500 мг, 12,5 ммоль, 1 экв.), винилтрифторбората (1842 мг, 13,7 ммоль, 1,1 экв.), карбоната калия (5183 мг, 37,5 ммоль, 3 экв.) и $(\text{dppf})\text{PdCl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (457 мг, 5 мол.%) в смеси 9:1 ТГФ/ H_2O (32 мл) нагревали до 85°C. Через 20 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, развели с помощью H_2O (25 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3 $\times$ 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 ,

фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO_2 (0–50% EtOAc/гексаны) с получением 2-фтор-4-винилбензонитрила. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,61–7,53 (м, 1H), 7,30–7,19 (м, 2H), 6,70 (дд, $J = 17,5, 10,9$ Гц, 1H), 5,89 (д, $J = 17,5$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H).

[1545] Стадия 2. В охлажденный (0°C) раствор 2-фтор-4-винилбензонитрила (1670 мг, 11,3 ммоль, 1 экв.) и катализатора Ru(II)-(R)-Pheox [тетракс(ацетонитрил)[2-[(4R)-4,5-дигидро-4-фенил-2-оксазолил-N]фенил]рутения(II) гексафторфосфат] (72 мг, 1 мол. %) в CH_2Cl_2 (113 мл, 0,1 М) добавляли 0,2 М раствор 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-2-диазоацетата (2886 мг, 12,5 ммоль, 1,1 экв.) в CH_2Cl_2 в течение 40 минут.

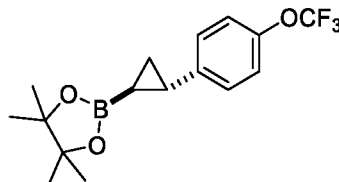
После дополнительных 5 часов при 0°C реакционную смесь развели с помощью MeOH (10 мл) и концентрировали до ~10 мл. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO_2 (0–70% EtOAc/гексаны) с получением 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(4-циано-3-фторфенил)циклопропан-1-

карбоксилата. Энантиомерный избыток определяли как 95% э.и. помощью хирального анализа СФХ. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,93–7,88 (м, 2H), 7,84–7,79 (м, 2H), 7,59 (дд, $J = 8,1, 6,6$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J = 8,1, 1,7$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J = 9,8, 1,7$ Гц, 1H), 2,84–2,75 (м, 1H), 2,34–2,26 (м, 1H), 1,98–1,89 (м, 1H), 1,69–1,61 (м, 1H). ЭР/МС m/z : 373,00[M+Na].

[1546] Стадия 3. В раствор 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(4-циано-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилата (2830 мг, 8,08 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (50 мл) добавляли B_2Pin_2 (4103 мг, 16,2 ммоль, 2 экв.) и

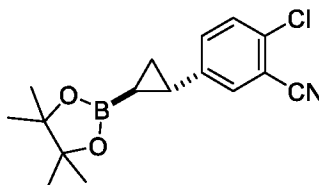
метилизоникотинат (0,48 мл, 4,04 ммоль, 0,5 экв.). Полученную смесь нагревали до 80°C в атмосфере аргона. Через 16 часов реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0-20% EtOAc/гексаны) с получением 2-фтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрила. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,46 (дд, *J* = 8,1, 6,7 Гц, 1H), 6,93 (дд, *J* = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 6,86 (дд, *J* = 10,4, 1,6 Гц, 1H), 2,15–2,06 (м, 1H), 1,34–1,18 (м, 13H), 1,09–1,00 (м, 1H), 0,42–0,31 (м, 1H).

Промежуточное соединение 770. 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан



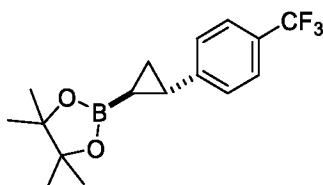
[1547] 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 2-3), но заменяя 2-фтор-4-винилбензонитрил на 1-(трифторметокси)-4-винил-бензол. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,10 (с, 4H), 2,16–2,09 (м, 1H), 1,28 (с, 6H), 1,27 (с, 6H), 1,23–1,16 (м, 1H), 1,03–0,96 (м, 1H), 0,34–0,26 (м, 1H). **Переход к NaI для реакции Сузуки.**

Промежуточное соединение 771. 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил



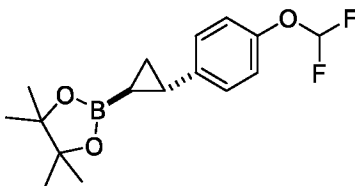
[1548] 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1-3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 5-бром-2-хлор-бензонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,38–7,32 (м, 2H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 2,11–2,05 (м, 1H), 1,26–1,23 (м, 13H), 1,03–0,96 (м, 1H), 0,32–0,23 (м, 1H).

Промежуточное соединение 772. 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан



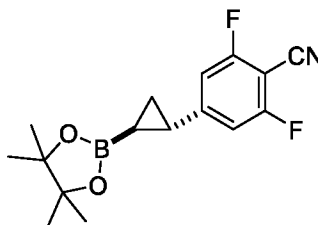
[1549] 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 2-3), но заменяя 2-фтор-4-винилбензонитрил на 1-(трифторметил)-4-винил-бензол. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,50 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,18 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 2,20–2,11 (м, 1H), 1,31–1,20 (м, 13H), 1,11–1,02 (м, 1H), 0,41–0,31 (м, 1H).

Промежуточное соединение 773. 2-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана



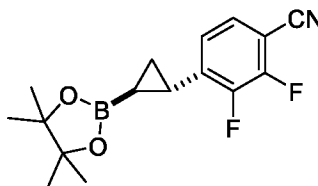
[1550] 2-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан
5 получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1-3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 1-бром-4-(дифторметокси)бензол. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,09–6,95 (м, 4H), 6,44 (т, *J* = 74,3 Гц, 1H), 2,13–2,05 (м, 1H), 1,25 (с, 6H), 1,24 (с, 6H), 1,19–1,13 (м, 1H), 1,00–0,93 (м, 1H), 0,29–0,19 (м, 1H).

Промежуточное соединение 774. 2,6-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил



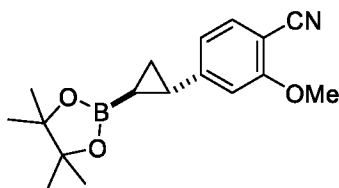
[1551] 2,6-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1–3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 4-бром-2,6-дифтор-бензонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц,
15 хлороформ-*d*) δ 6,74–6,67 (м, 2H), 2,12–2,06 (м, 1H), 1,35–1,20 (м, 13H), 1,11–1,01 (м, 1H), 0,42–0,32 (м, 1H).

Промежуточное соединение 775. 2,3-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил



[1552] 2,3-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1–3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 4-бром-2,3-дифтор-бензонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц,
20 хлороформ-*d*) δ 7,27–7,19 (м, 1H), 6,74–6,63 (м, 1H), 2,40–2,30 (м, 1H), 1,37–1,19 (м, 13H), 1,14–1,08 (м, 1H), 0,44–0,34 (м, 1H).

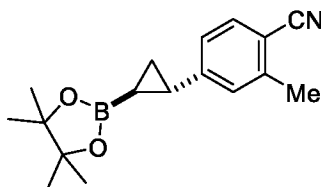
Промежуточное соединение 776. 2-метокси-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил



[1553] 2-метокси-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил

получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 2–3), но заменяя 2-фтор-4-винилбензонитрил на 2-метокси-4-винил-бензонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,43 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,71–6,64 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,18–2,09 (м, 1H), 1,32–1,19 (м, 13H), 1,11–1,01 (м, 1H), 0,44–0,35 (м, 1H).

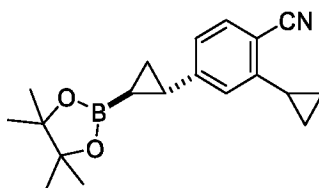
Промежуточное соединение 777. 2-метил-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил



[1554] 2-метил-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил

получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1-3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 4-бром-2-метил-бензонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,47 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,97–6,90 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,13–2,07 (м, 1H), 1,28–1,25 (м, 13H), 1,10–1,02 (м, 1H), 0,40–0,31 (м, 1H).

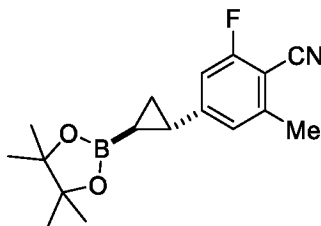
Промежуточное соединение 778. 2-циклопропил-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил



[1555] 2-циклопропил-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1-3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 4-бром-2-циклопропил-бензонитрил.

Промежуточное соединение 779. 2-фтор-6-метил-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил

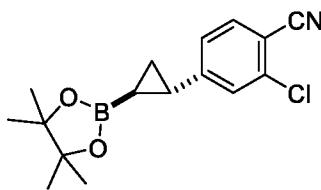


[1556] 2-фтор-6-метил-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

5 ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1-3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 4-бром-2-фтор-6-метил-бензонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,80 (с, 1H), 6,69–6,59 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,11–2,03 (м, 1H), 1,30–1,21 (м, 13H), 1,07–0,99 (м, 1H), 0,38–0,28 (м, 1H).

Промежуточное соединение 780. 2-хлор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил

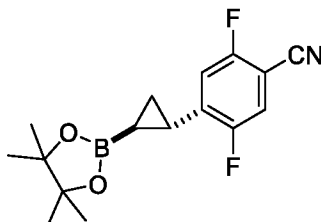
[1557]



[1558] 2-хлор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1–3), но заменяя 4-бром-2-

15 фторбензонитрил на 4-бром-2-хлор-бензонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,51 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,00 (дд, *J* = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 2,13–2,05 (м, 1H), 1,33–1,20 (м, 13H), 1,10–1,01 (м, 1H), 0,42–0,30 (м, 1H).

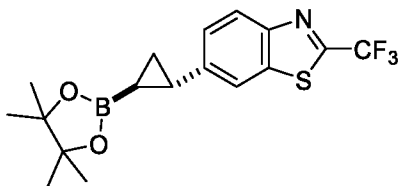
Промежуточное соединение 781. 2,5-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил



[1559] 2,5-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

20 ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1-3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 4-бром-2,5-дифтор-бензонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,25–7,18 (м, 1H), 6,75–6,61 (м, 1H), 2,37–2,27 (м, 1H), 1,37–1,21 (м, 13H), 1,13–1,04 (м, 1H),
25 0,41–0,31 (м, 1H).

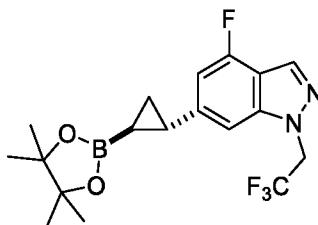
Промежуточное соединение 782. 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензо[d]тиазол



[1560] 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-

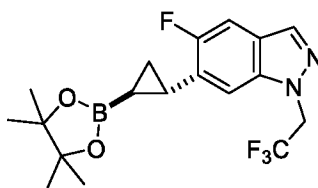
(трифторметил)бензо[d]тиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1-3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 6-бром-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,05 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J* = 8,6, 1,8 Гц, 1H), 2,32–2,22 (м, 1H), 1,32–1,21 (м, 13H), 1,15–1,04 (м, 1H), 0,46–0,33 (м, 1H),.

Промежуточное соединение 783. 4-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол



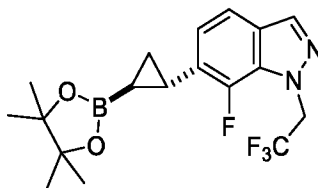
[1561] 4-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1-3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 6-бром-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,05 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,55 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,88 (к, *J* = 8,4 Гц, 2H), 2,31–2,15 (м, 1H), 1,32–1,20 (м, 13H), 1,12–1,01 (м, 1H), 0,44–0,32 (м, 1H). ЭР/МС *m/z*: 385,10 [M+H].

Промежуточное соединение 784. 5-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол



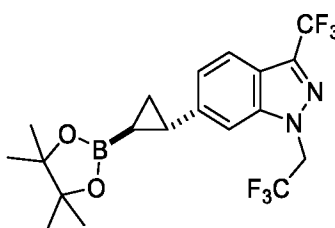
[1562] 5-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1–3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 6-бром-5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,97 (с, 1H), 7,31 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 6,97 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 4,87 (к, *J* = 8,4 Гц, 2H), 2,45–2,34 (м, 1H), 1,33–1,19 (м, 13H), 1,11–1,02 (м, 1H), 0,42–0,30 (м, 1H). ЭР/МС *m/z*: 385,20 [M+H].

Промежуточное соединение 785. 7-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол



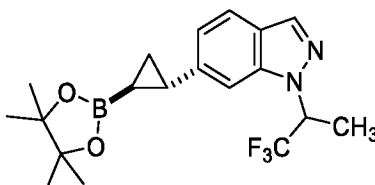
[1563] 7-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1–3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 7-бром-5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 385,10 [M+H].

Промежуточное соединение 786. 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол



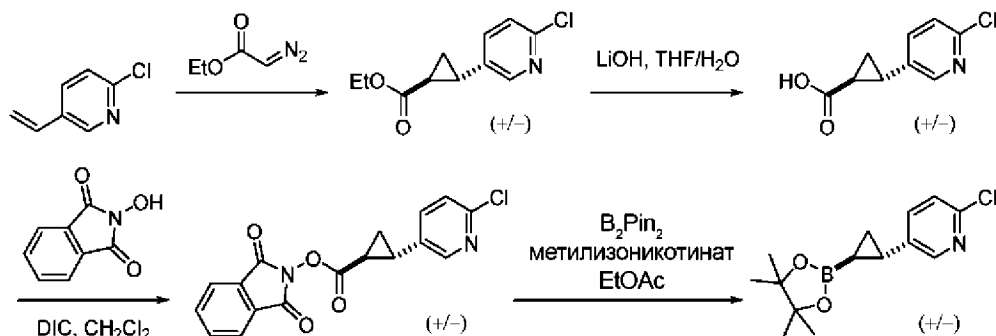
[1564] 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1-3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,71 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,09–7,02 (м, 1H), 4,94 (к, *J* = 8,3 Гц, 2H), 2,33–2,22 (м, 1H), 1,30–1,21 (м, 13H), 1,14–1,04 (м, 1H), 0,46–0,35 (м, 1H).

Промежуточное соединение 787. 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индазол



[1565] 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индазол получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1-3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)-6-винил-индазол. ЭР/МС m/z: 381,20 [M+H].

Промежуточное соединение 788. 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин



[1566] Стадия 1. В раствор 2-хлор-5-винил-пиридина (1360 мг, 9,74 ммоль, 1 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли этилдиазоацетат (1 мл, 9,74 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 24 часа реакционную смесь разводили MeOH (5 мл) и концентрировали до ~5 мл. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением рацемического этил-(1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,22 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,35–7,29 (м, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,22–4,15 (м, 2H), 2,54–2,45 (м, 1H), 1,94–1,86 (м, 1H), 1,70–1,63 (м, 1H), 1,35–1,25 (м, 4H). ЭР/МС *m/z*: 226,10 [M+H].

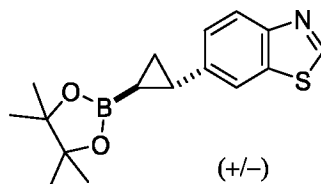
[1567] Стадия 2. В раствор рацемического этил-(1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоксилата (738 мг, 3,27 ммоль, 1 экв.) в смеси 5:1 ТГФ:Н₂O (5 мл) добавляли LiOH·Н₂O (274 мг, 6,54 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 45°C. В момент *t* = 2 часа дополнительно добавляли 2 экв. LiOH·Н₂O. В момент *t* = 20 часов реакционную смесь нейтрализовали при 0°C с помощью 2 М HCl, затем тщательно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂O₄, фильтровали и концентрировали с получением рацемической (1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты. Небольшую часть неочищенного материала очищали хроматографией на SiO₂ (0–50% MeOH/CH₂Cl₂) для определения характеристик. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,24 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,39–7,31 (м, 1H), 7,30–7,23 (м, 1H), 2,63–2,48 (м, 1H), 1,99–1,87 (м, 1H), 1,79–1,66 (м, 1H), 1,45–1,34 (м, 1H). ЭР/МС *m/z*: 198,10 [M+H].

[1568] Стадия 3. В раствор рацемической (1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (290 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли диизопропилметандимин (0,27 мл, 1,76 ммоль, 1,2 экв.), DMAP (36 мг, 10 мол. %) и 2-гидроксизоиндолин-1,3-дион (287 мг, 1,76 ммоль, 1,2 экв.). Через 5 часов реакционную смесь фильтровали с промывкой CH₂Cl₂ и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–20% MeOH/CH₂Cl₂) с получением рацемического 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,29 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,98–7,87 (м, 2H), 7,85–7,77 (м, 2H), 7,47–7,39 (м, 1H), 7,31 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 2,81–2,72 (м, 1H), 2,30–2,19 (м, 1H), 1,94–1,86 (м, 1H), 1,67–1,59 (м, 1H). ЭР/МС *m/z*: 343,00 [M+H].

[1569] Стадия 4. В раствор рацемического 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-(1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоксилата (525 мг, 1,53 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (8 мл) добавляли B₂Pin₂ (778 мг, 3,06 ммоль, 2 экв.) и метилизоникотинат (0,091 мл, 0,77 ммоль, 0,5 экв.). Полученную смесь нагревали до 80°C в атмосфере аргона. Через 12 часов реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–20% EtOAc/гексаны) с получением рацемического 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-

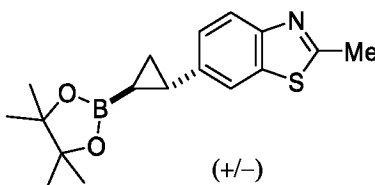
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,20 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,31–7,24 (м, 1H), 7,24–7,18 (м, 1H), 2,11–2,05 (м, 1H), 1,31–1,18 (м, 13H), 1,04–0,97 (м, 1H), 0,33–0,23 (м, 1H). ЭР/МС m/z : 280,00 [M+H].

Промежуточное соединение 789. 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол



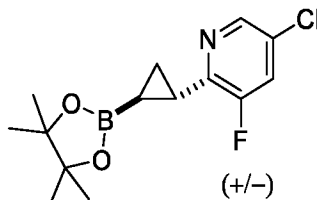
[1570] 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 788, но заменяя 2-хлор-5-винил-пиридин на 6-винил-1,3-бензотиазол. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,90 (с, 1H), 8,00 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J = 8,5, 1,8$ Гц, 1H), 2,30–2,22 (м, 1H), 1,29–1,20 (м, 13H), 1,14–1,03 (м, 1H), 0,43–0,31 (м, 1H). ЭР/МС m/z : 302,20 [M+H].

Промежуточное соединение 790. 2-метил-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол



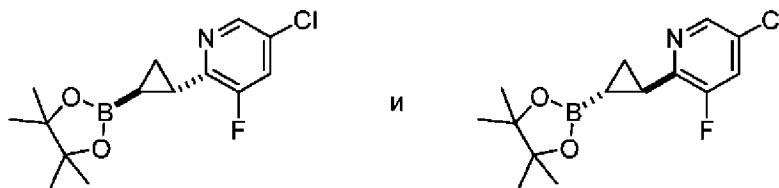
[1571] 2-метил-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 788, но заменяя 2-хлор-5-винил-пиридин на 2-метил-6-винил-1,3-бензотиазол. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,81 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,57–7,51 (м, 1H), 7,16 (дд, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,29–2,15 (м, 1H), 1,30–1,16 (м, 13H), 1,13–0,98 (м, 1H), 0,42–0,27 (м, 1H). ЭР/МС m/z : 316,20 [M+H].

Промежуточное соединение 791. 5-хлор-3-фтор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин



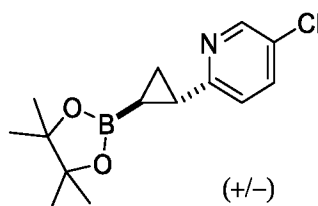
[1572] 5-хлор-3-фтор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 788, но заменяя 2-хлор-5-винил-пиридин на 5-хлор-3-фтор-2-винил-пиридин. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,20 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J = 9,2, 2,0$ Гц, 1H), 2,53–2,41 (м, 1H), 1,47–1,36 (м, 1H), 1,31–1,16 (м, 13H), 0,75–0,64 (м, 1H). ЭР/МС m/z : 298,10 [M+H].

Промежуточное соединение 792 и 793. 5-хлор-3-фтор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин и 5-хлор-3-фтор-2-((1R,2R)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин



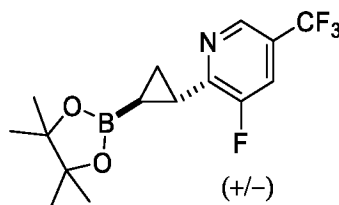
- 5 [1573] 5-хлор-3-фтор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин и 5-хлор-3-фтор-2-((1R,2R)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин получали посредством хирального разделения путем СФХ рацемического этил-(1S,2S)-2-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)циклопропанкарбоксилата (в способе, описанном на стадии 1 промежуточного соединения 788), и последующей обработки способом, описанным для стадий 2-4
- 10 промежуточного соединения 788.

Промежуточное соединение 794. 5-хлор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин



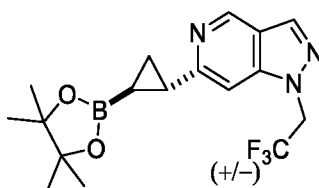
- 15 [1574] 5-хлор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 788, но заменяя 2-хлор-5-винил-пиридин на 5-хлор-2-винил-пиридин. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,38 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,27–2,17 (м, 1H), 1,36–1,15 (м, 14H), 0,66–0,55 (м, 1H). ЭР/МС *m/z*: 280,10 [M+H].

Промежуточное соединение 795. 3-фтор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-5-(трифторметил)пиридин



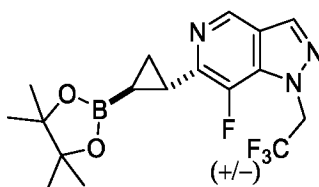
- 20 [1575] 3-фтор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-5-(трифторметил)пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 788, но заменяя 2-хлор-5-винил-пиридин на 3-фтор-5-(трифторметил)-2-винил-пиридин. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,49 (шир. с, 1H), 7,48 (дд, *J* = 9,3, 1,9 Гц, 1H), 2,60–2,51 (м, 1H), 1,53–1,43 (м, 1H), 1,33–1,18 (м, 13H), 0,84–0,75 (м, 1H). ЭР/МС *m/z*: 332,10 [M+H].
- 25

Промежуточное соединение 796. 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



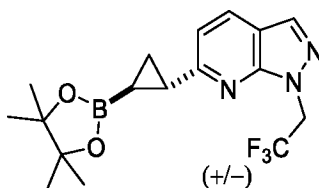
[1576] 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 788, но заменяя 2-хлор-5-винил-пиридин на 1-(2,2,2-трифторэтил)-6-винил-пиразоло[4,3-с]пиридин. ЭР/МС m/z: 368,20 [M+H].

Промежуточное соединение 797. 7-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



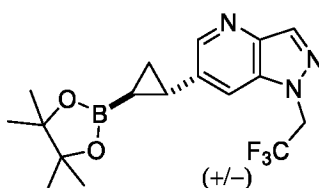
[1577] 7-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 788, но заменяя 2-хлор-5-винил-пиридин на 7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-6-винил-пиразоло[4,3-с]пиридин. ЭР/МС m/z: 386,20 [M+H].

Промежуточное соединение 798. 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин



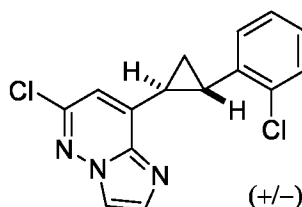
[1578] 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 788, но заменяя 2-хлор-5-винил-пиридин на 1-(2,2,2-трифторэтил)-6-винил-пиразоло[3,4-b]пиридин. ЭР/МС m/z: 368,20 [M+H].

Промежуточное соединение 799. 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



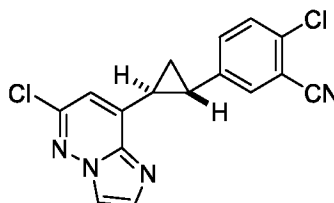
[1579] 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 788, но заменяя 2-хлор-5-винил-пиридин на 1-(2,2,2-трифторэтил)-6-винил-пиразоло[4,3-b]пиридин. ЭР/МС m/z: 368,20 [M+H].

5 **Промежуточное соединение 800. Получали 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин**



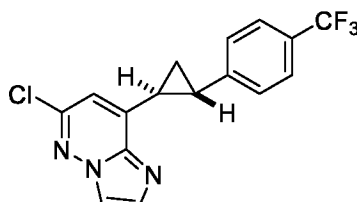
[1580] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-((1S,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 304,00 [M+H].

Промежуточное соединение 801. 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил



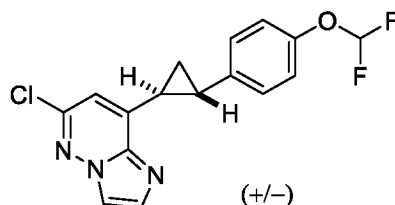
[1581] 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 329,05 [M+H].

20 **Промежуточное соединение 802. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин**



[1582] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 338,10 [M+H].

Промежуточное соединение 803. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(диформетокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин

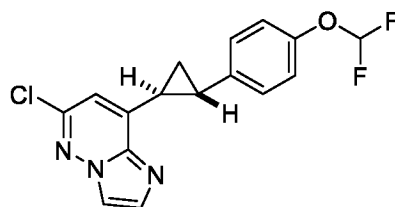


[1583] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(диформетокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин

- 5 получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-((1S,2S)-2-(4-(диформетокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 336,00 [M+H].

Промежуточное соединение 804. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(диформетокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин

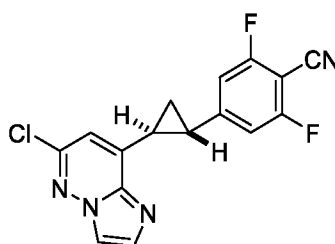
- 10 **(диформетокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин**



[1584] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(диформетокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин

- 15 получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2-((1S,2S)-2-(4-(диформетокси)фенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЭР/МС m/z: 336,00 [M+H].

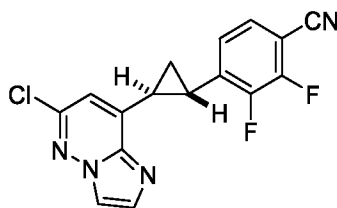
Промежуточное соединение 805. 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,6-дифторбензонитрил



[1585] 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,6-дифторбензонитрил

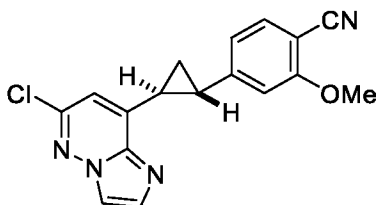
- 20 получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2,6-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 331,10 [M+H].

Промежуточное соединение 806. 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,3-дифторбензонитрил



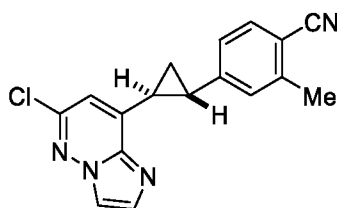
[1586] 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,3-дифторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на 2,3-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 331,10 [M+H].

Промежуточное соединение 807. 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метоксибензонитрил



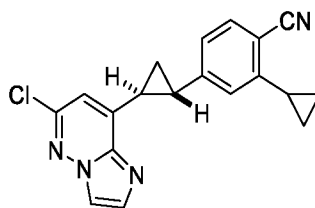
[1587] 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метоксибензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 2-метокси-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 325,20 [M+H].

Промежуточное соединение 808. 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензонитрил



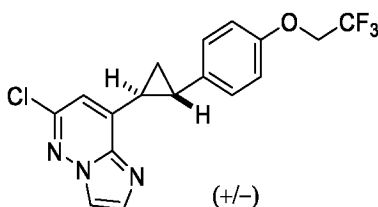
[1588] 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 2-метил-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 309,10 [M+H].

Промежуточное соединение 809. 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-циклопропилбензонитрил



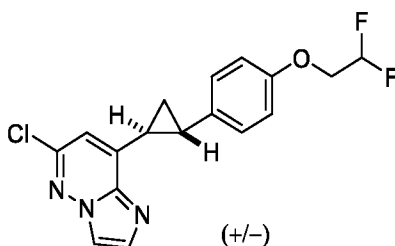
[1589] 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-циклопропилбензонитрил
5 получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 2-циклопропил-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 335,10 [M+H].

Промежуточное соединение 810. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



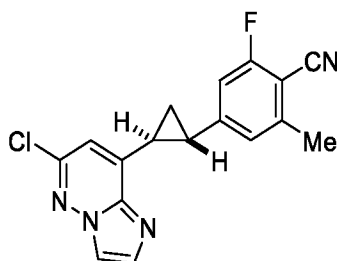
[1590] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин
получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 238, но
заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-
(трифторметил)бензонитрил на 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-
15 трифторэтоксифенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 368,10 [M+H].

Промежуточное соединение 811. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(2,2-дифторэтоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



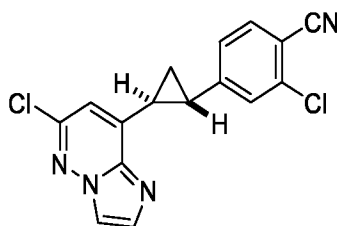
[1591] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(2,2-дифторэтоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин
20 получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 238, но
заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-
(трифторметил)бензонитрил на 2-((1S,2S)-2-(4-(2,2-дифторэтоксифенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-
1,3,2-диоксаборолан (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 350,10 [M+H].

Промежуточное соединение 812. 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фтор-6-метилбензонитрил



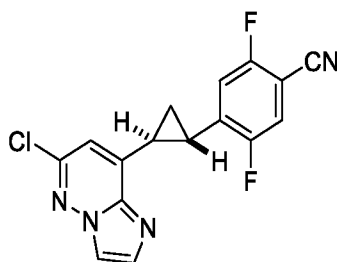
[1592] 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фтор-6-метилбензонитрил
5 получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 2-фтор-6-метил-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 327,10 [M+H].

Промежуточное соединение 813. 2-хлор-4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил



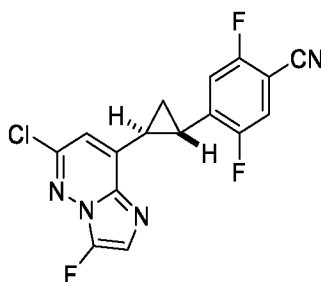
[1593] 2-хлор-4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил получали
способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 2-хлор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-
1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 329,10 [M+H].

Промежуточное соединение 814. 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил



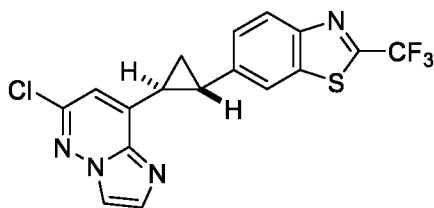
[1594] 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил
20 получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 2,5-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 331,10 [M+H].

Промежуточное соединение 815. 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил



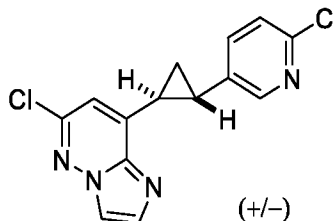
[1595] 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 2,5-дифтор-4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)бензонитрил, и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 349,10 [M+H].

Промежуточное соединение 816. 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензо[d]тиазол



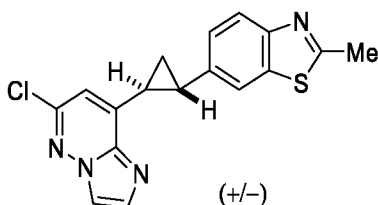
[1596] 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензо[d]тиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензо[d]тиазол. ЭР/МС m/z: 395,10 [M+H].

Промежуточное соединение 817. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



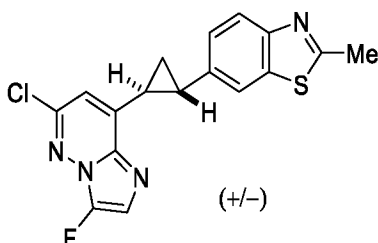
[1597] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 305,00 [M+H].

Промежуточное соединение 818. 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол



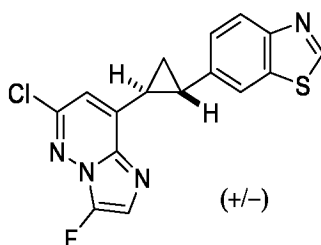
[1598] 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол
получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 238, но
заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-
(трифторметил)бензонитрил на 2-метил-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-
ил)циклопропил)бензо[d]тиазол. ЭР/МС m/z: 341,00 [M+H].

Промежуточное соединение 819. 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол



[1599] 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-
метилбензо[d]тиазол получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного
соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-
(трифторметил)бензонитрил на 2-метил-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-
ил)циклопропил)бензо[d]тиазол, и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-
имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 359,10 [M+H].

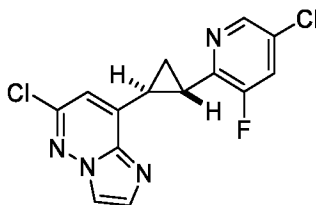
Промежуточное соединение 820. 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол



[1600] 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол
получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 238, но
заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-
(трифторметил)бензонитрил на 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-
ил)циклопропил)бензо[d]тиазол. ЭР/МС m/z: 341,00 [M+H].

ил)циклопропил)бензо[d]тиазол (рацемическую смесь), и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 345,10 [M+H].

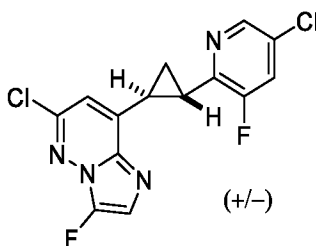
Промежуточное соединение 821. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



5

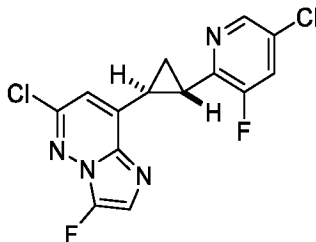
[1601] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 5-хлор-3-фтор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин. ЭР/МС m/z: 323,10 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 822. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин**



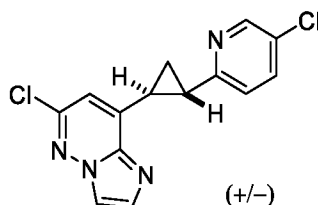
15 **[1602]** 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 5-хлор-3-фтор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин (рацемическую смесь), и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 341,00 [M+H].

20 **Промежуточное соединение 823. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин**



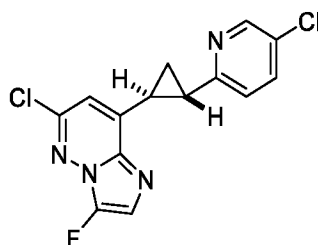
[1603] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин был хирально отделен от рацемического промежуточного соединения 822 с помощью колонки SFC AD-H (35% MeOH). **II**

Промежуточное соединение 824. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



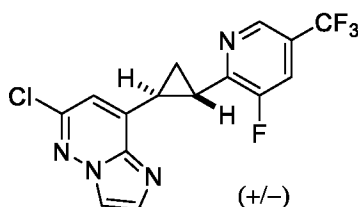
[1604] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 5-хлор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 305,10 [M+H].

Промежуточное соединение 825. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



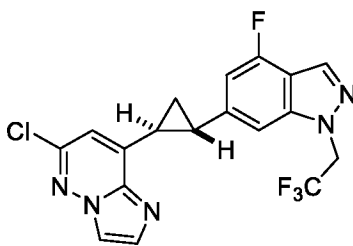
[1605] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 5-хлор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)пиридин (рацемическую смесь), и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин, и хирально отделяли из рацемической смеси с помощью колонки SFC AD-H (30% IPA-NH₃).

Промежуточное соединение 826. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



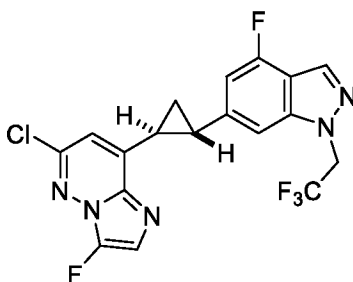
[1606] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 3-фтор-2-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-5-(трифторметил)пиридин. ЭР/МС m/z: 357,00 [M+H].

Промежуточное соединение 827. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



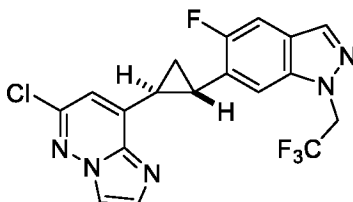
[1607] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 4-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 410,10 [M+H].

Промежуточное соединение 828. 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



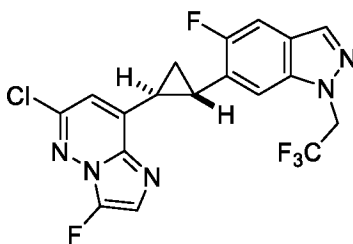
[1608] 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 4-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол, и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 428,10 [M+H].

Промежуточное соединение 829. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1609] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 5-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 410,10 [M+H].

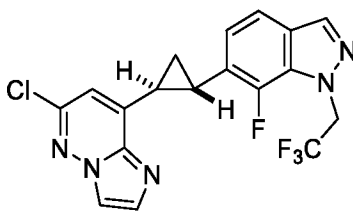
Промежуточное соединение 830. 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1610] 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-

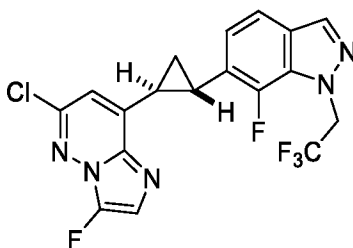
5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 5-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол, и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 428,10 [M+H].

Промежуточное соединение 831. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1611] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-
b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 7-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 410,10 [M+H].

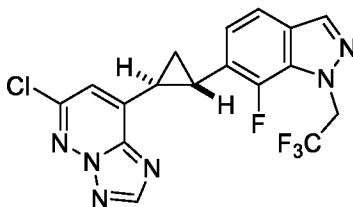
Промежуточное соединение 832. 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1612] 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 7-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол, и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 428,10 [M+H].

Промежуточное соединение 833. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин

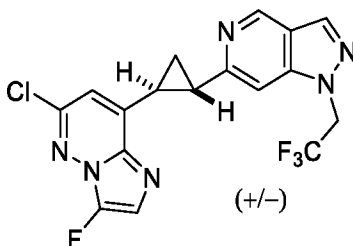


[1613] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-

(трифторметил)бензонитрил на 7-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол, и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 411,10 [M+H].

Промежуточное соединение 834. 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



[1614] 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-

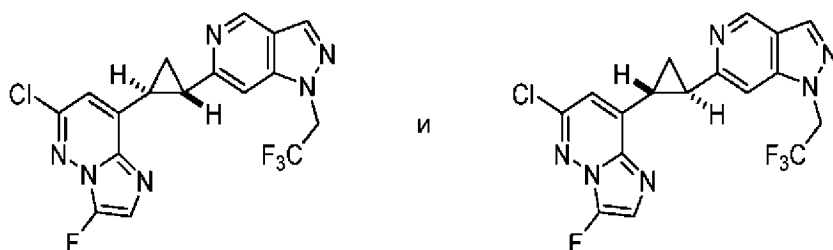
трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (рацемическую смесь), и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 411,10 [M+H].

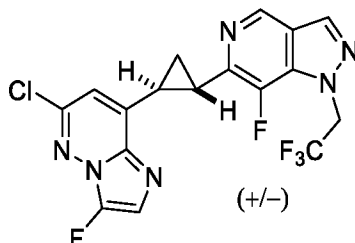
Промежуточные соединения 835 и 836. 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин и 6-((1R,2R)-2-(6-хлор-3-

фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



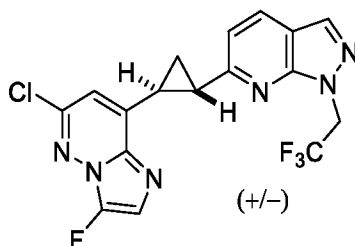
[1615] 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-*c*]пиридин и 6-((1R,2R)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-*c*]пиридин хирально отделяли от рацемического промежуточного соединения 834 с помощью колонки SFC AD-H (20% EtOH).

5 **Промежуточное соединение 837. 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-*c*]пиридин**



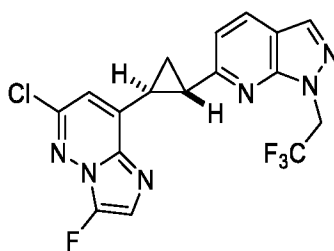
[1616] 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-*c*]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 7-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-*c*]пиридин (рацемическую смесь), и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 429,10 [M+H].

15 **Промежуточное соединение 838. 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин**



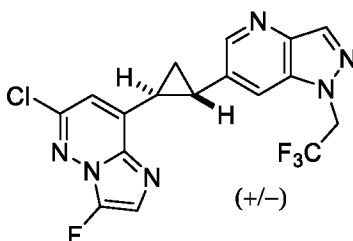
[1617] 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин (рацемическую смесь), и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 411,10 [M+H].

Промежуточное соединение 839. 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин



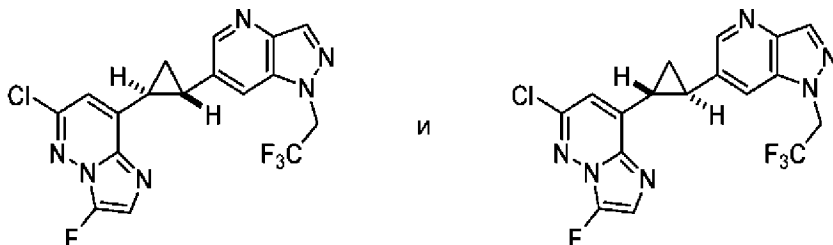
[1618] 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин хирально отделяли от рацемического промежуточного соединения 838 с помощью колонки SFC OJ-H (15% EtOH).

Промежуточное соединение 840. 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



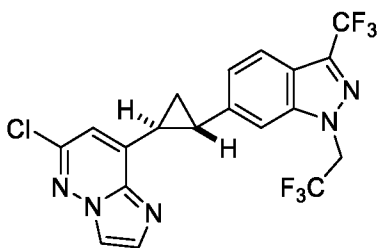
[1619] 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (рацемическую смесь), и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 411,10 [M+H].

Промежуточные соединения 841 и 842. 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин и 6-((1R,2R)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



[1620] 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин и 6-((1R,2R)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин хирально отделяли от рацемического промежуточного соединения 840 с помощью колонки SFC AD-H (15% IPA-NH₃).

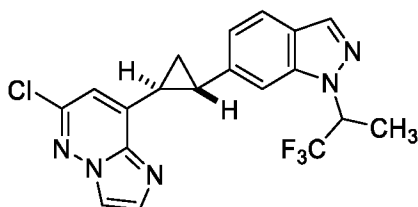
Промежуточное соединение 843. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1621] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол-6-

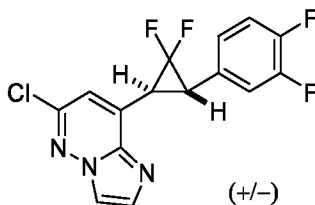
5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 460,00 [M+H].

Промежуточное соединение 844. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



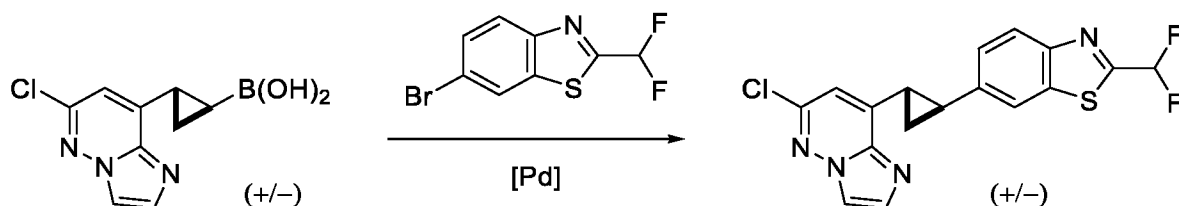
[1622] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-
b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 406,20 [M+H].

Промежуточное соединение 845. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



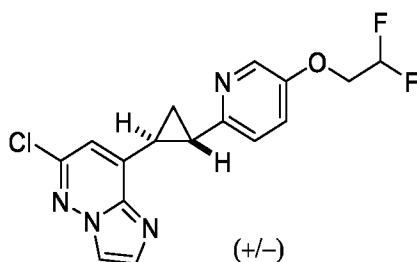
[1623] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 5, но заменяя рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)-1,3,2-диоксаборолан на калия (3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторциклопропил) трифторборат (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 342,10 [M+H].

Промежуточное соединение 846. 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол.



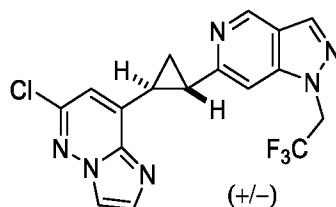
[1624] Раствор рацемической ((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бороновой кислоты (40 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазола (53 мг, 0,20 ммоль, 1,2 экв.), трехосновного фосфата калия (107 мг, 0,51 ммоль, 3 экв.) и cataCXium-A-Pd-G3 (12 мг, 10 мол. %) в смеси 1:5 вода:1,4-диоксан (2,5 мл) дегазировали аргоном в течение одной минуты и нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением рацемического 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(дифторметил)бензо[d]тиазола. ЭР/МС m/z: 377,00 [M+H].

Промежуточное соединение 847. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



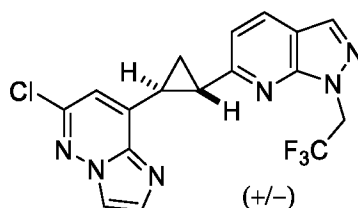
[1625] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 2-бром-5-(2,2-дифторэтоксипиридин. ЭР/МС m/z: 351,10 [M+H].

Промежуточное соединение 848. 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



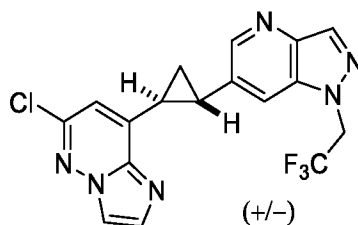
[1626] 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин. ЭР/МС m/z: 393,10 [M+H].

Промежуточное соединение 849. 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин



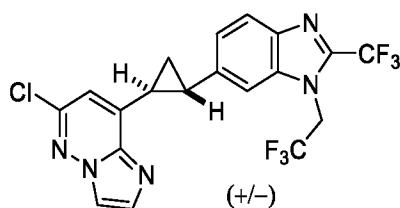
[1627] 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(диформетил)бензо[d]тиазол на 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин. ЭР/МС m/z: 393,10 [M+H].

Промежуточное соединение 850. 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



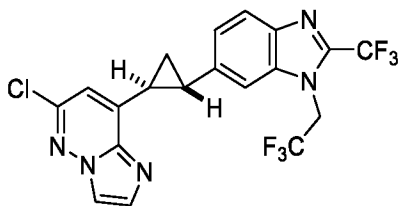
[1628] 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(диформетил)бензо[d]тиазол на 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин. ЭР/МС m/z: 393,10 [M+H].

Промежуточное соединение 851. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(триформетил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



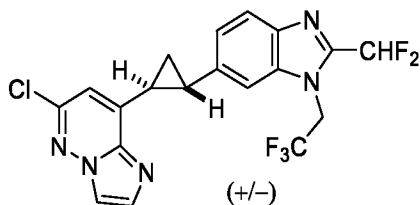
[1629] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(триформетил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(диформетил)бензо[d]тиазол на 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(триформетил)-1H-бензо[d]имидазол. ЭР/МС m/z: 460,00 [M+H].

Промежуточное соединение 852. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



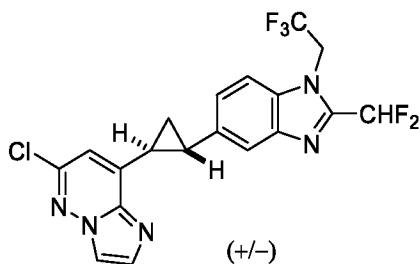
[1630] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин хирально отделяли от рацемического промежуточного соединения 851 с помощью колонки SFC Cell 2 (15% IPA-NH₃).

Промежуточное соединение 853. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



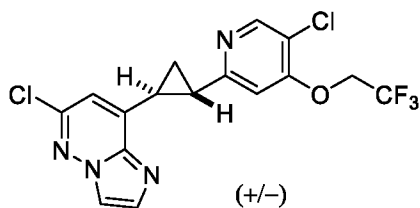
[1631] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 6-бром-2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол. ЭР/МС m/z: 442,10 [M+H].

Промежуточное соединение 854. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



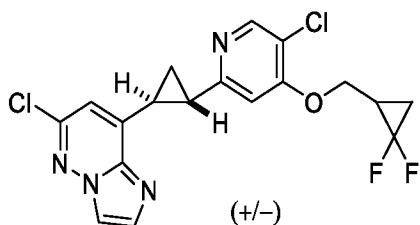
[1632] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 5-бром-2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол. ЭР/МС m/z: 442,10 [M+H].

Промежуточное соединение 855. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



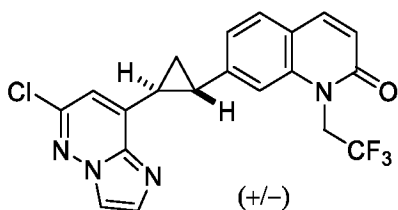
[1633] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 2-бром-5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин. ЭР/МС m/z: 403,10 [M+H].

Промежуточное соединение 856. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



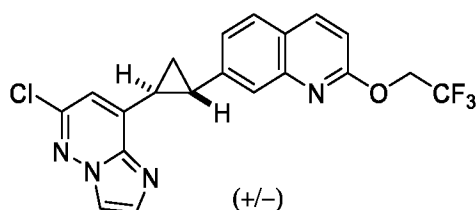
[1634] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 2-бром-5-хлор-4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин. ЭР/МС m/z: 411,10 [M+H].

Промежуточное соединение 857. 7-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-2(1H)-он



[1635] 7-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-2(1H)-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 7-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-2(1H)-он. ЭР/МС m/z: 419,10 [M+H].

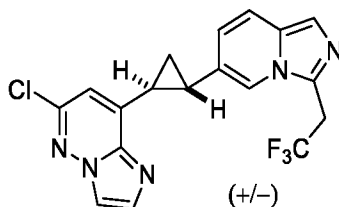
Промежуточное соединение 858. 7-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин



[1636] 7-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(2,2,2-

5 трифторэтокси)хинолин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(диформетил)бензо[d]тиазол на 7-бром-2-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин. ЭР/МС m/z: 419,10 [M+H].

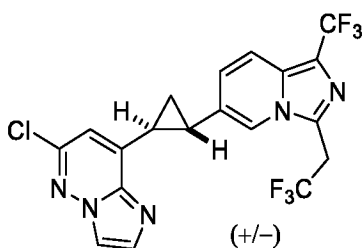
Промежуточное соединение 859. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1637] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-

ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(диформетил)бензо[d]тиазол на 6-бром-3-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,5-a]пиридин. ЭР/МС m/z: 392,10 [M+H].

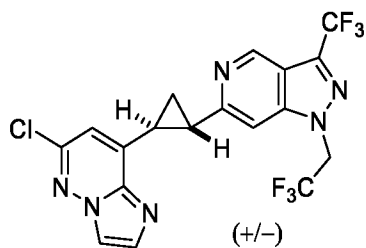
Промежуточное соединение 860. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-1-(триформетил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1638] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-1-(триформетил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-

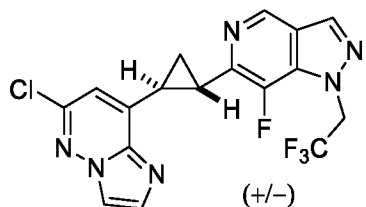
20 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(диформетил)бензо[d]тиазол на 6-бром-3-(2,2,2-трифторэтил)-1-(триформетил)имидазо[1,5-a]пиридин. ЭР/МС m/z: 460,10 [M+H].

Промежуточное соединение 861. 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



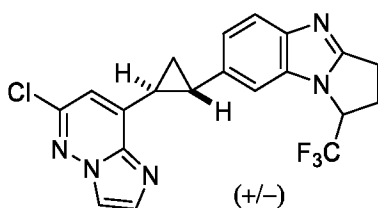
[1639] 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 6-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин. ЭР/МС m/z: 461,10 [M+H].

Промежуточное соединение 862. 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



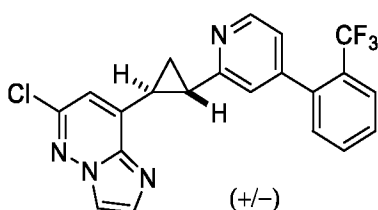
[1640] 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 6-хлор-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин. ЭР/МС m/z: 411,10 [M+H].

Промежуточное соединение 863. 7-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол



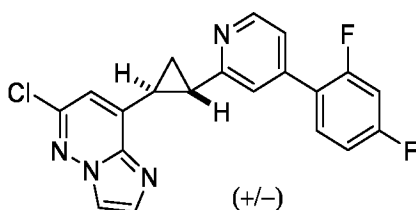
[1641] 7-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 7-бром-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол. ЭР/МС m/z: 418,10 [M+H].

Промежуточное соединение 864. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(2-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



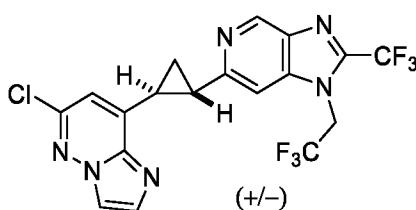
[1642] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(2-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 2-хлор-4-(2-(трифторметил)фенил)пиридин. ЭР/МС m/z: 415,10 [M+H].

Промежуточное соединение 865. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



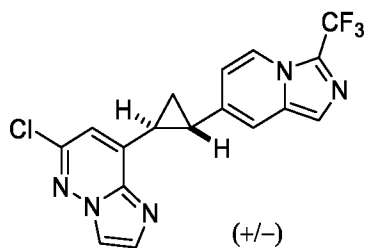
[1643] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин. ЭР/МС m/z: 383,10 [M+H].

Промежуточное соединение 866. 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин



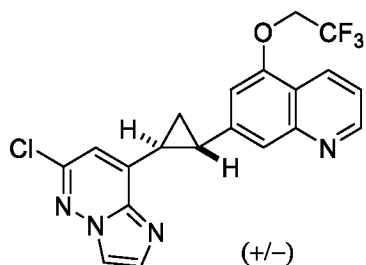
[1644] 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 6-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин. ЭР/МС m/z: 461,10 [M+H].

Промежуточное соединение 867. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин



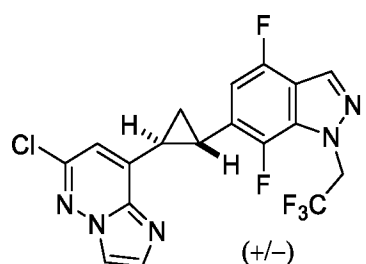
[1645] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-
5 б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 7-хлор-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин. ЭР/МС m/z: 378,10 [M+H].

Промежуточное соединение 868. 7-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин



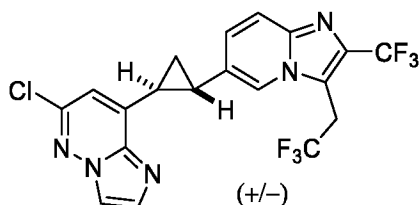
[1646] 7-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5-(2,2,2-
трифторэтокси)хинолин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 7-хлор-5-(2,2,2-
трифторэтокси)хинолин. ЭР/МС m/z: 419,10 [M+H].

Промежуточное соединение 869. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4,7-дифтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин



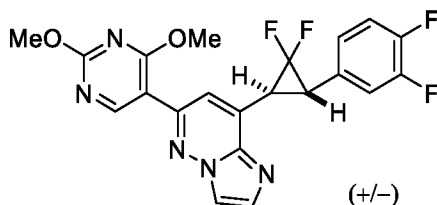
[1647] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4,7-дифтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-
ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для
20 промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 6-бром-4,7-дифтор-
1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол. ЭР/МС m/z: 428,10 [M+H].

Промежуточное соединение 870. 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин



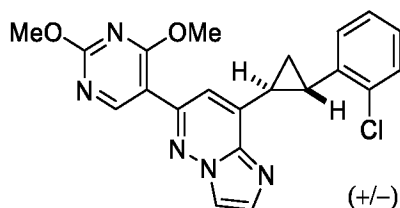
[1648] 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 6-бром-3-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин. ЭР/МС m/z: 460,10 [M+H].

Промежуточное соединение 871. 8-((1S,3S)-3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторциклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



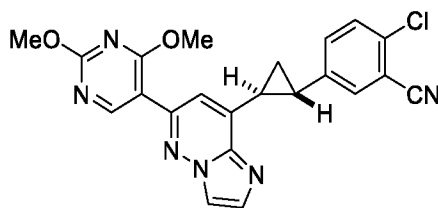
[1649] 8-((1S,3S)-3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторциклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 446,10 [M+H].

Промежуточное соединение 872. 8-((1S,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



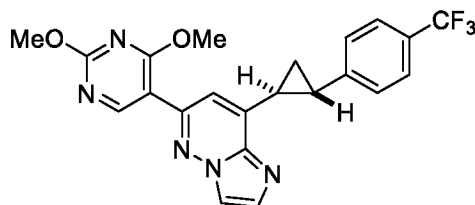
[1650] 8-((1S,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 408,10 [M+H].

Промежуточное соединение 873. 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил



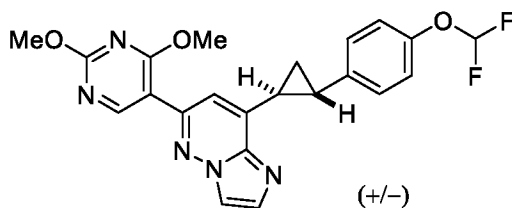
[1651] 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 433,10 [M+H].

Промежуточное соединение 874. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



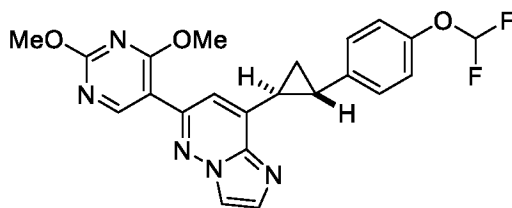
[1652] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 442,10 [M+H].

Промежуточное соединение 875. 8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



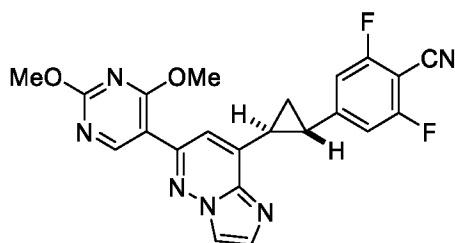
[1653] 8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 440,20 [M+H].

Промежуточное соединение 876. 8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



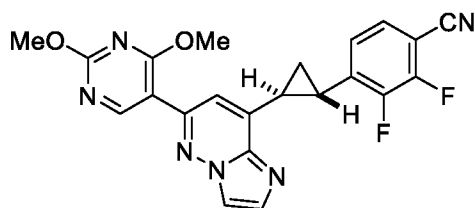
[1654] 8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 440,20 [M+H].

Промежуточное соединение 877. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,6-дифторбензонитрил



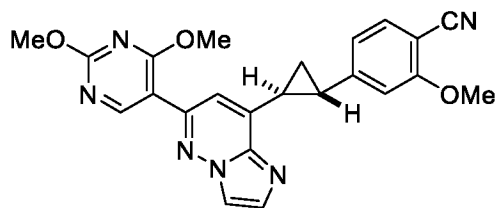
[1655] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,6-дифторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,6-дифторбензонитрил. ЭР/МС m/z: 435,10 [M+H].

Промежуточное соединение 878. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,3-дифторбензонитрил



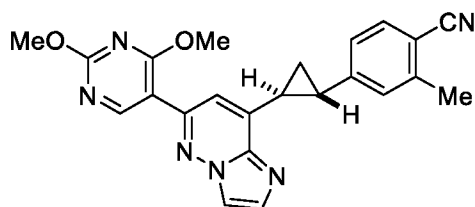
[1656] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,3-дифторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,3-дифторбензонитрил. ЭР/МС m/z: 435,10 [M+H].

Промежуточное соединение 879. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метоксибензонитрил



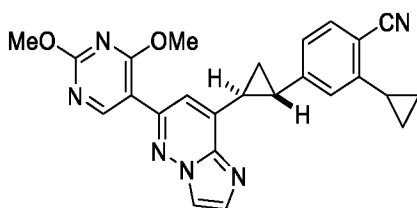
[1657] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метоксибензонитрил)получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метоксибензонитрил. ЭР/МС m/z: 429,20 [M+H].

Промежуточное соединение 880. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензонитрил



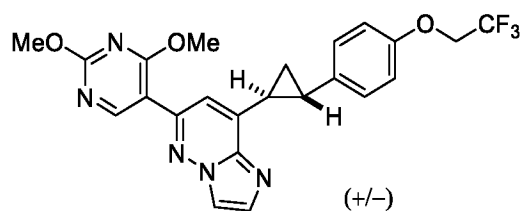
[1658] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензонитрил)получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензонитрил. ЭР/МС m/z: 413,20 [M+H].

Промежуточное соединение 881. 2-циклопропил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил



[1659] 2-циклопропил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил)получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-циклопропилбензонитрил. ЭР/МС m/z: 439,20 [M+H].

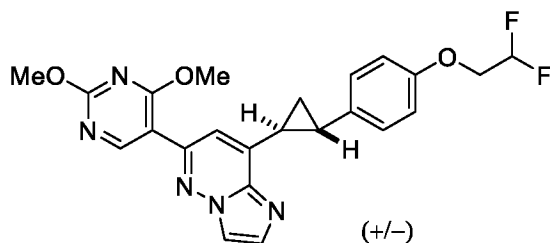
Промежуточное соединение 882. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1660] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-

- 5 трифторэтоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 472,20 [M+H].

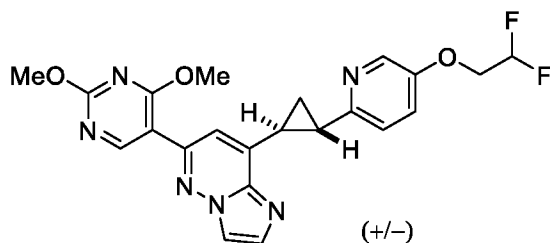
Промежуточное соединение 883. 8-((1S,2S)-2-(4-(2,2-дифторэтоксифенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1661] 8-((1S,2S)-2-(4-(2,2-дифторэтоксифенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-

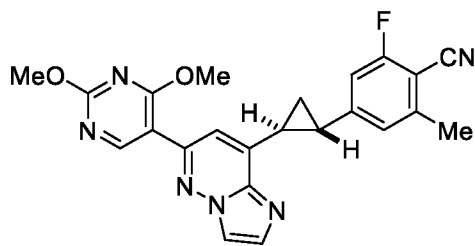
- 15 ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(2,2-дифторэтоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 454,20 [M+H].

Промежуточное соединение 884. 8-((1S,2S)-2-(5-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



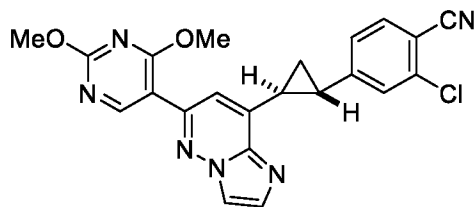
- 20 [1662] 8-((1S,2S)-2-(5-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 455,20 [M+H].

Промежуточное соединение 885. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фтор-6-метилбензонитрил



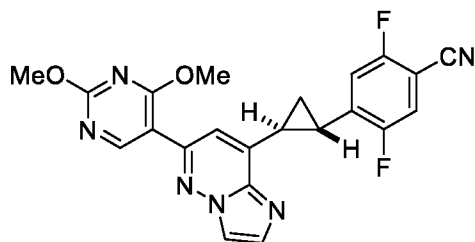
[1663] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фтор-6-метилбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фтор-6-метилбензонитрил. ЭР/МС m/z: 431,20 [M+H].

Промежуточное соединение 886. 2-хлор-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил



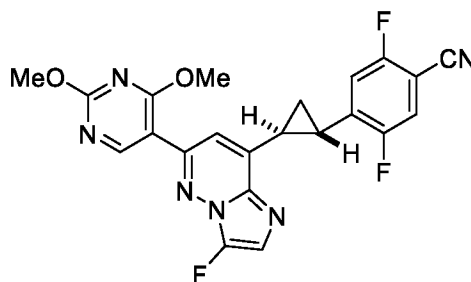
[1664] 2-хлор-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-хлор-4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 433,10 [M+H].

Промежуточное соединение 887. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил



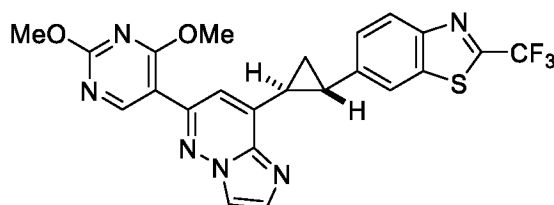
[1665] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил. ЭР/МС m/z: 435,10 [M+H].

Промежуточное соединение 888. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил



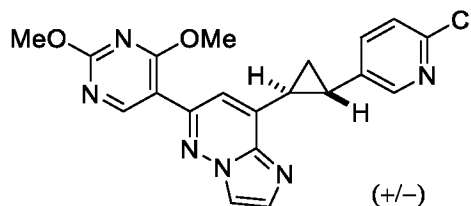
[1666] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил. ЭР/МС m/z: 453,10 [M+H].

Промежуточное соединение 889. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензо[d]тиазол



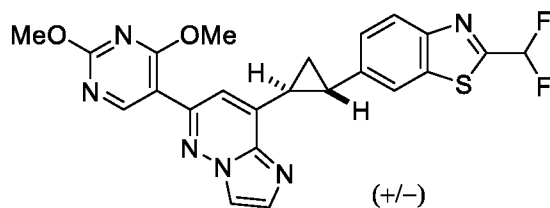
[1667] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензо[d]тиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензо[d]тиазол. ЭР/МС m/z: 499,20 [M+H].

Промежуточное соединение 890. 8-((1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



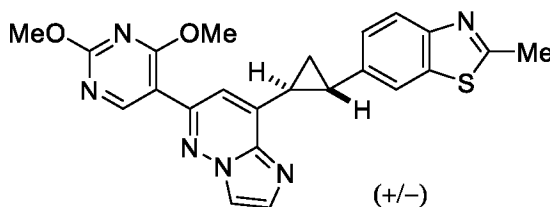
[1668] 8-((1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 409,20 [M+H].

Промежуточное соединение 891. 2-(диформетил)-6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол



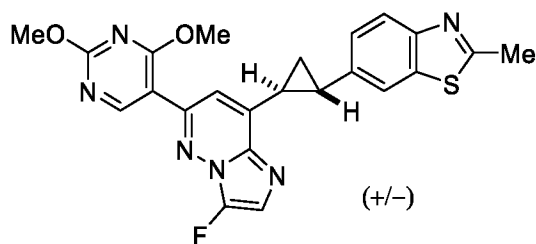
[1669] 2-(диформетил)-6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(диформетил)бензо[d]тиазол (рацемическую смесь).

Промежуточное соединение 892. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол



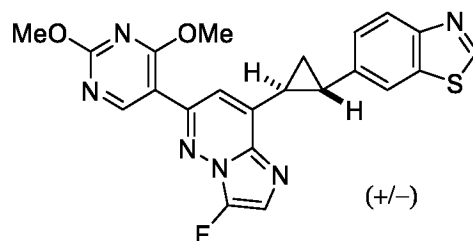
[1670] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 445,20 [M+H].

Промежуточное соединение 893. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол



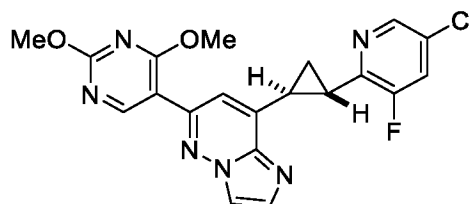
[1671] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 463,20 [M+H].

Промежуточное соединение 894. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол



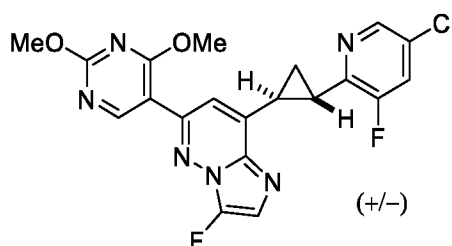
[1672] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 449,10 [M+H].

Промежуточное соединение 895. 8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



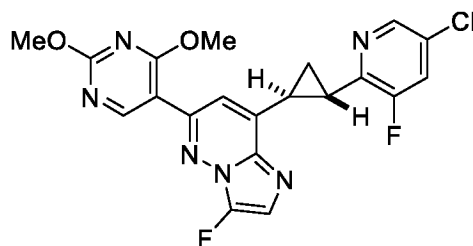
[1673] 8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 427,10 [M+H].

Промежуточное соединение 896. 8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин



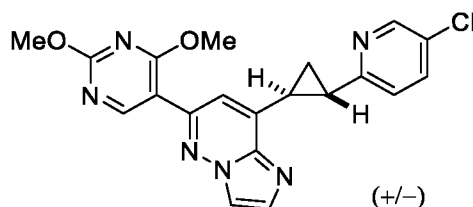
[1674] 8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 445,10 [M+H].

Промежуточное соединение 897. 8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин



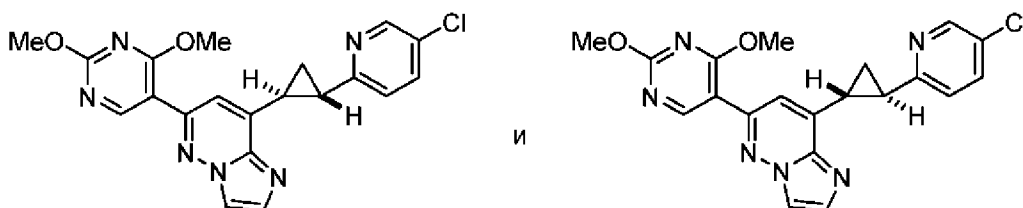
[1675] 8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 445,10 [M+H].

Промежуточное соединение 898. 8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин



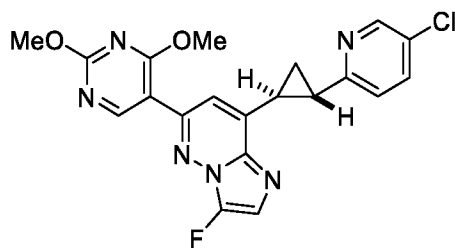
[1676] 8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 409,20 [M+H].

Промежуточное соединение 899 и 900. 8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин и 8-((1R,2R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин



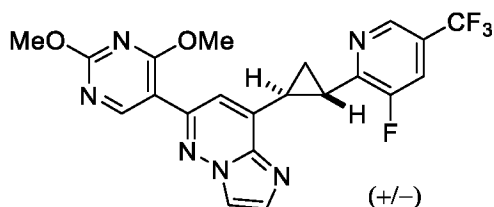
[1677] 8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин и 8-((1R,2R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин хирально отделяли от рацемической смеси с помощью колонки SFC AD-H (35% EtOH).

Промежуточное соединение 901. 8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин



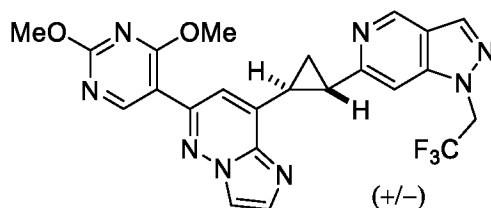
[1678] 8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 427,10 [M+H].

Промежуточное соединение 902. 6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



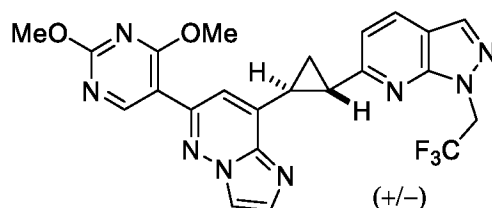
[1679] 6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 461,10 [M+H].

Промежуточное соединение 903. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



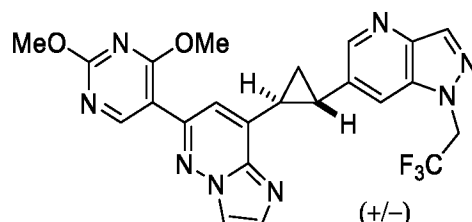
[1680] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 497,20 [M+H].

Промежуточное соединение 904. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин



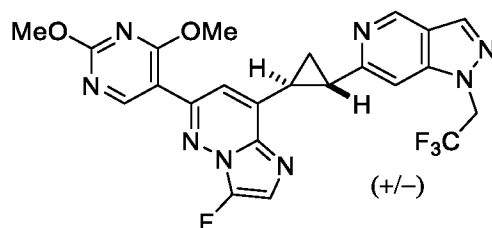
[1681] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 497,20 [M+H].

Промежуточное соединение 905. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



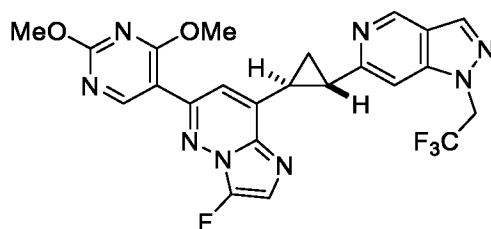
[1682] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 497,10 [M+H].

Промежуточное соединение 906. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин



[1683] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 515,10 [M+H].

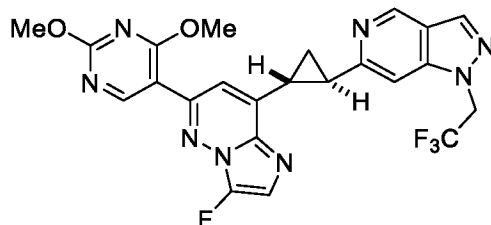
Промежуточное соединение 907. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



[1684] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-

5 ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин. ЭР/МС m/z: 515,10 [M+H].

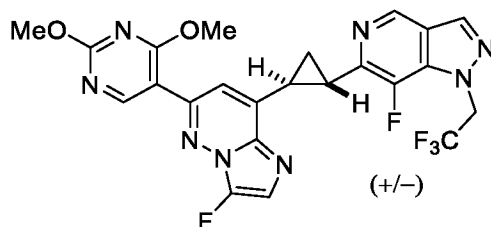
Промежуточное соединение 908. 6-((1R,2R)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



[1685] 6-((1R,2R)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-

15 ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1R,2R)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин. ЭР/МС m/z: 515,10 [M+H].

Промежуточное соединение 909. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



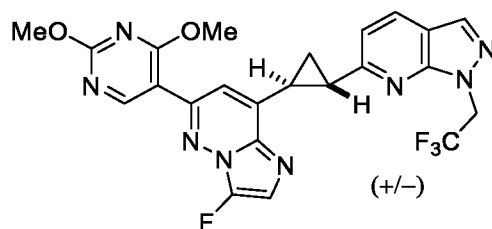
[1686] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-

20 ил)циклопропил)-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-

ил)циклопропил)-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС

25 m/z: 533,20 [M+H].

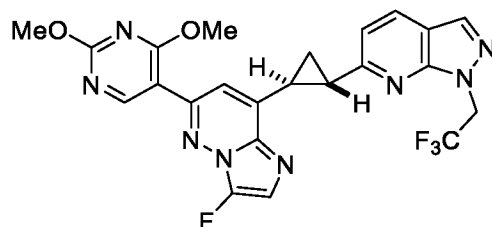
Промежуточное соединение 910. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин



[1687] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-

5 ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 515,10 [M+H].

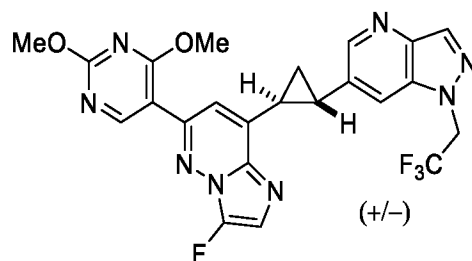
Промежуточное соединение 911. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин



[1688] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-

15 ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин. ЭР/МС m/z: 515,10 [M+H].

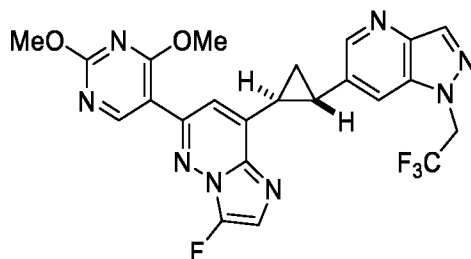
Промежуточное соединение 912. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



[1689] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-

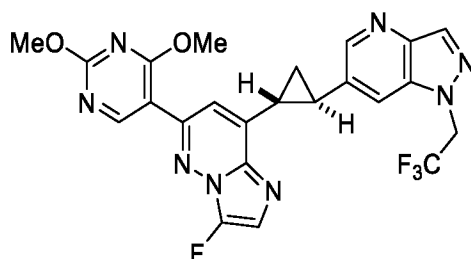
20 ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 515,20 [M+H].

Промежуточное соединение 913. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



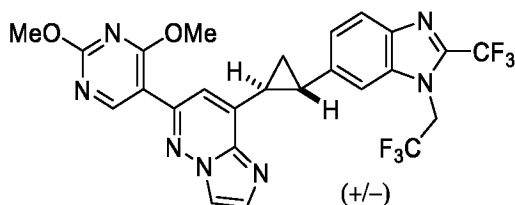
[1690] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин. ЭР/МС m/z: 515,20 [M+H].

Промежуточное соединение 914. 6-((1R,2R)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



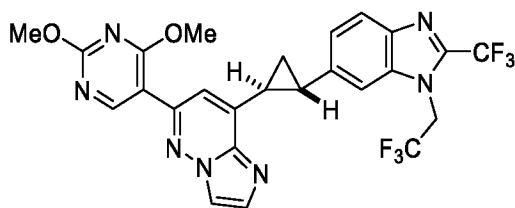
[1691] 6-((1R,2R)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1R,2R)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин. ЭР/МС m/z: 515,20 [M+H].

Промежуточное соединение 915. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



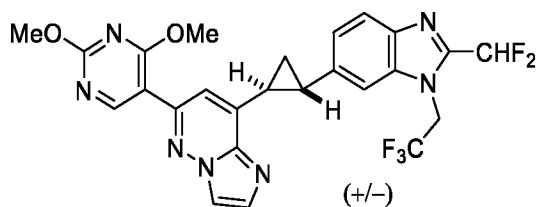
[1692] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 564,20 [M+H].

Промежуточное соединение 916. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



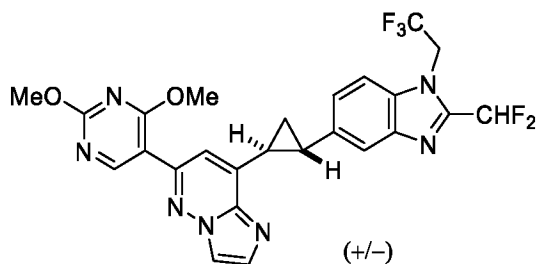
[1693] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 564,20 [M+H].

Промежуточное соединение 917. 8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



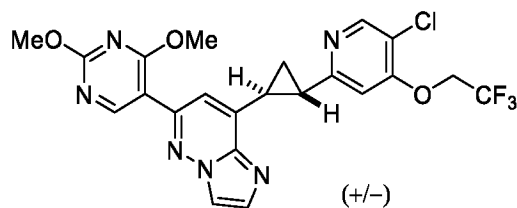
[1694] 8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 546,10 [M+H].

Промежуточное соединение 918. 8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



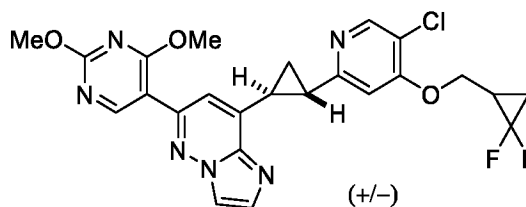
[1695] 8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 546,10 [M+H].

Промежуточное соединение 919. 8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



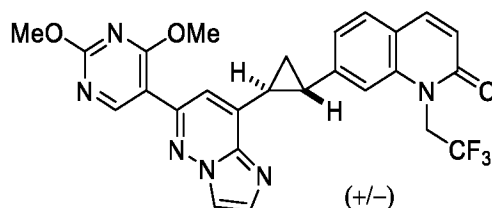
[1696] 8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-
5 диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 507,10 [M+H].

Промежуточное соединение 920. 8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



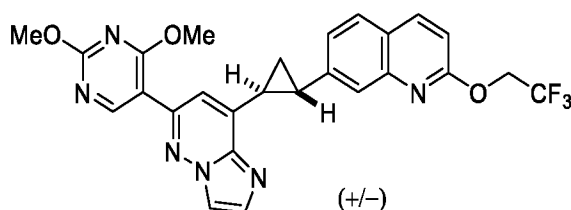
[1697] 8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-
15 диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 515,10 [M+H].

Промежуточное соединение 921. 7-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-2(1H)-он



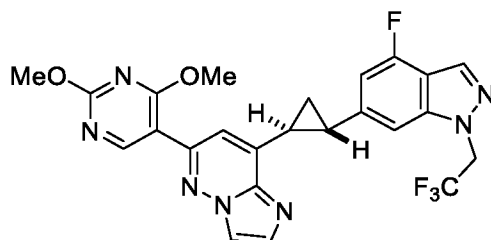
[1698] 7-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-
20 (2,2,2-трифторэтил)хинолин-2(1H)-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-2(1H)-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 523,20 [M+H].

Промежуточное соединение 922. 7-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин



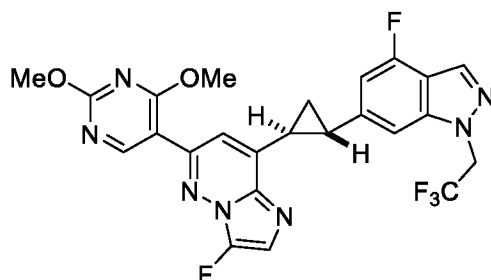
[1699] 7-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 523,20 [M+H].

Промежуточное соединение 923. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



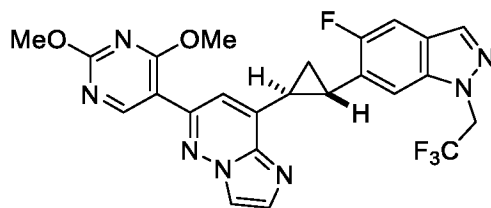
[1700] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 514,20 [M+H].

Промежуточное соединение 924. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



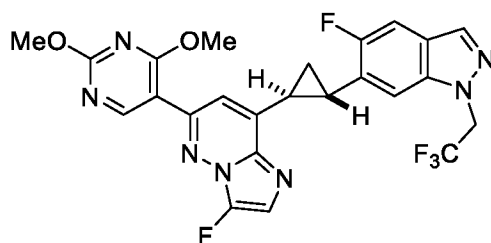
[1701] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 532,20 [M+H].

Промежуточное соединение 925. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



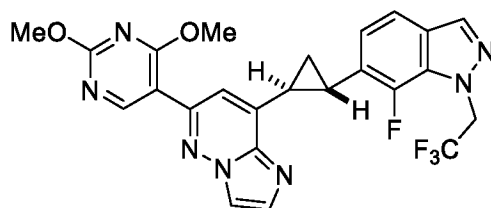
[1702] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 514,20 [M+H].

Промежуточное соединение 926. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



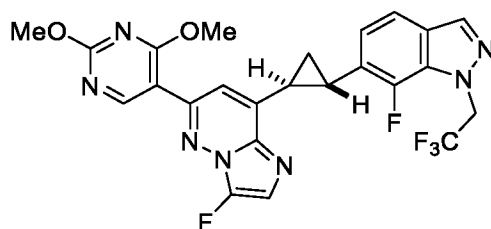
[1703] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 532,20 [M+H].

Промежуточное соединение 927. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



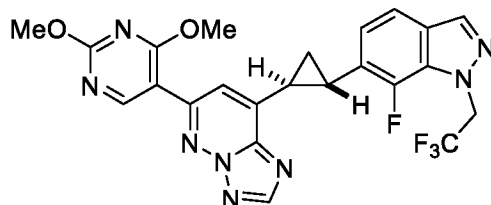
[1704] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 514,20 [M+H].

Промежуточное соединение 928. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



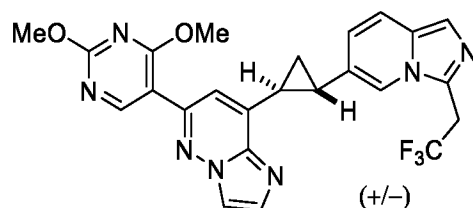
[1705] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 532,20 [M+H].

Промежуточное соединение 929. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин



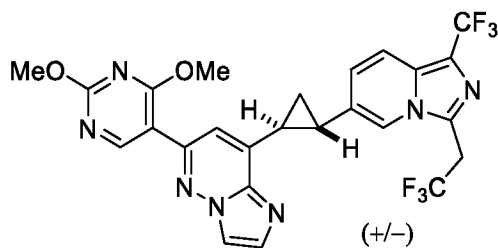
[1706] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 515,20 [M+H].

Промежуточное соединение 930. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1707] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 495,40 [M+H].

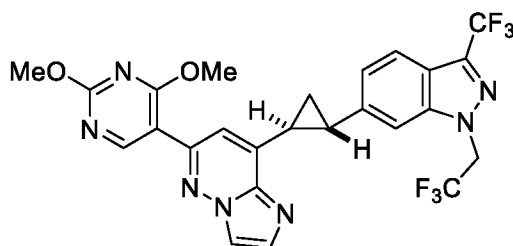
Промежуточное соединение 931. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-1-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1708] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-1-

- 5 (трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-1-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 564,20 [M+H].

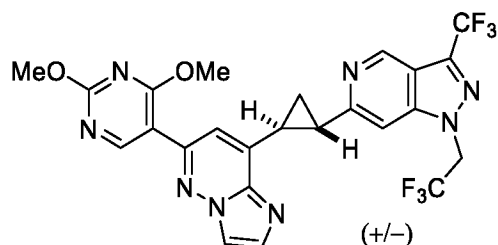
10 **Промежуточное соединение 932. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин**



[1709] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-

- 15 индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 564,10 [M+H].

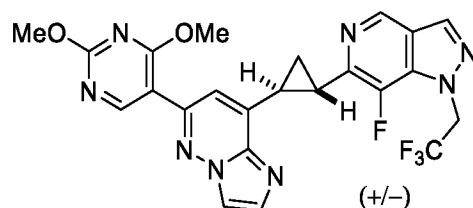
Промежуточное соединение 933. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин



[1710] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-

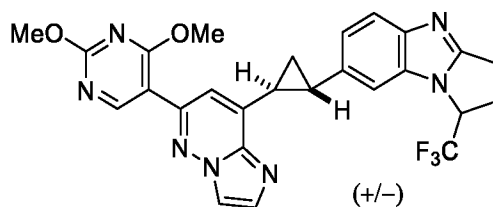
- 20 (2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 565,20 [M+H].
- 25

Промежуточное соединение 934. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин



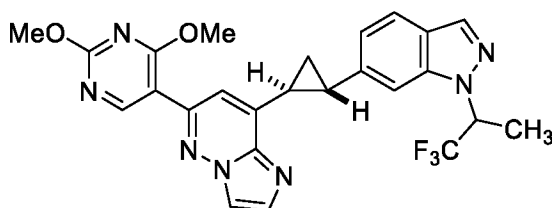
[1711] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 515,10 [M+H].

Промежуточное соединение 935. 7-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол



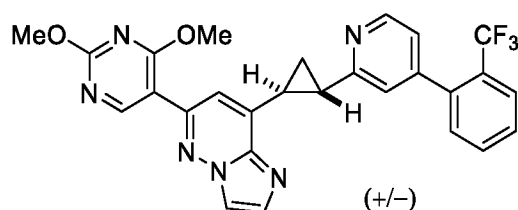
[1712] 7-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 522,20 [M+H].

Промежуточное соединение 936. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



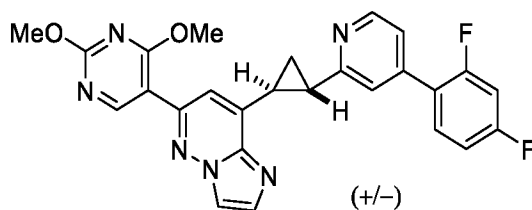
[1713] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 510,20 [M+H].

Промежуточное соединение 937. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(2-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



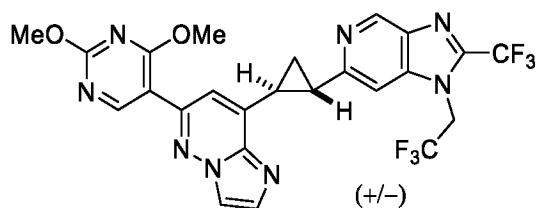
[1714] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(2-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(2-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z : 519,20 [M+H].

Промежуточное соединение 938. 8-((1S,2S)-2-(4-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



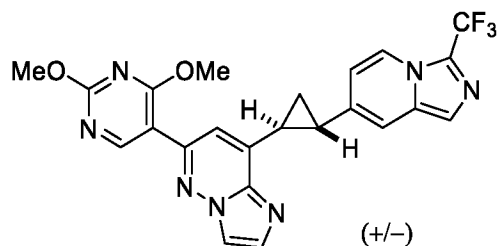
[1715] 8-((1S,2S)-2-(4-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z : 487,10 [M+H].

Промежуточное соединение 939. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин



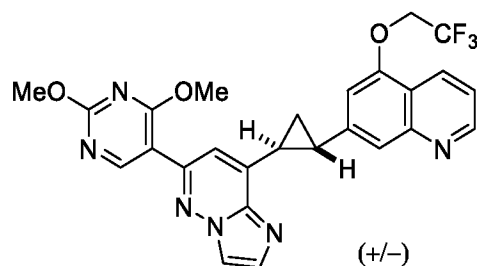
[1716] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z : 565,20 [M+H].

Промежуточное соединение 940. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин



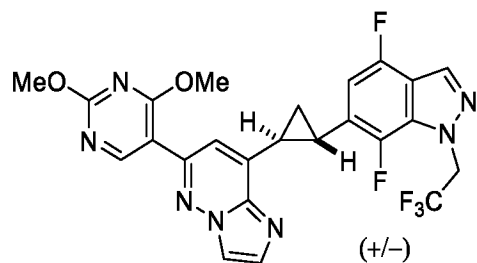
[1717] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 482,20 [M+H].

Промежуточное соединение 941. 7-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин



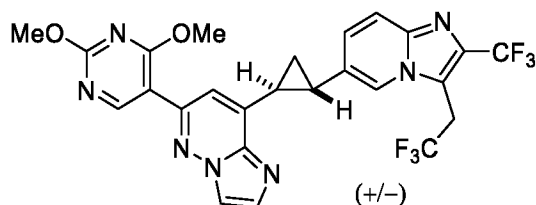
[1718] 7-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 7-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 523,20 [M+H].

Промежуточное соединение 942. 8-((1S,2S)-2-(4,7-дифтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



[1719] 8-((1S,2S)-2-(4,7-дифтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4,7-дифтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 532,10 [M+H].

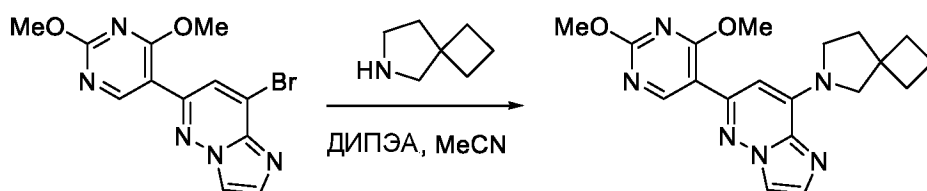
Промежуточное соединение 943. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин



[1720] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-2-

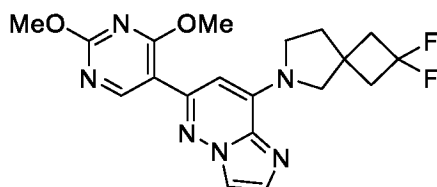
- 5 (трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 564,20 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 944. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин**



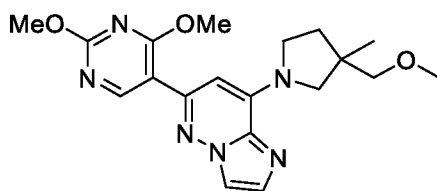
- [1721] Раствор 8-бром-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина (120 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.), 6-азаспиро[3.4]октана гидрохлорида (60 мг, 0,54 ммоль, 1,5 экв.) и ДИПЭА (0,19 мл, 1,07 ммоль, 3 экв.) в MeCN (3 мл) нагревали до 100°C. Через 3 часа реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина. ЭР/МС m/z: 367,20 [M+H].

20 **Промежуточное соединение 945. 8-(2,2-дифтор-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин**



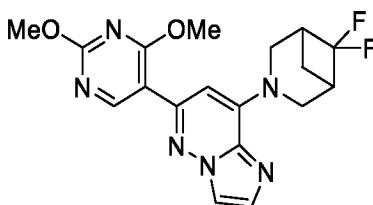
- [1722] 8-(2,2-дифтор-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 944, но заменяя 6-азаспиро[3.4]октана гидрохлорид на 2,2-дифтор-6-азаспиро[3.4]октана гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 403,20 [M+H].

Промежуточное соединение 946. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



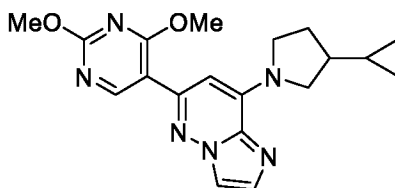
[1723] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 944, но заменяя 6-азаспиро[3.4]октана гидрохлорид на 3-(метоксиметил)-3-метил-пирролидина гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 385,20 [M+H].

Промежуточное соединение 947. 3-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан



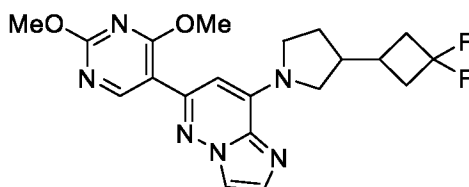
[1724] 3-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан получали способом, описанным для промежуточного соединения 944, но заменяя 6-азаспиро[3.4]октана гидрохлорид на 6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 389,20 [M+H].

Промежуточное соединение 948. 8-(3-циклопропилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



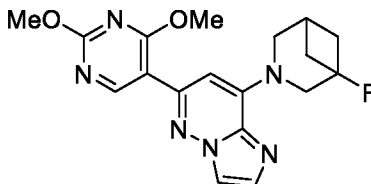
[1725] 8-(3-циклопропилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 944, но заменяя 6-азаспиро[3.4]октана гидрохлорид на 3-циклопропилпирролидин. ЭР/МС m/z: 367,20 [M+H].

Промежуточное соединение 949. 8-(3-(3,3-дифторциклобутил)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



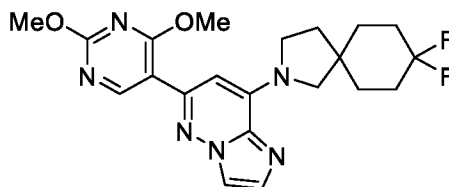
[1726] 8-(3-(3,3-дифторциклобутил)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 944, но заменяя 6-азаспиро[3.4]октана гидрохлорид на 3-(3,3-дифторциклобутил)пирролидин. ЭР/МС m/z: 417,20 [M+H].

Промежуточное соединение 950. 3-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-1-фтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан



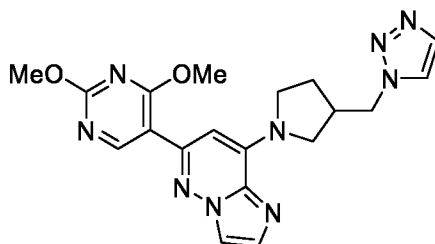
[1727] 3-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-1-фтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан получали способом, описанным для промежуточного соединения 944, но заменяя 6-азаспиро[3.4]октана гидрохлорид на 1-фтор-3-азабицикло[3.1.1]гептана гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 371,20 [M+H].

Промежуточное соединение 951. 2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2-азаспиро[4.5]декан



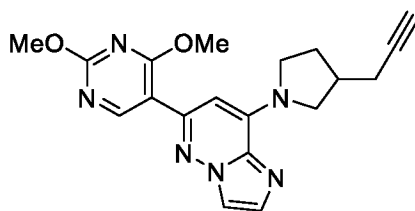
[1728] 2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2-азаспиро[4.5]декан получали способом, описанным для промежуточного соединения 944, но заменяя 6-азаспиро[3.4]октана гидрохлорид на 8,8-дифтор-2-азаспиро[4.5]декана гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 431,20 [M+H].

Промежуточное соединение 952. 8-(3-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



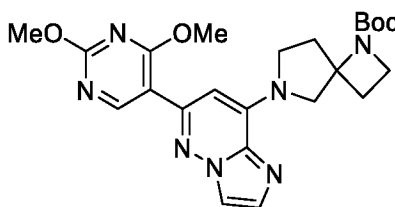
[1729] 8-(3-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 944, но заменяя 6-азаспиро[3.4]октана гидрохлорид на 1-(пирролидин-3-илметил)триазол. ЭР/МС m/z: 408,20 [M+H].

Промежуточное соединение 953. 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(проп-2-ин-1-ил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



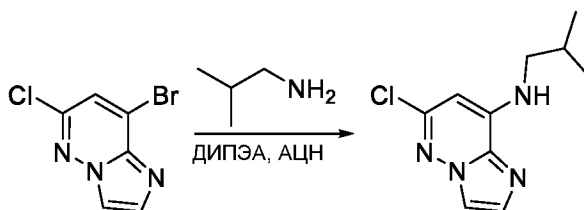
[1730] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(проп-2-ин-1-ил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 944, но заменяя 6-азаспиро[3.4]октана гидрохлорид на 3-проп-2-инилпирролидин. ЭР/МС m/z: 365,20 [M+H].

Промежуточное соединение 954. трет-бутил-6-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-1-карбоксилат.



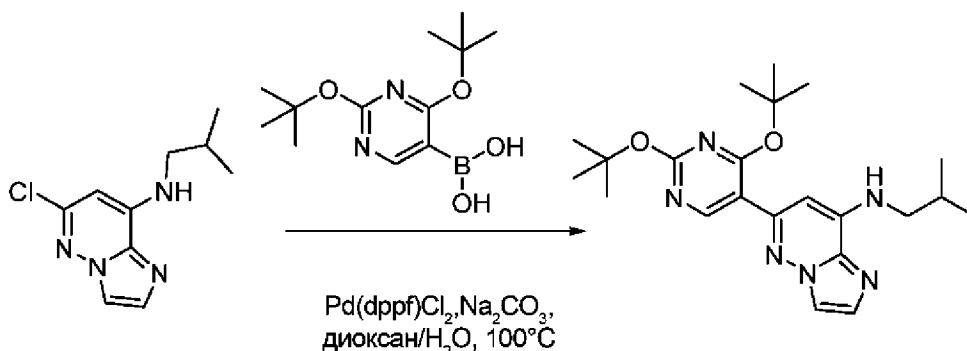
[1731] трет-бутил-6-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-1-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения 944, но заменяя 6-азаспиро[3.4]октана гидрох ДИПЭА трет-бутил-1,7-дiazаспиро[3.4]октан-1-карбоксилат. ЭР/МС m/z: 468,20 [M+H].

Промежуточное соединение 955. 6-хлор-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



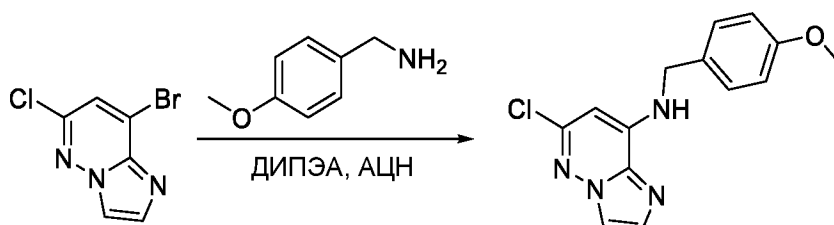
[1732] 6-хлор-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (168 мг, 0,72 ммоль, 1 экв.), изобутиламин (0,11 мл, 1,1 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (0,19 мл, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) и MeCN (4 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C, до выполнения, 1 часа. Смесь охлаждали, разводя EtOAc и водой, и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 6-хлор-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амина. ЭР/МС m/z: 225,24.

Промежуточное соединение 956. 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин.



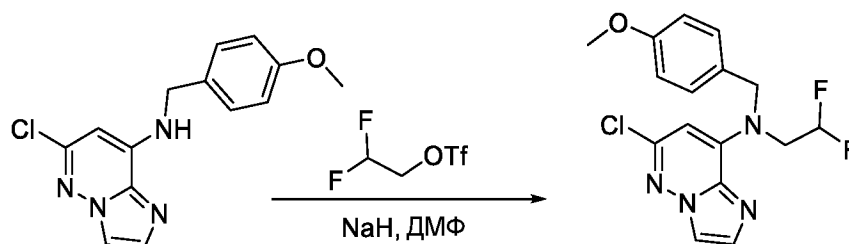
[1733] 6-хлор-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин (152 мг, 0,68 ммоль) и (2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (272 мг, 1,0 ммоль) растворяли в смеси диоксан/вода (3/1, 5 мл). К реакционной смеси добавляли карбонат натрия (215 мг, 2,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (41 мг, 0,1 ммоль). Затем реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин., а затем нагревали при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали, разводили EtOAc и водой, органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амина. ЭР/МС m/z : 413,03 $[\text{M}+\text{H}]$.

Промежуточное соединение 957. 6-хлор-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин



[1734] 6-хлор-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин получали следующим образом. В 15 сосуд для микроволновой обработки загружали 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (200 мг, 0,86 ммоль, 1 экв.), (4-метоксифенил)метанамин (0,11 мл, 1,3 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (0,22 мл, 1,3 ммоль, 1,5 экв.) и MeCN (4 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C , до выполнения, 1 часа. Смесь охлаждали, разводя EtOAc и водой, и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 6-хлор-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амина. ЭР/МС m/z : 289,11.

Промежуточное соединение 958. 6-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин

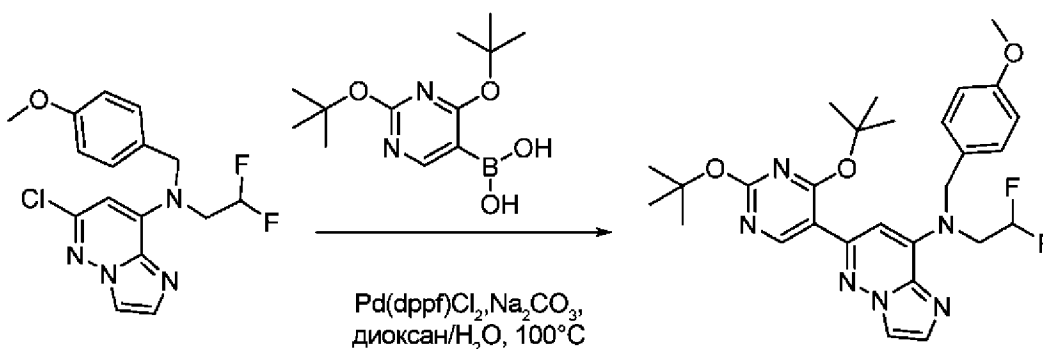


[1735] 6-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин получали

следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 6-хлор-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин (80 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.), ДМФ (2 мл), а затем гидрид натрия, 60% дисперсию в минеральном масле (13 мг, 0,33 ммоль, 1,2 экв). После перемешивания смеси в течение 10 минут добавляли 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (119 мг, 0,55 ммоль, 2 экв.) смесь нагревали до 60°C до достижения 1 часа. Смесь охлаждали, разводя EtOAc и водой, и слои разделяли.

Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 6-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин. ЭР/МС m/z: 353,02.

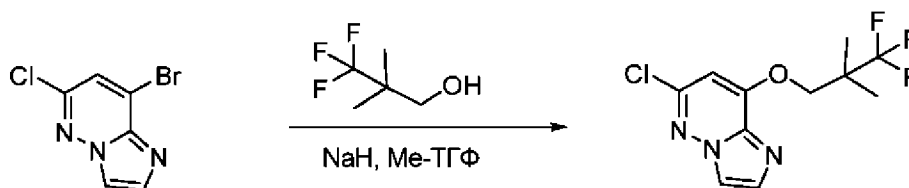
Промежуточное соединение 959. 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-(2,2-дифторэтил)-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин.



[1736] 6-хлор-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин (82 мг, 0,23 ммоль) и (2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (93 мг, 1,5 ммоль) растворяли в диоксане/воде (3/1,2 мл). К реакционной смеси добавляли карбонат натрия (74 мг, 3,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (14 мг, 0,1 ммоль). Затем реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин., а затем нагревали при 100° С в течение 30 минут.

Реакционную смесь охлаждали, разводили EtOAc и водой, органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-(2,2-дифторэтил)-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин. ЭР/МС m/z: 541,77 [M+H].

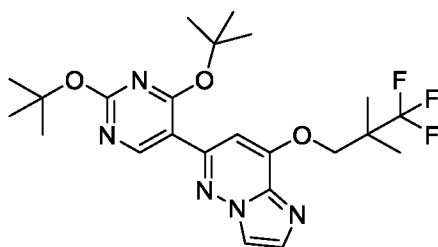
Промежуточное соединение 960. 6-хлор-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1737] 6-хлор-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим

- 5 образом. В сосуд добавляли 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ол (153 мг, 1,1 ммоль) и Me-тГФ (2 мл), затем осторожно добавляли 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (16,5 мг, 0,43 ммоль), позволяя перемешиваться в течение 10 минут, затем добавляли 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (50 мг, 0,22 ммоль), закрывали крышкой и нагревали до 70° С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, гасили водой, экстрагировали 2X EtOAc, органический слой сушили над сульфатом натрия,
- 10 концентрировали и использовали в следующей реакции в неочищенном виде. ЭР/МС m/z: 294,21 [M+H].

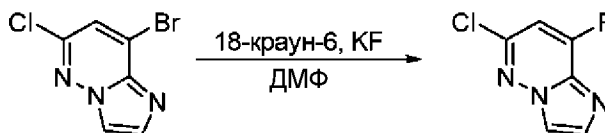
Промежуточное соединение 961. 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин



[1738] 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-

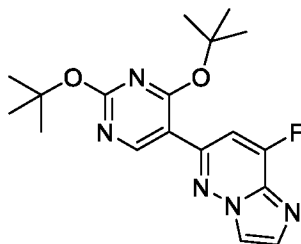
- 15 b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 959, но заменяя 6-хлор-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин на 6-хлор-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 482,53 [M+H].

Промежуточное соединение 962. 6-хлор-8-фторимидазо[1,2-b]пиридазин.



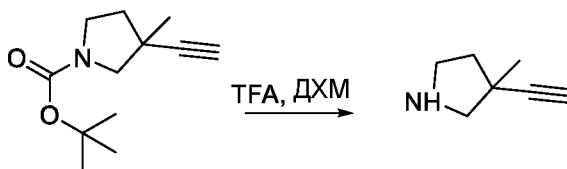
- 20 [1739] 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (3 г, 13 ммоль), фторид калия (4,4 г, 75 ммоль), 18-краун-6 (3,4 г, 13 ммоль) и ДМФ (15 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 7 часов при 100°С. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т., разводили ДХМ и фильтровали для удаления твердых веществ. Осадок промывали ДХМ, полученную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 6-хлор-8-фторимидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 172,09 [M+H].

Промежуточное соединение 963. 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-фторимидазо[1,2-b]пиридазин.



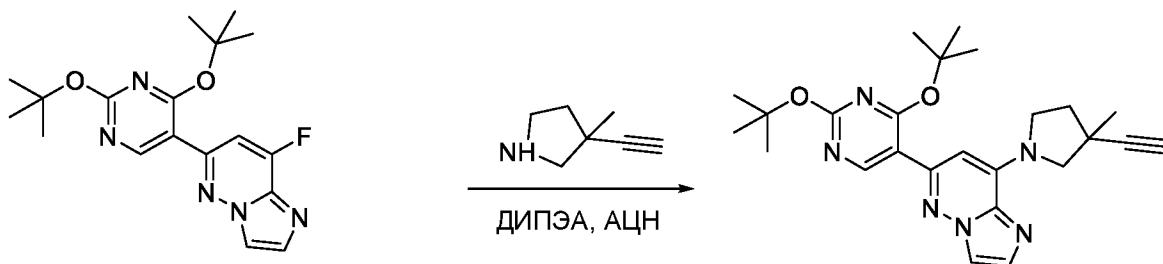
[1740] 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-фторимидазо[1,2-b]пиридазин получали способом, описанным для промежуточного соединения 959, но заменяя 6-хлор-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин на 6-хлор-8-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 359,84 [M+H].

Промежуточное соединение 964. 3-этинил-3-метилпирролидин.



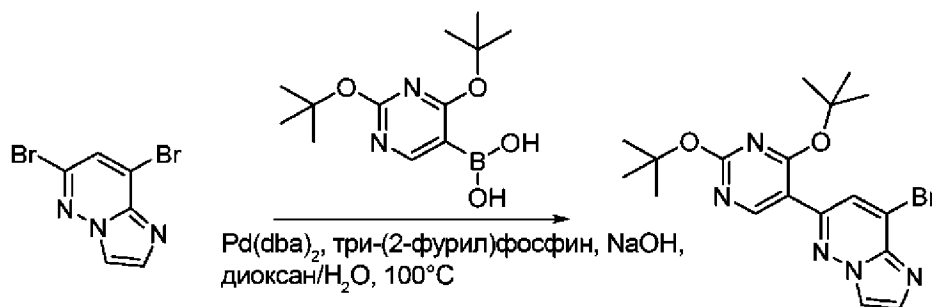
[1741] 3-этинил-3-метилпирролидин получали следующим образом. В раствор трет-бутил-3-этинил-3-метил-пирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли раствор ТФА (0,5 мл). Реакционный сосуд перемешивали до завершения (0,5 часа), затем смесь концентрировали и использовали в следующей реакции как таковую. ЭР/МС: 110,22 [M+1].

Промежуточное соединение 965. 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3-этинил-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин.



[1742] 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3-этинил-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 3-этинил-3-метилпирролидин (13 мг, 0,12 ммоль), ДИПЭА (0,1 мл, 0,56 ммоль) и MeCN (2 мл), затем 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (44 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C, до завершения, 2 часа. Смесь охлаждали, разводя EtOAc и водой, и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3-этинил-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 449,06 [M+1].

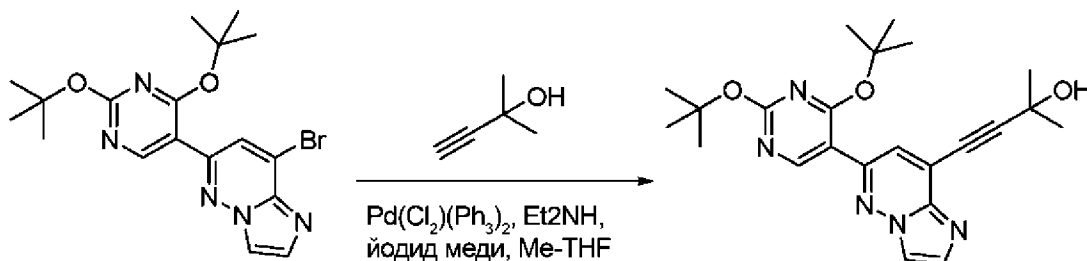
Промежуточное соединение 966. 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин.



[1743] 6,8-дибромимидазо[1,2-b]пиридазин (100 мг, 0,36 ммоль), (2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-

5 ил)бороновую кислоту (85 мг, 0,32 ммоль) растворяли в диоксане (1,5 мл) и 1 н. NaOH (0,5 мл). К реакционной смеси добавляли три-(2-фурил)фосфин (17 мг, 0,07 ммоль) и Pd(dba)₃ (21 мг, 0,11 ммоль). Затем реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин., а затем нагревали при 80° С в течение 60 минут. Реакционную смесь охлаждали, разводили EtOAc и водой, органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-бромимидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 419,86 и 421,88 [M+H].

Промежуточное соединение 967. 4-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-метилбут-3-ин-2-ол.



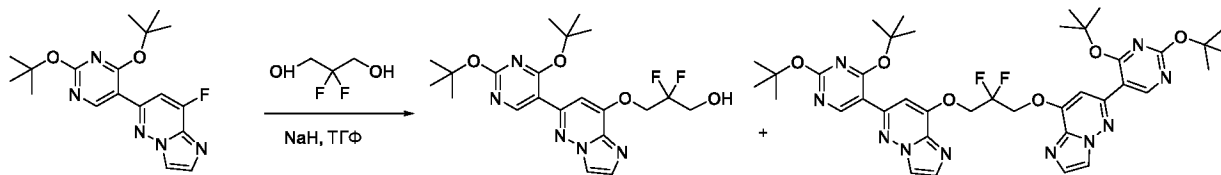
[1744] 8-бром-6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (15 мг, 0,04 ммоль),

2-метил-3-бутин-2-ол (0,007 мл, 0,07 ммоль) растворяли в Me-тГФ (2 мл). К реакционной смеси добавляли диэтиламин (0,04 мл, 0,36 ммоль), йодид меди (0,68 мг, 0,004 ммоль) и Pd(Cl)₂(Ph₃)₂ (2,5 мг, 0,004 ммоль).

Затем реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин., а затем нагревали при 80° С в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали, разводили EtOAc и водой, органический слой сушили над

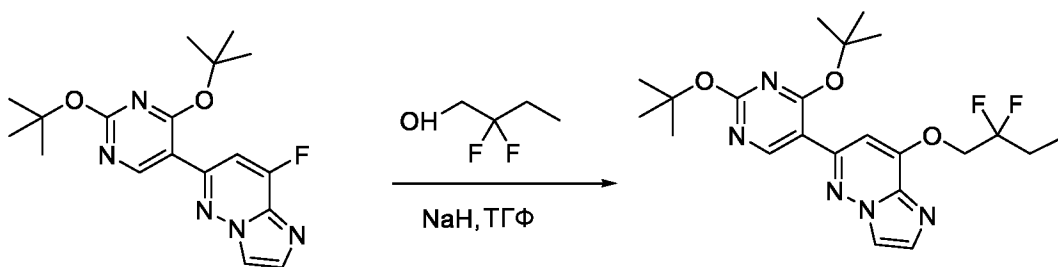
20 сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 4-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-метилбут-3-ин-2-ола. ЭР/МС m/z: 424,80 [M+H].

Промежуточные соединения 968 и 969. 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ол и 8,8'-(2,2-дифторпропан-1,3-диил)бис(окси)бис(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин).



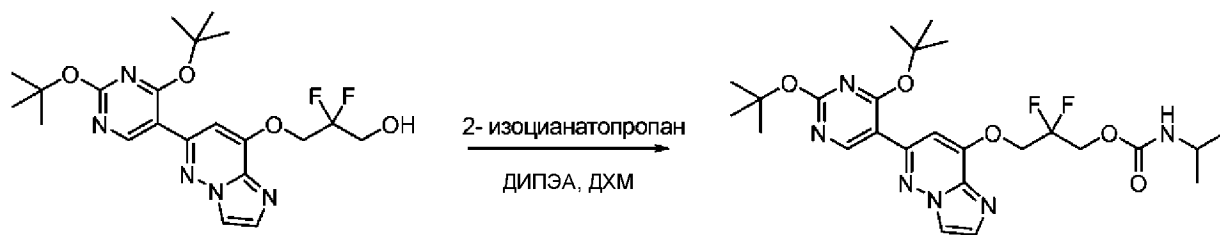
- 5 [1745] 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ол и 8,8'-(2,2-дифторпропан-1,3-диил)бис(окси)бис(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин) получали следующим образом. В сосуд добавляли 2,2-дифторпропан-1,3-диол (468 мг, 4,2 ммоль) и ТГФ (10 мл), затем осторожно добавляли гидрид натрия 60% в минеральном масле (64 мг, 1,7 ммоль), обеспечивая перемешивание в течение 10 минут, затем добавляли 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (300 мг, 0,83 ммоль), реакцию завершали через 10 минут. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали 2 × EtOAc, органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением двух указанных в заголовке соединений. ЭР/МС m/z: продукт 1: 452,07 и продукт 2: 791,23 [M+H].

- 15 **Промежуточное соединение 970. 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(2,2-дифторбутокси)имидазо[1,2-b]пиридазин.**



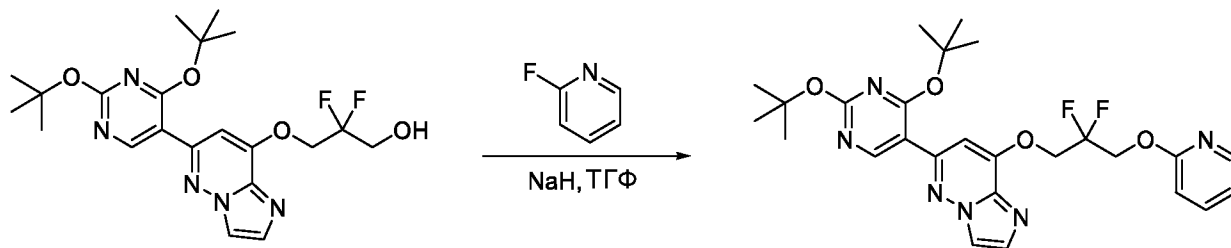
- [1746] 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(2,2-дифторбутокси)имидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. В сосуд добавляли 2,2-дифторбутан-1-ол (23 мг, 0,21 ммоль) и ТГФ (2 мл), затем осторожно добавляли гидрид натрия 60% в минеральном масле (3,2 мг, 0,08 ммоль), обеспечивая перемешивание в течение 10 минут, затем добавляли 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (15 мг, 0,04 ммоль), реакцию завершали через 10 минут. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали 2X EtOAc, органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и использовали в следующей реакции в неочищенном виде. ЭР/МС m/z: 450,22 [M+H].

Промежуточное соединение 971. 3-((6-(2,4-ди-tert-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропилизопропилкарбамат.



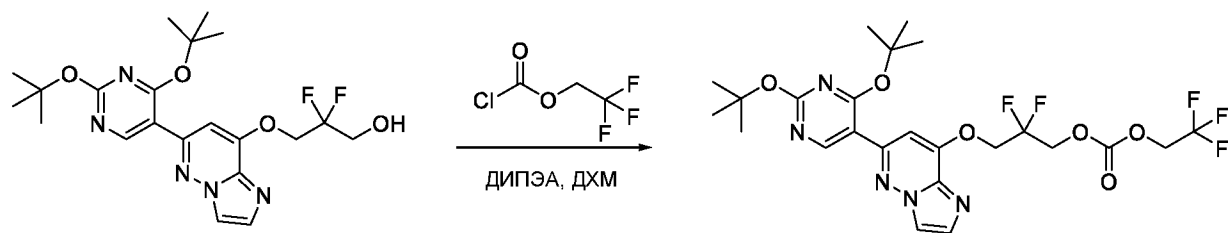
[1747] 3-((6-(2,4-ди-tert-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропилизопропилкарбамат получали следующим образом. В сосуд добавляли 3-((6-(2,4-ди-tert-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ол (15 мг, 0,03 ммоль) и ДХМ (2 мл) затем добавляли ДИПЭА (0,18 мл, 0,10 ммоль) и 2-изоцианатопропан (0,03 мл, 0,33 ммоль), смесь затем нагревали при 60° С в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали 2 × EtOAc, органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 537,23 [M+H].

Промежуточное соединение 972. 6-(2,4-ди-tert-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(2,2-дифтор-3-(пиридин-2-илокси)пропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин.



[1748] 6-(2,4-ди-tert-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(2,2-дифтор-3-(пиридин-2-илокси)пропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. В сосуд добавляли 3-((6-(2,4-ди-tert-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ол (15 мг, 0,03 ммоль) и ТГФ (2 мл), затем осторожно добавляли гидрид натрия 60% дисперсии в минеральном масле (2,5 мг, 0,07 ммоль), обеспечивая перемешивание в течение 10 минут, затем добавляли 2-фторпиридин (16 мг, 0,17 ммоль), реакцию при температуре 60°С в течение 1,5 часа. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали 2 × EtOAc, органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 529,10 [M+H].

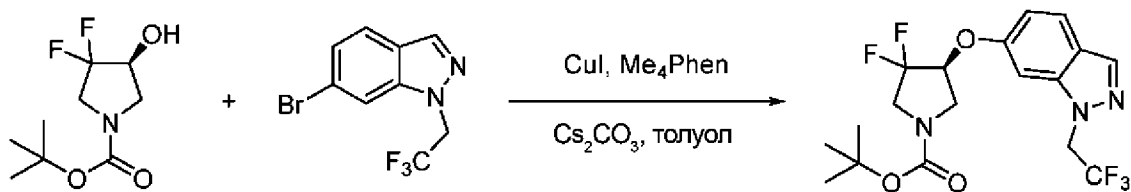
Промежуточное соединение 973. 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил-(2,2,2-трифторэтил)карбонат.



[1749] 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-

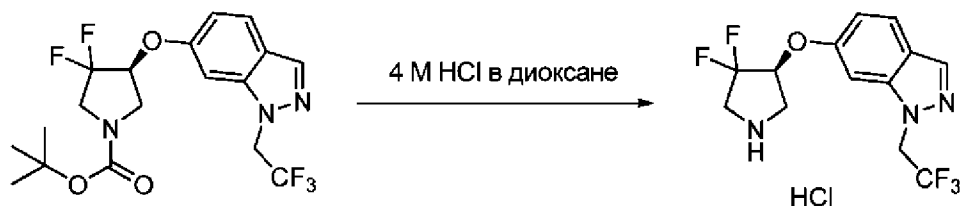
- 5 дифторпропил(2,2,2-трифторэтил)карбонат получали следующим образом. Во флакон добавляли 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ол (15 мг, 0,03 ммоль) и ДХМ (2 мл), затем добавляли ДИПЭА (0,06 мл, 0,33 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилкарбонхлоридат (54 мг, 0,33 ммоль), затем смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали 2 × EtOAc, органический слой сушили над сульфатом
- 10 натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС *m/z*: 578,09 [M+H].

Промежуточное соединение 974. трет-бутил-(S)-3,3-дифтор-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



- 15 [1750] трет-бутил-(S)-3,3-дифтор-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали йодид меди(I) (32 мг, 0,168 ммоль, 0,25 экв.), 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин (32 мг, 0,134 ммоль, 0,2 экв.), карбонат цезия (328 мг, 1,01 ммоль, 1,5 экв.), трет-бутил-(S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат (150 мг, 0,672 ммоль, 1 экв.) и 6-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол (188 мг, 0,672 ммоль,
- 20 1 экв.). Сосуд герметизировали и добавляли толуол (2,0 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь постепенно нагревали до 120°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС *m/z*: 422,1 [M+H]. ¹H
- 25 ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,01 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,91 (дд, *J* = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,95–4,79 (м, 3H), 3,95–3,60 (м, 4H), 1,51–1,46 (м, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -71,17, -105,56–107,02 (м), -120,14–121,91 (м).

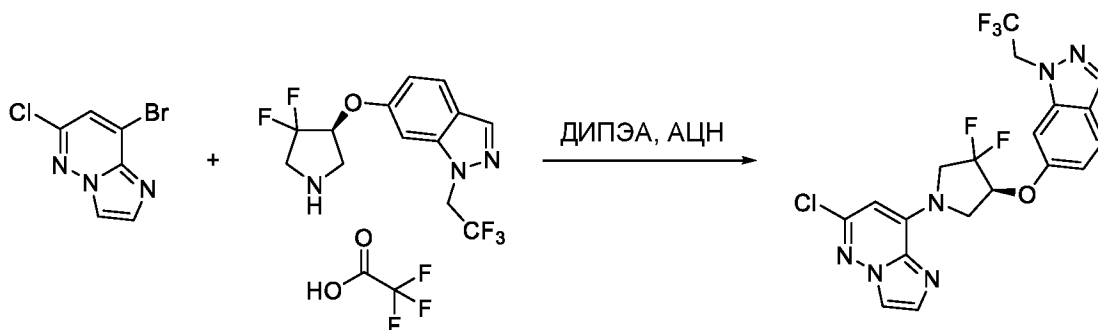
Промежуточное соединение 975. (S)-6-((4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазола гидрохлорид



[1751] (S)-6-((4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазола гидрохлорид получали следующим образом. Раствор трет-бутил-(S)-3,3-дифтор-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,237 ммоль, 1 экв.) в 4 М НСl в диоксане (2,0 мл, 34 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. 30 мин перед концентрированием под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом. ЭР/МС m/z: 322,0 [M+H]. ¹H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,33 (с, 3H), 8,16–8,12 (м, 1H), 7,76 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,55–7,51 (м, 1H), 6,98–6,92 (м, 1H), 5,44–5,30 (м, 3H), 3,95–3,29 (м, 4H).

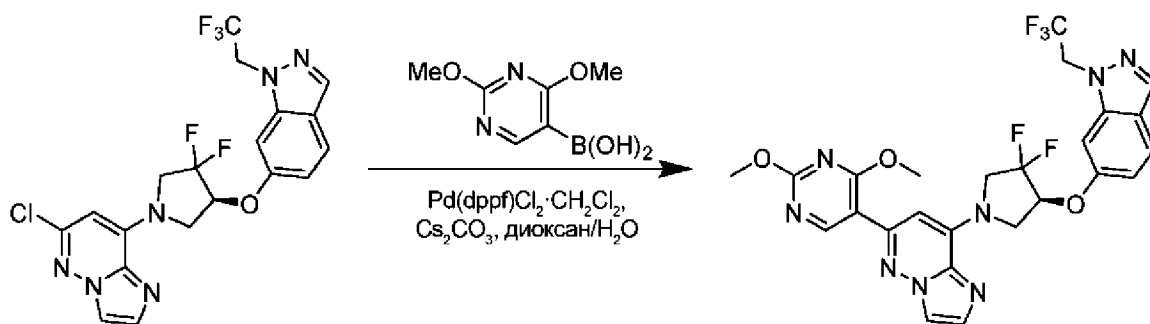
[1752] Указанное в заголовке соединение очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением его в качестве соли TFA, которую использовали в последующей реакции.

Промежуточное соединение 976. (S)-6-хлор-8-(3,3-дифтор-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



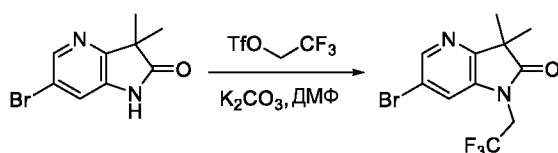
[1753] (S)-6-хлор-8-(3,3-дифтор-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. К раствору 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (10 мг, 0,041 ммоль, 1 экв.) и (S)-6-((4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазола трифторацетата (18 мг, 0,041 ммоль, 1 экв.) в АЦН (2,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,02 мл, 0,099 ммоль, 2,4 экв.). Раствор нагревали до 85°C и перемешивали в течение ночи. Температуру повышали до 100°C и реакционную смесь перемешивали еще 6 ч. Добавляли дополнительное количество ДИПЭА (0,20 мл, 1,15 ммоль) и раствор перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и полученные твердые вещества фильтровали. Твердые вещества растворяли в EtOAc и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 473,0 [M+H]. ¹H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15–8,08 (м, 2H), 7,74 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,61–7,54 (м, 2H), 6,98 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,52–5,30 (м, 3H), 4,75–3,86 (м, 4H).

Промежуточное соединение 977. (S)-8-(3,3-дифтор-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



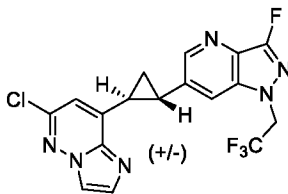
[1754] (S)-8-(3,3-дифтор-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-
 5 диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали следующим образом. В сосуд для
 микроволновой обработки загружали (S)-6-хлор-8-(3,3-дифтор-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-
 ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (10 мг, 0,022 ммоль, 1 экв), (2,4-
 диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (5 мг, 0,030 ммоль, 1,35 экв), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2 мг,
 0,002 ммоль, 0,1 экв) и карбонат цезия (14 мг, 0,044 ммоль, 2 экв). Туда добавляли 1,4-диоксан (3,0 мл) и
 10 воду (0,50 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение ночи. Добавляли
 дополнительное количество (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (14 мг, 0,076 ммоль) и
 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (20 мг, 0,024 ммоль) и раствор перемешивали при 85°C в течение дополнительных 5 ч.
 40 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь развели EtOAc и фильтровали через слой
 целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с
 15 помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке
 соединения. ЭР/МС m/z: 577,1 [M+H].

Промежуточное соединение 978. 6-бром-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



[1755] В раствор 6-бром-3,3-диметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она (0,5 г, 2,07 ммоль, 1 экв.) в
 20 ДМФ (4 мл) добавляли карбонат калия (860 мг, 6,22 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила
 трифторметансульфонат (722 мг, 3,11 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа
 реакцию смесь развели соевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные
 органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью
 хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-3,3-диметил-1-(2,2,2-
 25 трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-она. ЭР/МС m/z: 323,10 [M+H]

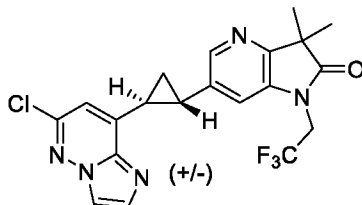
Промежуточное соединение 979. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин



[1756] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3-фтор-1-(2,2,2-

5 трифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин. ЭР/МС m/z: 411,10 [M+H].

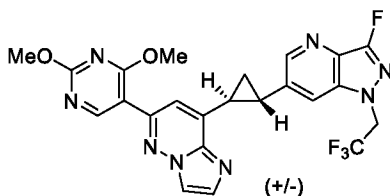
Промежуточное соединение 980. 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



[1757] 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-

10 трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 352, но заменяя 2-бром-5-(диформетокси)пиридин на 6-бром-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он. ЭР/МС m/z: 436,40 [M+H].

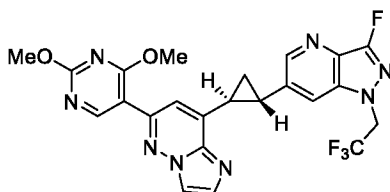
Промежуточное соединение 981. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин



[1758] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3-

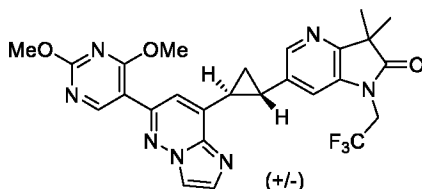
20 фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 515,10 [M+H].

Промежуточное соединение 982. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин



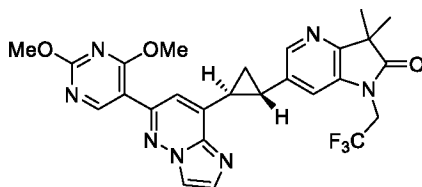
[1759] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин хирально отделяли от рацемического промежуточного соединения 981 с помощью колонки SFC AD-H (20% EtOH). ЭР/МС m/z: 514,20 [M+H].

Промежуточное соединение 983. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (рацемическая смесь)



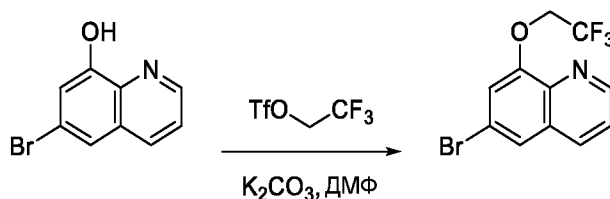
[1760] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (рацемическую смесь) получали способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 540,20 [M+H].

Промежуточное соединение 984. 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



[1761] 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он хирально отделяли от рацемического промежуточного соединения 983 с помощью колонки SFC Cell 2 (20% EtOH). ЭР/МС m/z: 540,20 [M+H].

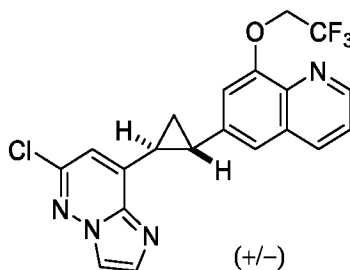
Промежуточное соединение 985. 6-бром-8-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин



В раствор 6-бромхинолин-8-ола (300 мг, 1,34 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляли карбонат калия (555 мг, 4,02 ммоль, 3 экв.) и 2,2,2-трифторэтила трифторметансульфонат (0,290 мл, 2,01 ммоль, 1,5 экв.).

- 5 Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-бром-8-(2,2,2-трифторэтокси)хинолина. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMFSO}-d_6$) δ 8,94 (дд, $J = 4,2, 1,7$ Гц, 1H), 8,34 (дд, $J = 8,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J = 8,4, 4,2$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,03 (к, $J = 8,8$ Гц, 2H). ЭР/МС m/z : 306,00 $[\text{M}+\text{H}]$.

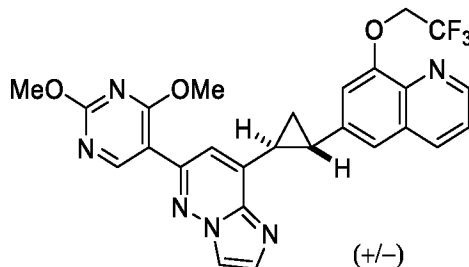
- 10 **Промежуточное соединение 986. 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-8-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин**



[1762] 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-8-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 6-бром-8-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин. ЭР/МС m/z : 419,10 $[\text{M}+\text{H}]$.

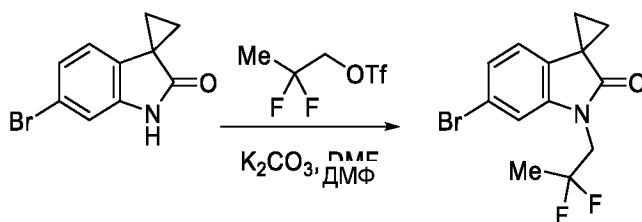
15

Промежуточное соединение 987. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-8-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин



- 20 [1763] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-8-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-8-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин. ЭР/МС m/z : 523,20 $[\text{M}+\text{H}]$.

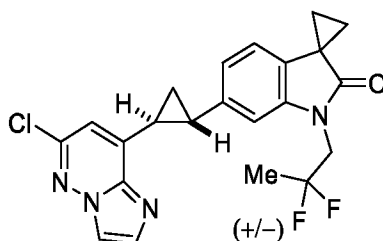
Промежуточное соединение 988. 6'-бром-1-(2,2-дифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



[1764] В раствор 6'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (200 мг, 0,84 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляли карбонат калия (348 мг, 2,52 ммоль, 3 экв.) и 2,2-дифторпропила трифторметансульфонат (287 мг, 1,26 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь

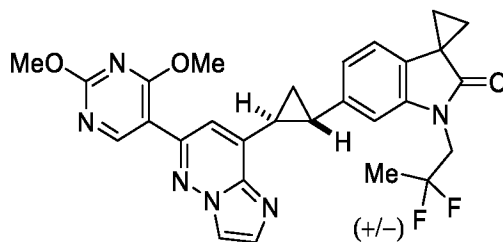
5 очищали непосредственно хроматографией на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6'-бром-1'-(2,2-дифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,40 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 14,8 Гц, 2H), 1,78–1,51 (м, 7H).

Промежуточное соединение 989. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2-дифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическая смесь)



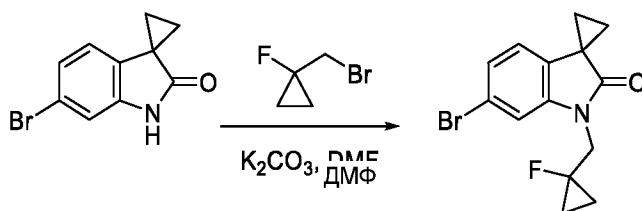
[1765] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2-дифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 6'-бром-1'-(2,2-дифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 429,10 [M+H].

15 **Промежуточное соединение 990. 1'-(2,2-дифторпропил)-6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическая смесь)**



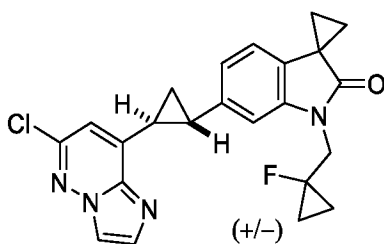
[1766] 1'-(2,2-дифторпропил)-6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2-дифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 533,20 [M+H].

25 **Промежуточное соединение 991. 6'-бром-1'-((1-фторциклопропил)метил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он**



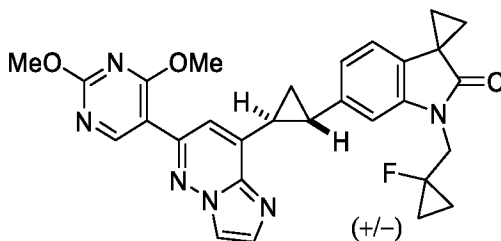
[1767] В раствор 6'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (190 мг, 0,80 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляли карбонат калия (331 мг, 2,39 ммоль, 3 экв.) и 1-(бромметил)-1-фторциклопропан (122 мг, 0,80 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 20 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6'-бром-1'-((1-фторциклопропил)метил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,40 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,19 (д, J = 21,8 Гц, 2H), 1,71–1,65 (м, 2H), 1,60–1,54 (м, 2H), 1,10–0,98 (м, 2H), 0,93–0,84 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -181,67–182,22 (м).

Промежуточное соединение 992. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-((1-фторциклопропил)метил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическая смесь)



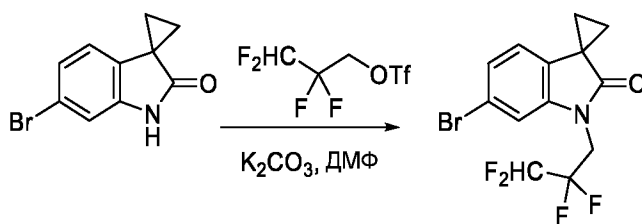
[1768] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-((1-фторциклопропил)метил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 6'-бром-1'-((1-фторциклопропил)метил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 423,10 [M+H].

Промежуточное соединение 993. 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-((1-фторциклопропил)метил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическая смесь)



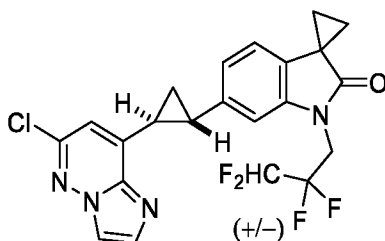
[1769] 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-((1-фторциклопропил)метил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-((1-фторциклопропил)метил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 527,30 [M+H].

Промежуточное соединение 994. 6'-бром-1'-(2,2,3,3-тетрафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



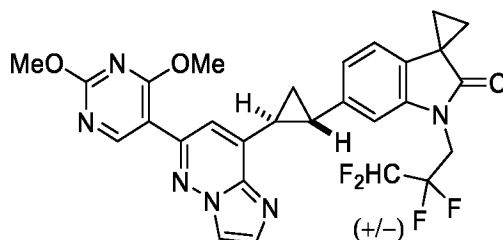
[1770] В раствор 6'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (190 мг, 0,80 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляли карбонат калия (331 мг, 2,39 ммоль, 3 экв.) и 2,2,3,3-тетрафторпропила трифторметансульфонат (211 мг, 0,80 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6'-бром-1'-(2,2,3,3-тетрафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она. ЭР/МС m/z: 352,00 [M+H].

Промежуточное соединение 995. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,3,3-тетрафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическая смесь)



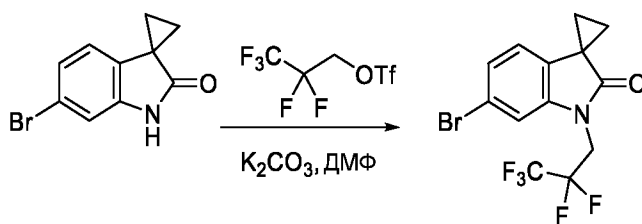
[1771] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,3,3-тетрафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 6'-бром-1'-(2,2,3,3-тетрафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 465,20 [M+H].

Промежуточное соединение 996. 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,3,3-тетрафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическая смесь)



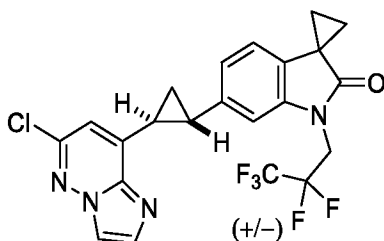
[1772] 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,3,3-тетрафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,3,3-тетрафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 569,20 [M+H].

Промежуточное соединение 997. 6'-бром-1'-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



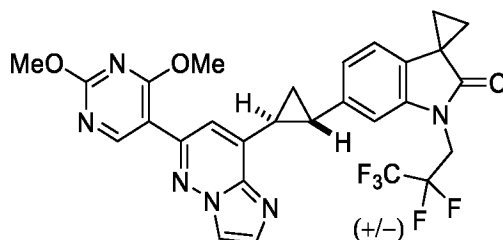
[1773] В раствор 6'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (150 мг, 0,63 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляли карбонат калия (261 мг, 1,89 ммоль, 3 экв.) и 2,2,3,3,3-пентафторпропила трифторметансульфонат (178 мг, 0,63 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6'-бром-1'-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она. ЭР/МС m/z: 370,00 [M+H].

Промежуточное соединение 998. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическая смесь)



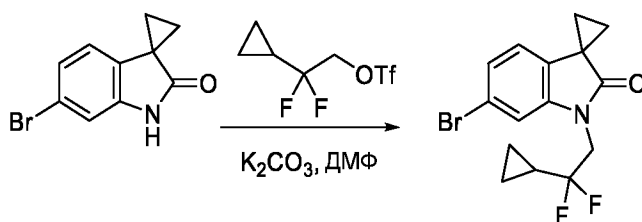
[1774] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 6'-бром-1'-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 483,10 [M+H].

Промежуточное соединение 999. 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическая смесь)



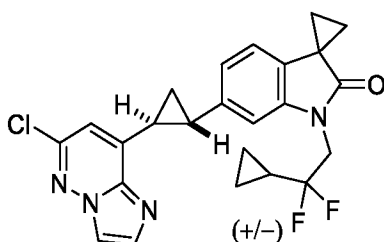
[1775] 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 587,20 [M+H].

Промежуточное соединение 1000. 6'-бром-1'-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



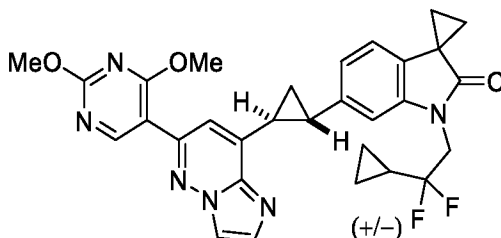
[1776] В раствор 6'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (100 мг, 0,42 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляли карбонат калия (261 мг, 1,89 ммоль, 3 экв.) и 2-циклопропил-2,2-дифторэтила трифторметансульфонат (107 мг, 0,42 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6'-бром-1'-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,39 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,35 (т, J = 14,5 Гц, 2H), 1,72–1,65 (м, 2H), 1,61–1,53 (м, 2H), 1,54–1,38 (м, 1H), 0,64–0,49 (м, 4H).

Промежуточное соединение 1001. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическая смесь)



[1777] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 846, но заменяя 6-бром-2-(дифторметил)бензо[d]тиазол на 6'-бром-1'-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 455,20 [M+H].

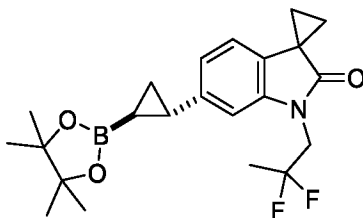
Промежуточное соединение 1002. 1'-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)-6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическая смесь)



[1778] 1'-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)-6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 1'-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)-6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-

диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 559,20 [M+H].

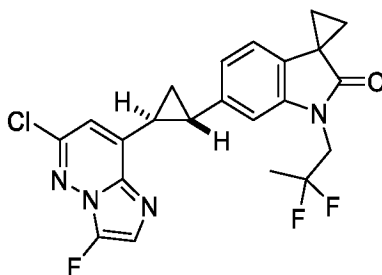
Промежуточное соединение 1003. 1'-(2,2-дифторпропил)-6'-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



5

1'-(2,2-дифторпропил)-6'-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 769 (стадии 1-3), но заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил на 6'-бром-1'-(2,2-дифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 404,20 [M+H].

10 **Промежуточное соединение 1004. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2-дифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он**

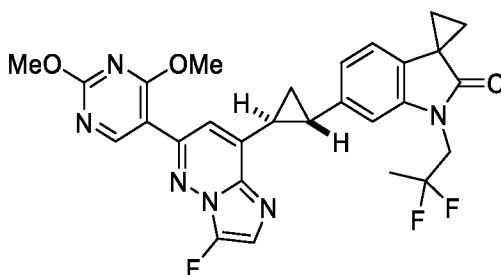


[1779] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2-дифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 238, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил на 1'-(2,2-дифторпропил)-6'-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он, и 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-бром-6-хлор-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 447,10 [M+H].

15

Промежуточное соединение 1005. 1'-(2,2-дифторпропил)-6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он

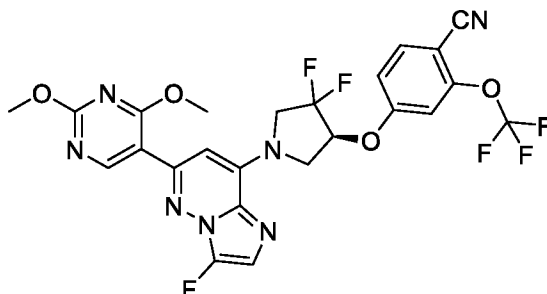
20



[1780] 1'-(2,2-дифторпропил)-6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для

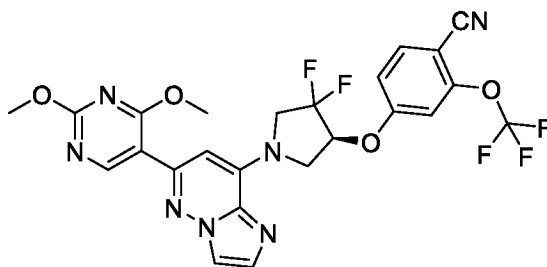
промежуточного соединения 18, но заменяя 6-хлор-8-циклопропил-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6'-((1*S*,2*S*)-2-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2-дифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС *m/z*: 551,20 [M+H].

Промежуточное соединение 1006. (S)-4-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметокси)бензонитрил



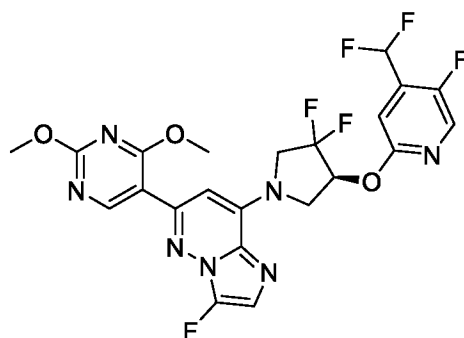
[1781] (3*S*)-1-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ол (58 мг, 0,15 ммоль) растворяли в NMP (2 мл), в реакционную смесь добавляли 4-фтор-2-(трифторметокси)бензонитрил (60 мг, 0,29 ммоль) и карбонат цезия (143 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разводили EtOAc, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, выпаривали органический растворитель и очищали остаток с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением (S)-4-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметокси)бензонитрила. ЭР/МС *m/z*: 582,10.

Промежуточное соединение 1007. (S)-4-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметокси)бензонитрил



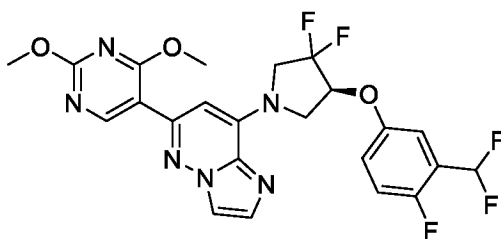
[1782] (3*S*)-1-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ол (55 мг, 0,145 ммоль) растворяли в NMP (2 мл), в реакционную смесь добавляли 4-фтор-2-(трифторметокси)бензонитрил (60 мг, 0,29 ммоль) и карбонат цезия (142 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разводили EtOAc, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, выпаривали органический растворитель и очищали остаток с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением (S)-4-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметокси)бензонитрила. ЭР/МС *m/z*: 564,10.

Промежуточное соединение 1008. (S)-8-(4-((4-(диформетил)-5-фторпирдин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин



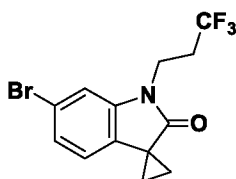
[1783] (3S)-1-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ол (103 мг, 0,26 ммоль) растворяли в ДМФ (4 мл), к реакционной смеси добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 30 мг, 0,78 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем добавляли 4-(дифторметил)-2,5-дифторпиридин (86 мг, 0,52 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 85° С в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разводили EtOAc, промывали солевым раствором, выпаривали органический растворитель и очищали остаток на колонке combi-flash с получением (S)-8-(4-((4-(дифторметил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 542,10.

Промежуточное соединение 1009. (S)-8-(4-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



[1784] (3S)-1-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ол (107 мг, 0,28 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл), карбонат цезия (138 мг, 0,42 ммоль), йодид меди (13,5 мг, 0,07 ммоль) и 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин (13,4 мг, 0,057 ммоль) добавляли в реакционную смесь и реакционную смесь нагревали при 110°С в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разводили EtOAc, промывали солевым раствором, выпаривали органический растворитель и очищали остаток с помощью колонки combi-flash с получением (S)-8-(4-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 523,20.

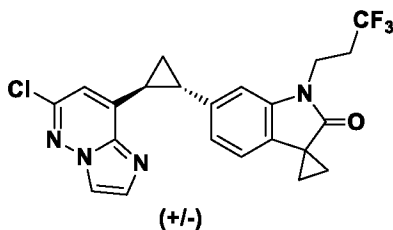
Промежуточное соединение 1010. 6'-бром-1'-(3,3,3-трифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



[1785] В раствор 6'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (600 мг, 2,52 ммоль) в ДМФ добавляли NaN (97 мг, 2,52 ммоль) и 3,3,3-трифторпропила трифторметансульфонат (930 мг, 3,78 ммоль).

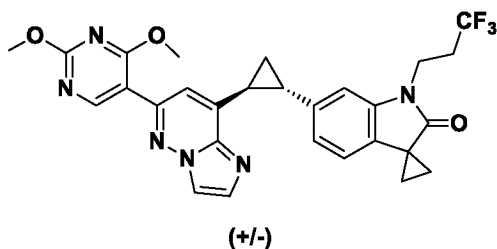
Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали 80% EtOAc/гексан (2x100 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали колоночной хроматографией Combi-Flash с получением 6'-бром-1'-(3,3,3-трифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она. ЭР/МС m/z: 344,00.

5 **Промежуточное соединение 1011. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(3,3,3-трифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он**



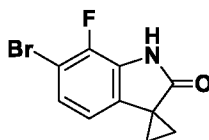
10 [1786] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(3,3,3-трифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат) получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 6'-бром-1'-(3,3,3-трифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 447,10.

Промежуточное соединение 1012. 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(3,3,3-трифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



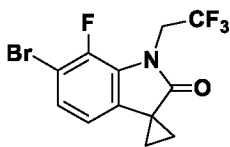
15 [1787] 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(3,3,3-трифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат) получали способом, описанным для промежуточного соединения 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(3,3,3-трифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат). ЭР/МС m/z: 551,20.

20 **Промежуточное соединение 1013. 6'-бром-7'-фторпиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он**



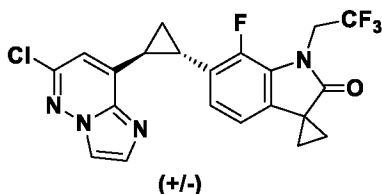
25 [1788] 6-бром-4-фториндолин-2-он (1,5 г, 6,52 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл), к смеси добавляли LDA (1 М в ТГФ/гексане) при -78°C с последующим добавлением 1,2-дибромэтана (0,72 г, 3,83 ммоль). Реакционной смеси давали медленно нагреться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь разводили EtOAc, промывали солевым раствором, остаток очищали с помощью колонки Combi-Flash с получением 6'-бром-7'-фторпиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она. ЭР/МС m/z: 256,00.

Промежуточное соединение 1014. 6'-бром-7'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



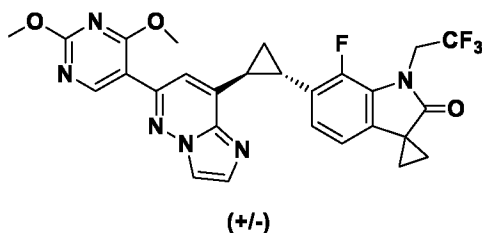
[1789] 6'-бром-7'-фторспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (130 мг, 051 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). К указанному выше раствору добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (177 мг, 0,76 ммоль), карбонат калия (140 мг, 1,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разводили EtOAc, промывали солевым раствором, остаток очищали с помощью колонки Combi-Flash с получением 6'-бром-7'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она. ЭР/МС m/z: 338,00.

Промежуточное соединение 1015. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



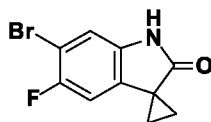
[1790] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат) получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 6-бром-7'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 451,10.

Промежуточное соединение 1016. 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



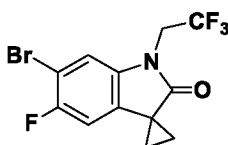
[1791] 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат) получали способом, описанным для промежуточного соединения 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат). ЭР/МС m/z: 555,20.

Промежуточное соединение 1017. 6'-бром-5'-фторспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



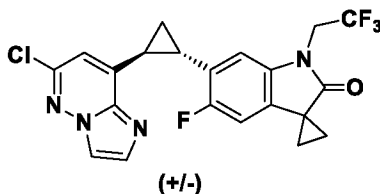
[1792] 6'-бром-5'-фторспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 1013, но заменяя 6-бром-7-фториндолин-2-он на 6-бром-5-фториндолин-2-он.
5 ЭР/МС m/z: 256,00.

Промежуточное соединение 1018. 6'-бром-5'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



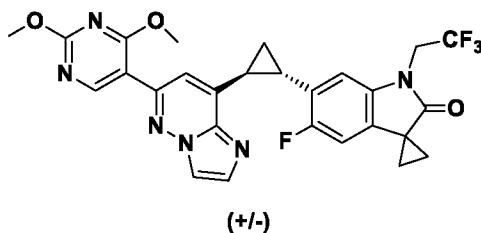
[1793] 6'-бром-5'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали
10 способом, описанным для промежуточного соединения 1014, но заменяя 6'-бром-7'-фторспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он на 6'-бром-5'-фторспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он.
ЭР/МС m/z: 338,00.

Промежуточное соединение 1019. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



[1794] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат) получали в виде рацемической смеси
способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 6'-бром-5'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 451,10.

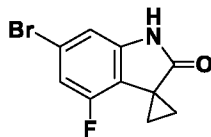
Промежуточное соединение 1020. 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



[1795] 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-
25 5'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат) получали способом,

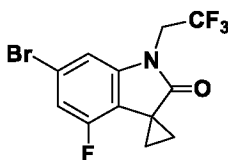
описанным для промежуточного соединения 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат). ЭР/МС m/z: 555,20.

Промежуточное соединение 1021. 6'-бром-4'-фторспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



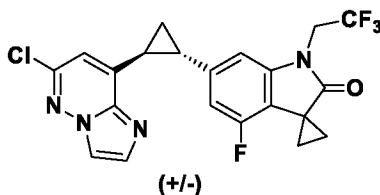
[1796] 6'-бром-4'-фторспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 1013, но заменяя 6-бром-7-фториндолин-2-он на 6-бром-4-фториндолин-2-он. ЭР/МС m/z: 256,00.

Промежуточное соединение 1022. 6'-бром-4'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



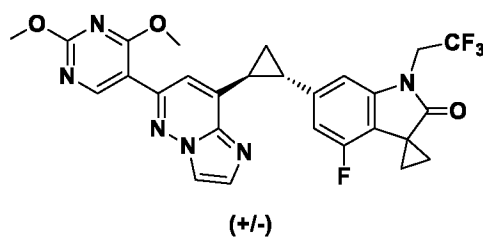
[1797] 6'-бром-4'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он получали способом, описанным для промежуточного соединения 1014, но заменяя 6'-бром-7'-фторспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он на 6'-бром-4'-фторспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 338,00.

Промежуточное соединение 1023. 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



[1798] 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат) получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 498, но заменяя 5-бром-2-метилбензо[d]тиазол на 6'-бром-4'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 451,10.

Промежуточное соединение 1024. 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



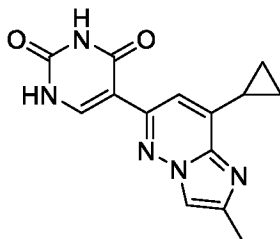
[1799] 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат) получали способом, описанным для промежуточного соединения 523, но заменяя 6-хлор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат). ЭР/МС m/z: 555,10.

В. Примеры

[1800] В следующих примерах описано получение соединений по настоящему изобретению.

10 Деметилирование 2,4-диметоксипиримидинов

Пример 1. 5-(8-циклопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион

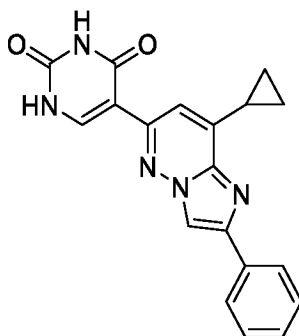


[1801] 5-(8-циклопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион получали следующим образом. В раствор 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазина (54 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1,5 мл) добавляли 1,5 М раствор HCl_(водн.) (1 мл).

Реакционный сосуд нагревали до 80°C в течение 6 часов. Отделенные твердые вещества фильтровали, промывали водой и сушили с получением 5-(8-циклопропил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-диона в виде соли HCl. Некоторые последующие примеры, полученные в соответствии с

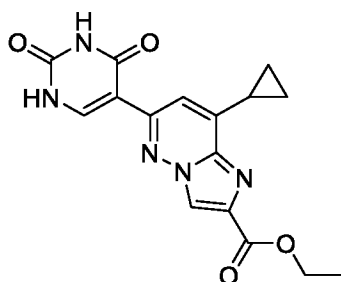
этим способом, очищали с помощью ВЭЖХ вместо вышеупомянутого разделения твердого вещества в соответствии со стандартными способами. ЭР/МС: 284,10 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 11,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,08 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,34–1,30 (м, 2H), 1,15–1,06 (м, 2H).

Пример 2. 5-(8-циклопропил-2-фенил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1Н-пиримидин-2,4-дион



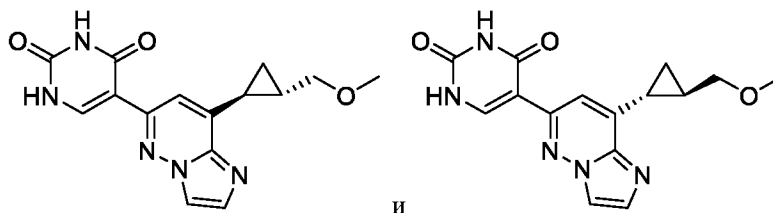
[1802] 5-(8-циклопропил-2-фенил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1Н-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-фенил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС *m/z*: 346,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,66–11,54 (м, 2H), 8,91 (с, 1H), 8,14–8,06 (м, 2H), 8,04 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 8,4, 6,9 Гц, 2H), 7,48–7,37 (м, 2H), 2,67 (тд, *J* = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 1,35–1,20 (м, 4H).

Пример 3. Этил-8-циклопропил-6-(2,4-диоксо-1Н-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат



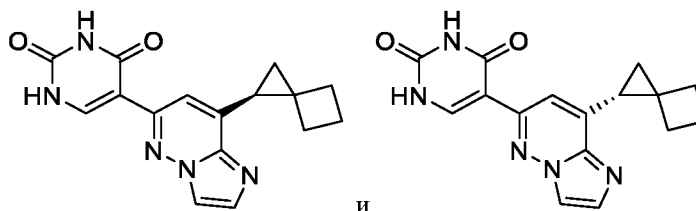
[1803] Этил-8-циклопропил-6-(2,4-диоксо-1Н-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на этил-8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2- карбоксилат. Реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–100% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini) с получением этил-8-циклопропил-6-(2,4-диоксо-1Н-пиримидин-5-ил)имидазо-[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилата в виде соли TFA. ЭР/МС *m/z*: 342,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,56 (д, *J* = 4,9 Гц, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,00 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,34 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,34 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,22 (ддт, *J* = 15,3, 5,1, 2,5 Гц, 4H).

Пример 4. 5-(8-((1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(метоксиметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



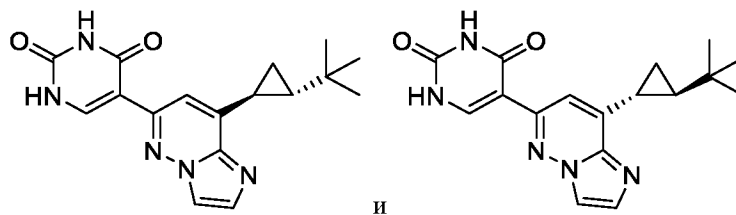
- 5 [1804] 5-(8-((1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(метоксиметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–100% MeCN/H₂O без TFA, колонка Gemini).
- 10 ЭР/МС m/z: 314,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,12 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 3,60–3,53 (м, 1H), 3,50–3,43 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,53–2,46 (м, 1H), 1,90–1,81 (м, 1H), 1,42–1,34 (м, 1H), 1,30–1,22 (м, 1H).

- 15 **Пример 5. (S)-5-(8-(спиро[2.3]гексан-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и (R)-5-(8-(спиро[2.3]гексан-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



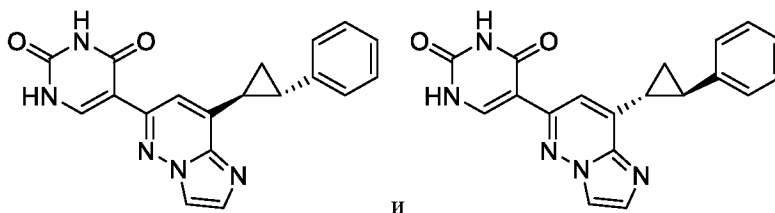
- [1805] 5-(8-(спиро[2.3]гексан-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(спиро[2.3]гексан-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 310,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,13 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 2,56–2,44 (м, 1H), 2,42 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 2,38–2,26 (м, 1H), 2,27–2,10 (м, 2H), 2,08–1,92 (м, 2H), 1,60 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 1,42 (т, J = 5,7 Гц, 1H).
- 20
- 25

Пример 6. 5-(8-((1S,2S)-2-(трет-бутил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(трет-бутил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион



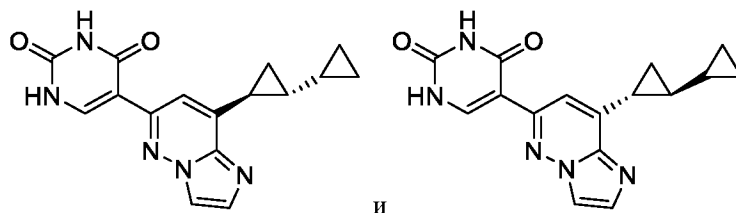
- 5 [1806] 5-(8-((1S,2S)-2-(трет-бутил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(трет-бутил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini).
- 10 ЭР/МС m/z: 326,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,34–8,30 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,06–8,02 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 2,44–2,36 (м, 1H), 1,60–1,51 (м, 1H), 1,47–1,39 (м, 1H), 1,31–1,22 (м, 1H), 1,01 (с, 9H).

Пример 7. 5-(8-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион



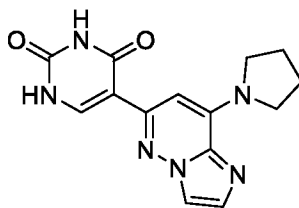
- 15 [1807] 5-(8-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с
- 20 помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 346,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,38 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,38–7,22 (м, 5H), 2,74 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,93 (тт, J = 7,5, 3,7 Гц, 2H).

Пример 8. 5-(8-((1R,2S)-[1,1'-би(циклопропан)]-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1S,2R)-[1,1'-би(циклопропан)]-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



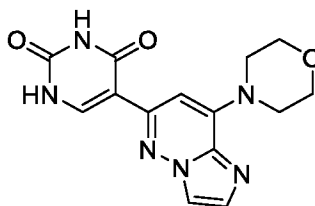
- 5 [1808] 5-(8-((1R,2S)-[1,1'-би(циклопропан)]-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1R,2S)-[1,1'-би(циклопропан)]-2-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–100% MeCN/H₂O без TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 310,10
- 10 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,14 (с, 1H), 8,06 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 2,43–2,34 (м, 1H), 1,63–1,52 (м, 1H), 1,28–1,21 (м, 1H), 1,15–1,10 (м, 1H), 1,12–0,99 (м, 1H), 0,55–0,43 (м, 2H), 0,32–0,21 (м, 2H).

Пример 9. 5-(8-пирролидин-1-илимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион



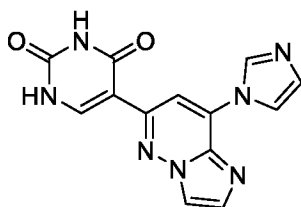
- 15 [1809] 5-(8-пирролидин-1-илимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-пирролидин-1-ил-имидазо[1,2-b]пиридазин и очищали фильтрацией. ЭР/МС m/z: 299,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,61 (дд, J = 6,4, 2,0 Гц, 1H), 11,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,79 (шир. с, 4H), 2,08–1,95 (м, 4H).
- 20

Пример 10. 5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион



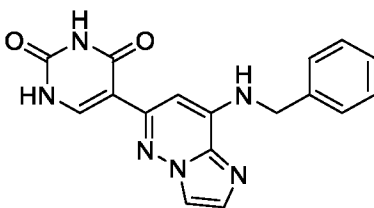
[1810] 5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]морфолин и очищали фильтрацией. ЭР/МС m/z: 315,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,60 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 11,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 3,85–3,73 (м, 8H).

Пример 11. 5-(8-имидазол-1-илимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион



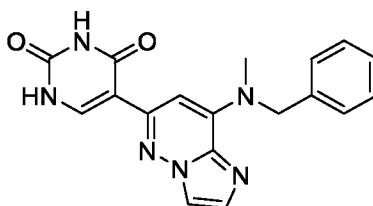
[1811] 5-(8-имидазол-1-илимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-имидазол-1-ил-имидазо[1,2-b]пиридазин и очищали фильтрацией. ЭР/МС m/z: 296,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,82 (дд, J = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 11,67 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 10,06 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 8,66 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,14 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 2,0, 1,2 Гц, 1H).

Пример 12. 5-(8-(бензиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



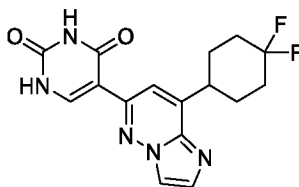
[1812] 5-(8-(бензиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на N-бензил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин (41 мг, 0,113 ммоль, 1 экв.) с получением указанного в заголовке соединения. Полученное соединение очищали с помощью ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с 0,1% TFA). ЭР/МС m/z: 335,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,52–11,40 (м, 2H), 8,18 (дд, J = 8,0, 3,9 Гц, 2H), 7,97 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,44–7,38 (м, 2H), 7,38–7,31 (м, 2H), 7,31–7,23 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,56 (д, J = 5,9 Гц, 2H).

Пример 13. 5-(8-(бензил-(метил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



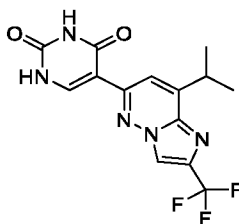
[1813] 5-(8-(бензил(метил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на N-бензил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-N-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин (90 мг, 0,239 ммоль, 1 экв.) с получением указанного в заголовке соединения. Полученное соединение очищали с помощью ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с 0,1% TFA). ЭР/МС m/z: 349,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,38 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,35–7,27 (м, 2H), 7,27–7,20 (м, 3H), 6,80 (с, 1H), 5,55 (с, 2H), 3,14 (с, 3H).

Пример 14. 5-(8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



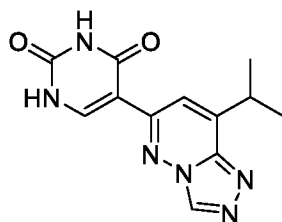
[1814] 5-(8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]-пиридазин (20 мг, 0,053 ммоль, 1 экв.) с получением указанного в заголовке соединения. Полученное соединение очищали с помощью ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с 0,1% TFA). ЭР/МС m/z: 348,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 11,59 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,04–7,96 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 3,39–3,27 (м, 1H), 2,25–1,95 (м, 6H), 1,87 (дт, J = 14,5, 11,1 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,13 (с, 3F), -89,97 (д, J = 233,5 Гц, 1F), -99,92–101,11 (м, 1F).

Пример 15. 5-(8-изопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



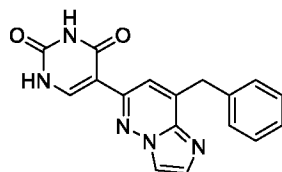
[1815] 5-(8-изопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-изопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-*b*]-пиридазин (53 мг, 0,145 ммоль, 1 экв.) с получением указанного в заголовке соединения. Полученное соединение очищали с помощью ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с 0,1% TFA). ЭР/МС *m/z*: 340,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,61 (д, *J* = 1,9 Гц, 1*H*), 11,59 (с, 1*H*), 8,90 (д, *J* = 1,0 Гц, 1*H*), 8,03 (д, *J* = 6,0 Гц, 1*H*), 7,76 (с, 1*H*), 3,51 (п, *J* = 6,9 Гц, 1*H*), 1,36 (д, *J* = 6,9 Гц, 6*H*). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -61,57 (с, 3*F*).

10 Пример 16. 5-(8-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



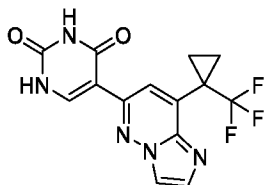
[1816] 5-(8-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин (60 мг, 0,198 ммоль, 1 экв.) с получением указанного в заголовке соединения. Полученное соединение очищали с помощью ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с 0,1% TFA). ЭР/МС *m/z*: 273,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,64–11,58 (м, 1*H*), 11,57 (д, *J* = 2,0 Гц, 1*H*), 9,59 (с, 1*H*), 8,05 (д, *J* = 6,2 Гц, 1*H*), 7,65 (д, *J* = 0,9 Гц, 1*H*), 3,52–3,45 (м, 2*H*), 1,41 (д, *J* = 6,9 Гц, 6*H*).

20 Пример 17. 5-(8-бензилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1*H*-пиримидин-2,4-дион



[1817] 5-(8-бензилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1*H*-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-бензил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (16 мг, 0,046 ммоль, 1 экв.) с получением указанного в заголовке соединения. Полученное соединение очищали с помощью ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с 0,1% TFA). ЭР/МС *m/z*: 320,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,59–11,53 (м, 1*H*), 11,51 (д, *J* = 2,0 Гц, 1*H*), 8,37 (д, *J* = 1,4 Гц, 1*H*), 8,01 (д, *J* = 6,2 Гц, 1*H*), 7,94 (д, *J* = 10,9 Гц, 1*H*), 7,64 (с, 1*H*), 7,44–7,35 (м, 2*H*), 7,31 (дд, *J* = 8,3, 6,6 Гц, 2*H*), 7,27–7,19 (м, 1*H*), 4,34 (с, 2*H*).

Пример 18. 5-[8-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



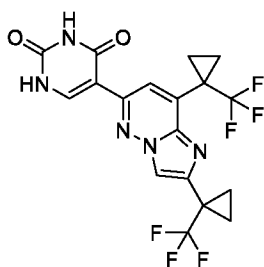
[1818] 5-[8-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион

получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[1-

(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин (5 мг, 0,014 ммоль, 1 экв.) с получением указанного в заголовке соединения. Полученное соединение очищали с помощью ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с 0,1% TFA).

ЭР/МС *m/z*: 338,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,60 (д, *J* = 10,0 Гц, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,07 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 1,60–1,52 (м, 2H), 1,49 (д, *J* = 12,1 Гц, 2H).

Пример 19. 5-[2,8-бис[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион

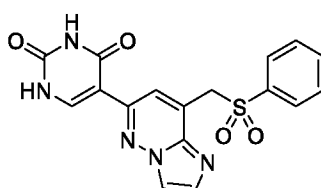


[1819] 5-[2,8-бис[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-

диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2,8-бис[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин (12 мг, 0,025 ммоль, 1 экв.) с получением указанного в заголовке соединения. Полученное соединение очищали с помощью ВЭЖХ (10–90%

MeCN/H₂O с 0,1% TFA). ЭР/МС *m/z*: 446,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,62 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 11,54 (дд, *J* = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,01 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 1,55 (тд, *J* = 7,5, 5,1 Гц, 4H), 1,48–1,36 (м, 4H).

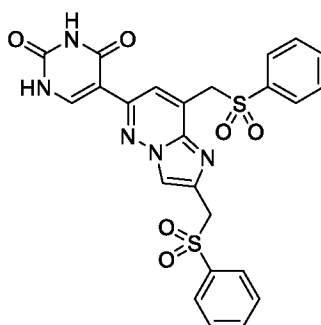
Пример 20. 5-[8-(бензолсульфонилметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



[1820] 5-[8-(бензолсульфонилметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1Н-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-(бензолсульфонилметил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (22 мг, 0,054 ммоль, 1 экв.) с получением указанного в заголовке соединения.

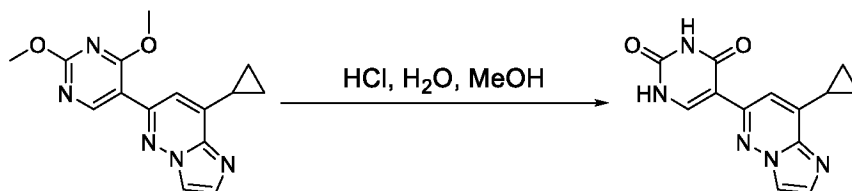
5 Полученное соединение очищали с помощью ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с 0,1% TFA). ЭР/МС *m/z*: 384,0 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,71–11,63 (м, 1H), 11,57 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 7,98 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64–7,55 (м, 3H), 7,45 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 5,27 (с, 2H).

10 **Пример 21. 5-[2,8-бис(бензолсульфонилметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1Н-пиримидин-2,4-дион**



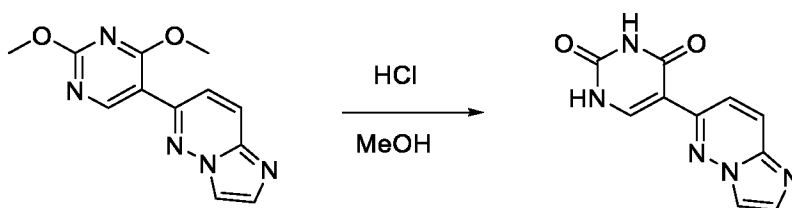
[1821] 5-[2,8-бис(бензолсульфонилметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1Н-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 2,8-бис(бензолсульфонилметил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]-пиридазин (4 мг, 0,0071 ммоль, 1 экв.) с получением указанного в заголовке соединения. Полученное соединение очищали с помощью ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с 0,1% TFA). ЭР/МС *m/z*: 538,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,67 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 11,55 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,79–7,74 (м, 2H), 7,73–7,66 (м, 1H), 7,62–7,51 (м, 5H), 7,49–7,41 (м, 3H), 5,21 (с, 2H), 5,08 (с, 2H).

20 **Пример 22. 5-(8-циклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.**



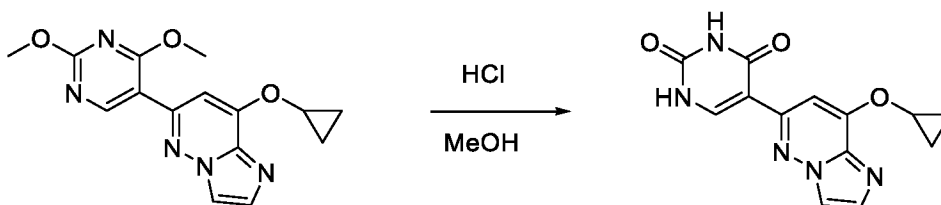
[1822] В раствор 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (22 мг, 0,07 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли 1 М водный раствор HCl (1 мл). Сосуд герметизировали и нагревали до 70°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (10–90% MeCN/H₂O с 0,1% TFA) с получением 5-(8-циклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде соли TFA. ЭР/МС: 270,10 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,68–11,28 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,01 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 2,47–2,42 (м, 1H), 1,27–1,15 (м, 4H).

Пример 23. 5-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



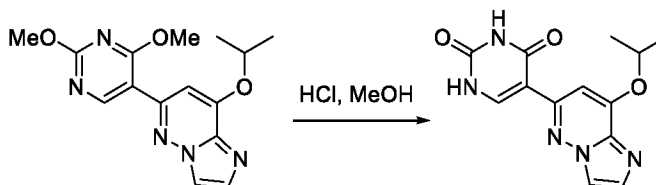
[1823] 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (66 мг, 0,26 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл). К реакционной смеси добавляли 1 н. водный раствор HCl (1 мл). Затем реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь нейтрализовали с помощью NaHCO₃ и выпаривали. Остаток промывали MeOH и водой с получением 5-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. ЭР/МС *m/z*: 230,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,65 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,13 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,85 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,1 Гц, 1H).

Пример 24. 5-(8-циклопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



[1824] 8-циклопропокси-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (87 мг, 0,278 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл). К реакционной смеси добавляли 1 н. водный раствор HCl (1 мл). Затем реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь нейтрализовали с помощью NaHCO₃ и выпаривали. Остаток промывали MeOH и водой с получением 5-(8-циклопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. ЭР/МС *m/z*: 286,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,09–7,99 (м, 2H), 7,44 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 4,08 (тт, J = 6,2, 3,0 Гц, 1H), 0,94–0,78 (м, 4H).

Пример 25. 5-(8-изопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



[1825] Раствор 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-изопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазина (70 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.) в 1:1 1 н. HCl/MeOH (2,5 мл) нагревали при 70°C. Через 6 часов реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini) с получением 5-(8-изопропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. ЭР/МС *m/z*: 288,10 [M+H];

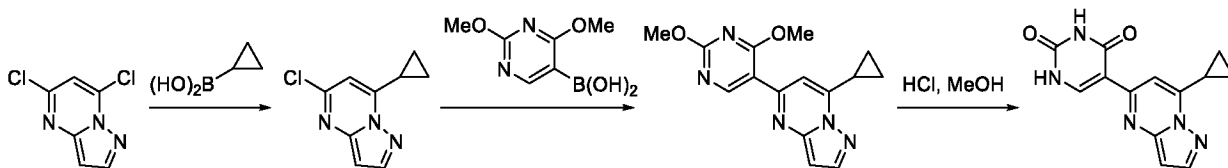
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,34 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,02 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,19–5,08 (м, 1H), 1,58 (д, J = 6,1 Гц, 6H).

Пример 26. 5-(8-бензилокси-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион



[1826] 8-бензилокси-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (41 мг, 0,113 ммоль), MeOH (0,5 мл) и 1 M HCl (0,45 мл) объединяли и нагревали до 50°C в течение ночи. Смесь разводили ДМФ/Н₂O и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (10–90% MeCN/Н₂O с 0,1% TFA). ЭР/МС m/z: 336,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,68–11,46 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,60–7,51 (м, 3H), 7,48–7,36 (м, 3H), 5,45 (с, 2H).

Пример 27. 5-(7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



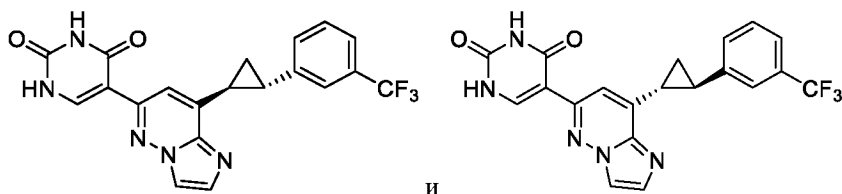
[1827] а) В сосуд для микроволновой обработки загружали 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин (100 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.), циклопропилбороновую кислоту (69 мг, 0,80 ммоль, 1,5 экв.), карбонат цезия (347 мг, 1,1 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (39 мг, 10 мол. %). Реакционную смесь растворяли в диоксане/Н₂O, 2:1 (2 мл), продували аргоном и подвергали микроволновому излучению при 120°C. Через 1 час реакцию смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–30% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 5-хлор-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидина. ЭР/МС m/z: 194,10 [M+H]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,29 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,70 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 2,86–2,77 (м, 1H), 1,35–1,22 (м, 4H).

[1828] (b) В сосуд для микроволновой обработки загружали 5-хлор-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин (27 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (39 мг, 0,21 ммоль, 1,5 экв.), карбонат цезия (91 мг, 0,28 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (10 мг, 10 мол. %). Реакционную смесь растворяли в диоксане/Н₂O, 2:1 (2 мл), продували аргоном и нагревали при 80°C. Через 30 минут реакцию смесь очищали непосредственно хроматографией на SiO₂ (0–30% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 7-циклопропил-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина. ЭР/МС m/z: 298,20 [M+H]; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (с, 1H), 8,26 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,75 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 2,89–2,78 (м, 1H), 1,36–1,12 (м, 4H).

[1829]

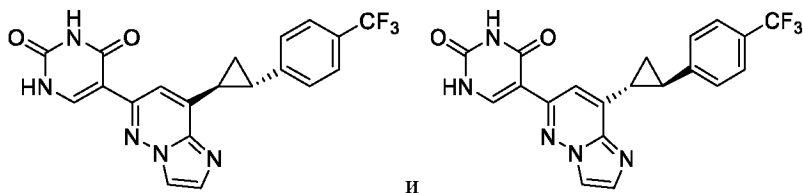
(с) Раствор 7-циклопропил-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (38 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в 1 н. HCl/MeOH, 1:1 (1,5 мл), нагревали при 50°C. Через 14 часов реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini) с получением 5-(7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 270,10 [M+H]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,63–11,57 (м, 1H), 11,50 (с, 1H), 8,32 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,62 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 2,85–2,74 (м, 1H), 1,34–1,27 (м, 2H), 1,10–1,03 (м, 2H).

Пример 41. 5-[8-[(1S,2S)-2-[3-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(1R,2R)-2-[3-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



[1830] 5-[8-[(1S,2S)-2-[3-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 414,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,39–8,38 (м, 1H), 8,31–8,30 (м, 1H), 8,11–8,02 (м, 2H), 7,64–7,53 (м, 4H), 2,89–2,80 (м, 2H), 1,99–1,96 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -64,67 (с, 3F), -77,72 (с, 3F).

Пример 42. 5-[8-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(1R,2R)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион

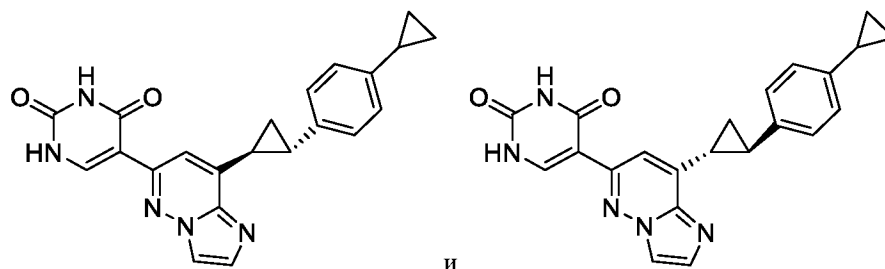


[1831] 5-[8-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 414,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,12–8,04 (м, 2H), 7,69–7,62 (м, 2H), 7,49–7,47

(м, 2H), 2,85–2,81 (м, 2H), 2,03–1,96 (тд, J = 7,4, 2,1 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -64,47 (с, 3F), -77,75 (с, 3F).

Пример 45. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

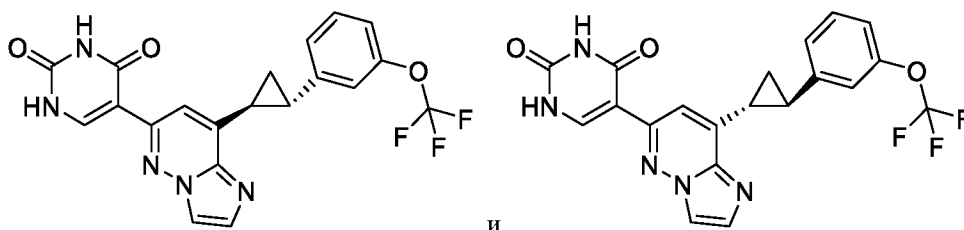
ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1832] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 386,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 7,06 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,77 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,87–5,76 (м, 2H), 5,75–5,64 (м, 2H), 1,40–1,18 (м, 2H), 0,67–0,43 (м, 3H), -0,34–0,52 (м, 2H), -0,60–0,81 (м, 2H).

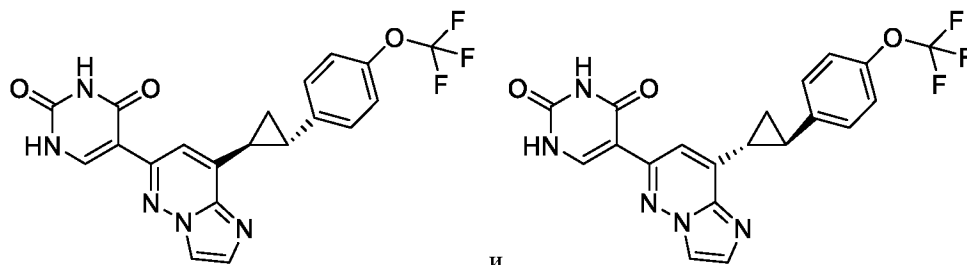
Пример 47. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(3-

(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



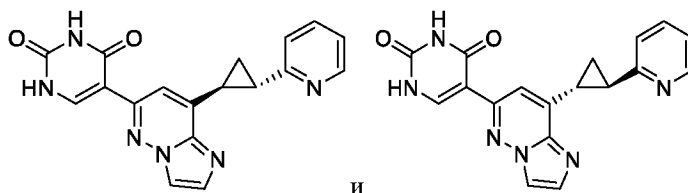
[1833] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 430,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,37 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,06 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,45 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (дт, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,18 (дт, J = 8,0, 2,3, 1,1 Гц, 1H), 2,81 (дт, J = 9,0, 6,4, 3,5 Гц, 2H), 2,04–1,86 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -59,86 (с, 3F), -77,69 (с, 3F).

Пример 48. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



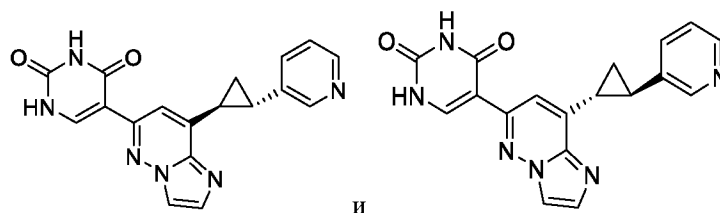
[1834] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 430,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,38 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,46–7,34 (м, 2H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 2,89–2,70 (м, 2H), 2,01–1,86 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -60,15 (с, 3F), -77,77 (с, 3F).

Пример 52. 5-[8-[(1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(1R,2R)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



[1835] 5-[8-[(1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) и выделяли фильтрацией в виде соли HCl после растирания на ацетонитриле и этилацетате. ЭР/МС m/z: 347,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,78–11,76 (м, 1H), 11,64–11,63 (м, 1H), 8,69–8,67 (м, 1H), 8,56–8,55 (м, 1H), 8,24–8,14 (м, 2H), 8,13–8,11 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,76–7,74 (м, 1H), 7,64–7,61 (м, 1H), 3,25–3,21 (м, 1H), 3,13–3,10 (м, 1H), 2,23–2,11 (м, 2H).

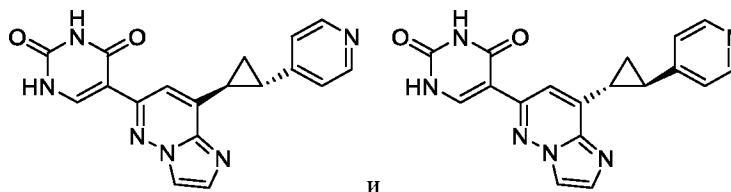
Пример 53. 5-[8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(1R, 2R)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



и

- 5 5-[8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 347,10 [M+H]. ¹H ЯМР
- 10 (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84–8,83 (м, 1H), 8,74–8,67 (м, 1H), 8,42–8,39 (м, 1H), 8,37–8,24 (м, 2H), 7,98–7,95 (м, 3H), 3,03–2,91 (м, 2H), 2,17–2,12 (м, 1H), 2,06–2,01 (м, 1H).

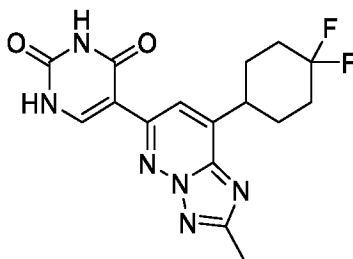
Пример 54. 5-[8-[(1S,2S)-2-(4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(1R, 2R)-2-(4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



и

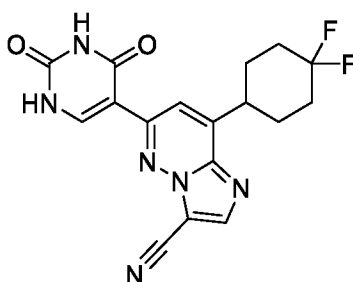
- 15 [1836] 5-[8-[(1S,2S)-2-(4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 347,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) 8,75–8,73 (м, 2H), 8,31–8,27 (м, 2H), 7,96–7,94 (м, 4H), 3,23–3,18 (м, 1H), 3,05–3,01 (м, 1H), 2,38–2,32 (м, 1H), 2,18–2,13 (м, 1H).
- 20

Пример 55. 5-(8-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



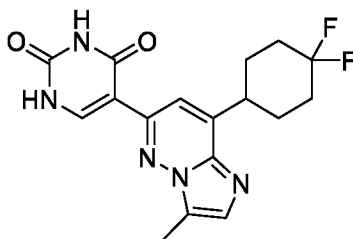
[1837] 5-(8-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 363,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,60 (д, J = 3,9 Гц, 2H), 8,09 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 3,31 - 3,24 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,20 - 1,86 (м, 8H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -90,03 (д, J = 233,5 Гц, 1F), -99,94(м, 1F).

Пример 56. 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил



[1838] 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 373,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,64 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,12 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 3,32 - 3,23 (м, 1H), 2,24–1,86 (м, 8H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -90,04 (д, J = 233,4 Гц, 1F), -101,02 (м, 1F).

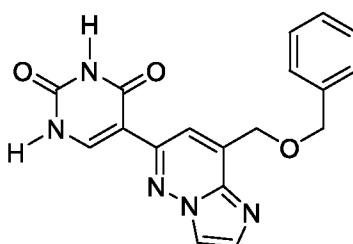
Пример 57. 5-(8-(4,4-дифторциклогексил)-3-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1839] 5-(8-(4,4-дифторциклогексил)-3-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-

5 дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-
диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-
диметоксипиримидин-5-ил)-3-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ
(10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 362,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц,
ДМСО-d₆) δ 11,67 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,90 (с, 2H), 3,32 (т, J =
10 12,1 Гц, 2H), 2,55 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 2,26–2,13 (м, 2H), 2,13–2,03 (м, 3H), 2,03–1,93 (м, 1H), 1,93–1,78 (м, 2H).
¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,95 (с, 3F), -90,00 (д, J = 233,9 Гц, 1F), -99,99 (м, 1F).

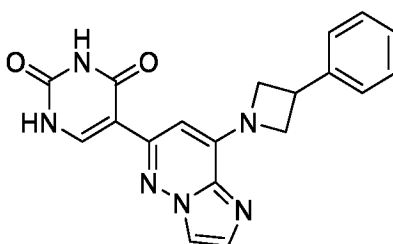
Пример 58. 5-(8-((бензилокси)метил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1840] 5-(8-((бензилокси)метил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали

способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-
метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 8-((бензилокси)метил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-
б]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA,
колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 350,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,64 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H),
15 11,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (д, J = 1,5 Гц, 1H),
20 7,46–7,41 (м, 2H), 7,41–7,35 (м, 2H), 7,35–7,28 (м, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,72 (с, 2H).

Пример 59. 5-(8-(3-фенилацетидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

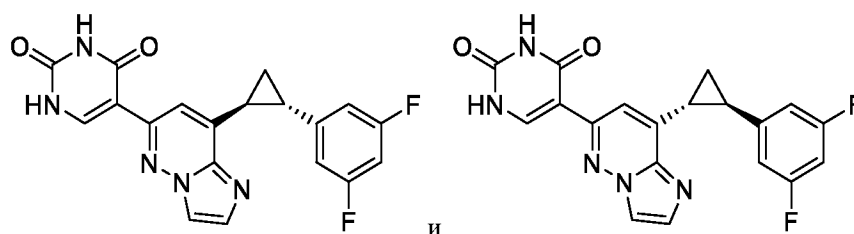


[1841] 5-(8-(3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион

получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин, и реакцию проводили при 70°C в течение 4 ч. Очистку проводили с помощью

5 ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС *m/z*: 361,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,47–11,33 (м, 2H), 8,07 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,47–7,41 (м, 2H), 7,38 (дд, *J* = 8,4, 6,8 Гц, 2H), 7,31–7,25 (м, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,87–4,74 (м, 2H), 4,41–4,31 (м, 2H), 4,11 (тт, *J* = 8,6, 6,1 Гц, 1H).

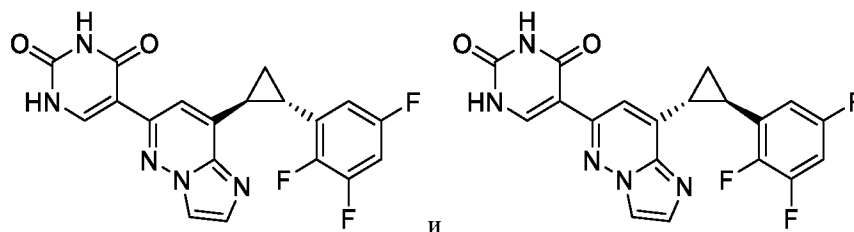
10 **Пример 60. 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион и 5-(8-((1*R*,2*R*)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион**



[1842] 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-

15 2,4(1*H*,3*H*)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-[(1*S*,2*S*)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС *m/z*: 382,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,52 (д, *J* = 4,1 Гц, 2H), 8,30 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,01 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,05 (тт, *J* = 8,2, 7,4, 3,2 Гц, 3H), 2,88 (дт, *J* = 9,3, 5,5 Гц, 1H), 2,77 (ддд, *J* = 8,8, 6,1, 4,3 Гц, 1H), 2,14 (дт, *J* = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 1,81 (дт, *J* = 8,7, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -74,90 (м, 3F), -110,76 (дд, *J* = 10,3, 7,6 Гц, 2F).

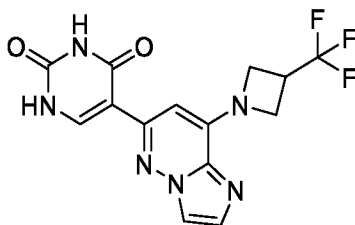
25 **Пример 61. 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(2,3,5-трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион и 5-(8-((1*R*,2*R*)-2-(2,3,5-трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион**



[1843] 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(2,3,5-трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион и 5-(8-((1*R*,2*R*)-2-(2,3,5-трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-

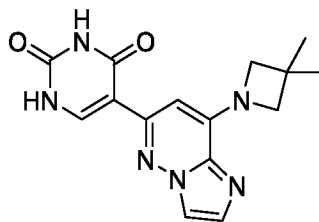
ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-фтор-бензонитрил-(рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 389,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,54 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,88–7,79 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 11,1, 1,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 2,96 (дд, J = 8,8, 5,1 Гц, 1H), 2,86 (ддд, J = 8,9, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,24 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 1,89 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,04 (с, 3F), -109,50 (дд, J = 11,0, 7,2 Гц, 1F).

Пример 62. 5-(8-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1844] 5-(8-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин, и реакцию проводили при 70°C в течение 4 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 353,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,43 (дт, J = 6,1, 2,0 Гц, 2H), 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,62 (т, J = 9,2 Гц, 2H), 4,41–4,33 (м, 2H), 3,83 (дг, J = 14,1, 5,0 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -72,74 (д, J = 9,3 Гц, 3F), -75,39 (с, 3F).

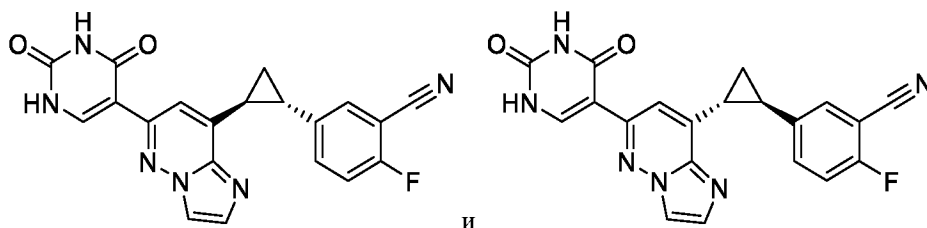
Пример 63. 5-(8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1845] 5-(8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин, и реакцию проводили при 70°C в течение 4 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 313,2 [M+1]. ¹H ЯМР

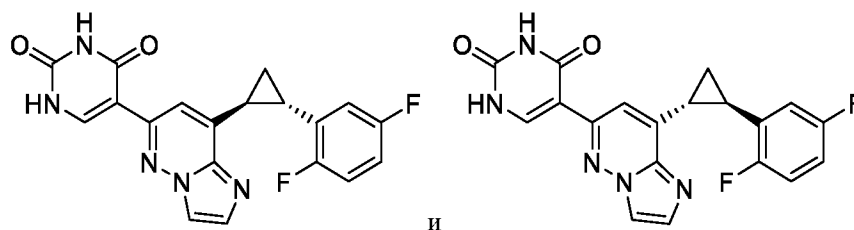
(400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,42 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,10–4,03 (м, 4H), 1,32 (с, 6H).

Пример 64. 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил и 5-((1R,2R)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил



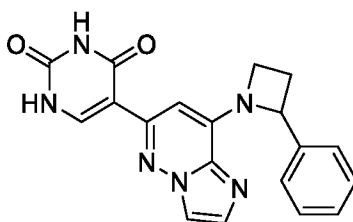
[1846] 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 389,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,59 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 8,37 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 6,1, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J = 7,9, 5,2, 2,4 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 2,88 (ддд, J = 9,3, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,81–2,73 (м, 1H), 2,10 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 1,85 (дт, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,13 (с, 3F), -113,01 (к, J = 6,2 Гц, 1F).

Пример 65. 5-(8-((1S,2S)-2-(2,5-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(2,5-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1847] 5-(8-((1S,2S)-2-(2,5-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(2,5-дифторфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметокси-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z:

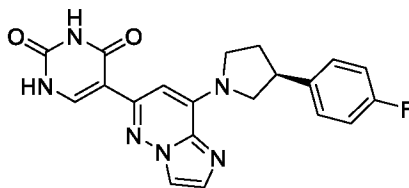
Пример 66. 5-(8-(2-фенилацетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1848] В раствор 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(2-фенилацетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (50 мг, 0,129 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли йодтриметилсилан (0,183 мл, 1,29 ммоль).

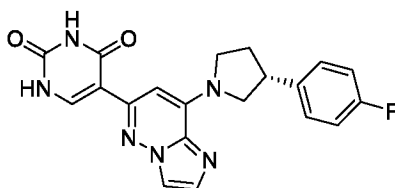
- 5 Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 часов, затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток разводили ТГФ (2,5 мл) и добавляли трет-бутоксид калия (58 мг, 0,516 ммоль). Смесь нагревали до 70°C в течение 1 часа. Затем смесь гасили водой и разводили смесью вода/MeCN. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 361,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,25 (с, 1H), 8,23 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,60 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,46–7,39 (м, 3H), 7,26–7,22 (м, 2H), 5,87 (дд, J = 7,4, 3,7 Гц, 1H), 3,61–3,51 (м, 2H), 2,75–2,65 (м, 2H).
- 10

Пример 67. 5-[8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



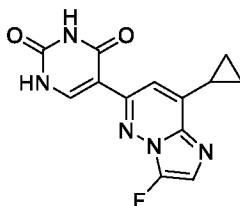
- 15 [1849] 5-[8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали следующим образом. В раствор 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазина (93 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2,5 мл) добавляли 1 М раствор HCl (водн.) (1,5 мл). Реакционный сосуд нагревали до 80°C в течение 6 ч. Разделенные твердые вещества фильтровали, промывали водой и высушивали с получением 5-[8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона в виде соли HCl.
- 20 Некоторые последующие примеры, полученные в соответствии с этим способом, очищали с помощью ВЭЖХ вместо вышеупомянутого разделения твердого вещества в соответствии со стандартными способами. ЭР/МС: 393,10 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58–11,51 (м, 1H), 11,46–11,45 (м, 1H), 8,26–8,25 (м, 1H), 8,03–8,01 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,50–7,40 (м, 2H), 7,25–7,14 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 4,38 (шир. с, 1H), 4,00 (шир. с, 1H), 3,82 (шир. с, 2H), 3,68–3,56 (м, 1H), 2,45–2,42 (м, 1H), 2,22–2,07 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -116,67 (м, 1F).
- 25

Пример 68. 5-[8-[(3S)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



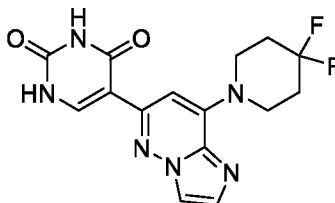
[1850] 5-[8-[(3S)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(3S)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС: 393,10 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56–11,54 (м, 1H), 11,46–11,45 (м, 1H), 8,27–8,26 (м, 1H), 8,03–8,01 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,47–7,43 (м, 2H), 7,22–7,17 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 4,38 (шир. с, 1H), 3,96 (шир. с, 1H), 3,81 (шир. с, 2H), 3,68–3,56 (м, 1H), 2,47–2,42 (м, 1H), 2,19–2,09 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -116,67 (м, 1F).

Пример 69. 5-(8-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион



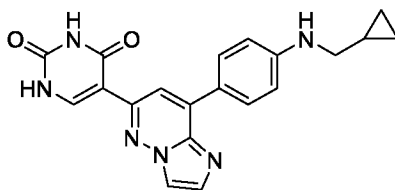
[1851] 5-(8-циклопропил-3-фтор-имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин на 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-б]пиридазин. Реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (5-100% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini) с получением 5-(8-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-диона в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 288,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,60–11,58 (м, 1H), 11,53–11,52 (м, 1H), 8,03–8,02 (м, 1H), 7,68–7,66 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 2,51–2,42 (м, 1H), 1,26–1,23 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -155,46 (д, J = 6,9 Гц, 1F).

Пример 70. 5-[8-(4,4-дифтор-1-пиперидил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



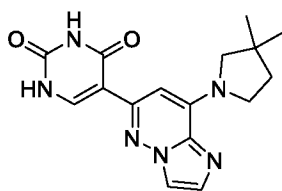
[1852] 5-[8-(4,4-дифтор-1-пиперидил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3*R*)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС: 349,10 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,55–11,54 (м, 1H), 11,48–11,47 (м, 1H), 8,22–8,21 (м, 1H), 8,01–7,97 (м, 1H), 7,80–7,75 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,00–3,98 (м, 4H), 2,22–2,12 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -95,83 (м, 2F).

Пример 71. 5-[8-[4-(циклопропилметиламино)фенил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



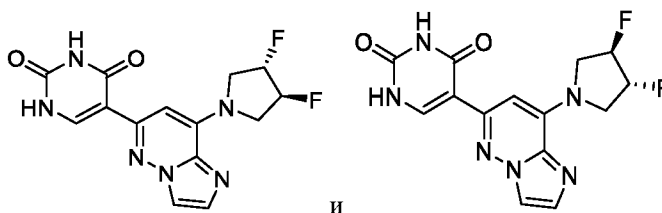
[1853] 5-[8-[4-(циклопропилметиламино)фенил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3*R*)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин на N-(циклопропилметил)-4-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]анилин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС: 375,20 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,84–11,82 (м, 1H), 11,63–11,62 (м, 1H), 8,61–8,60 (м, 1H), 8,28–8,08 (м, 3H), 7,87–7,85 (м, 2H), 6,98–6,96 (м, 2H), 3,07–3,06 (м, 2H), 1,18–1,06 (м, 1H), 0,56–0,47 (м, 2H), 0,35–0,22 (м, 2H).

Пример 72. 5-[8-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



[1854] 5-[8-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3*R*)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-100% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС: 327,20 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,43–11,40 (м, 2H), 8,09–8,08 (м, 1H), 7,95–7,94 (м, 1H), 7,63–7,62 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 3,84–3,68 (м, 4H), 1,85–1,77 (м, 2H), 1,13 (с, 6H).

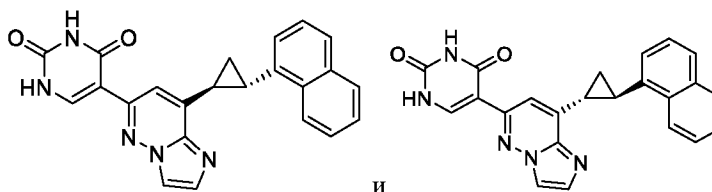
Пример 73. 5-[8-[(3S,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



и

- 5 [1855] 5-[8-[(3S,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(3S,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 335,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,59–11,57 (м, 1H), 11,47–1,46 (м, 1H), 8,28–8,23 (м, 1H), 8,03–8,01 (м, 1H), 7,83–7,82 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,71–5,45 (м, 2H), 4,41–4,05 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -188,83(м, 2F).

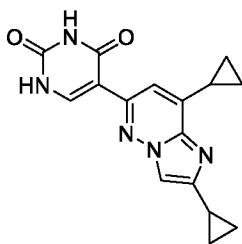
15 **Пример 74. 5-[8-[(1S,2S)-2-(1-нафтил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(1R,2R)-2-(1-нафтил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион**



и

- 20 [1856] 5-[8-[(1S,2S)-2-(1-нафтил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(1-нафтил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 396,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,46–8,45 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16–8,08 (м, 2H), 7,96–7,88 (м, 1H), 7,85–7,83 (м, 1H), 7,56–7,42 (м, 4H), 3,30–3,26 (м, 1H), 2,68–2,63 (м, 1H), 2,17–2,11 (м, 1H), 2,08–1,93 (м, 1H).

Пример 75. 5-(2,8-дициклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион

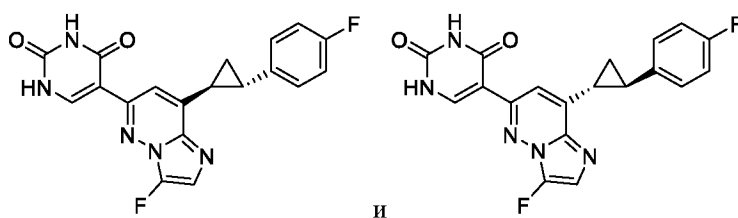


[1857] 5-(2,8-дициклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3*R*)-3-(4-

5 фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 2,8-дициклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС: 310,20 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,62–11,55 (м, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,02–8,01 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 2,58–2,51 (м, 1H), 2,20–2,08 (м, 1H), 1,34–1,22 (м, 2H), 1,17–1,08 (м, 4H), 1,05–0,93 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -75,35.

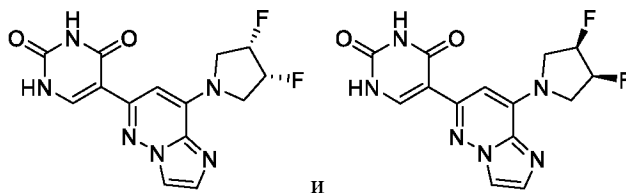
10

Пример 76. 5-[3-фтор-8-[(1*S*,2*S*)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[3-фтор-8-[(1*R*,2*R*)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



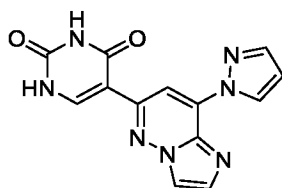
15 [1858] 5-[3-фтор-8-[(1*S*,2*S*)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3*R*)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1*S*,2*S*)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин (рацемическую смесь) и выделяли фильтрацией в виде
20 соли HCl. ЭР/МС *m/z*: 382,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,63–11,61 (м, 1H), 11,55–1,54 (м, 1H), 8,05–8,04 (м, 1H), 7,66–7,64 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,36–7,25 (м, 2H), 7,19–7,08 (м, 2H), 2,85–2,80 (м, 1H), 2,73–2,68 (м, 1H), 2,06–2,01 (м, 1H), 1,77–1,72 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -117,32 (м, 1F), -155,36 (д, J = 7,1 Гц, 1F).

Пример 77. 5-[8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



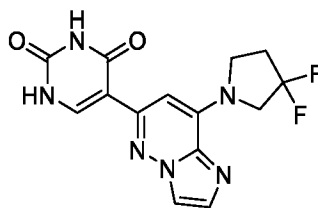
- 5 [1859] 5-[8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (мезо) и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 335,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,59–11,57 (м, 1H), 11,46–11,45 (м, 1H), 8,25–8,22 (м, 1H), 8,02–7,97 (м, 1H), 7,83–7,82 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,64–5,40 (м, 2H), 4,37–3,95 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -205,69 (м, 2F).
- 10

Пример 78. 5-(8-пиразол-1-илимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион



- 15 [1860] 5-(8-пиразол-1-илимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-пиразол-1-ил-имидазо[1,2-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС: 296,10 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63–11,61 (м, 2H), 9,58–9,57 (м, 1H), 8,48–8,37 (м, 2H), 8,14–8,11 (м, 1H), 8,04–8,03 (м, 1H), 7,91–7,88 (м, 1H), 6,75–6,74 (м, 1H).
- 20

Пример 79. 5-[8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион

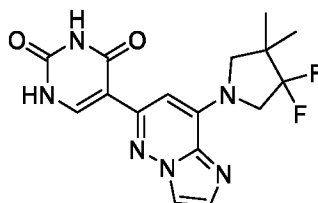


- [1861] 5-[8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-
- 25

диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС: 335,10 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,57–11,43 (м, 2H), 8,18–8,17 (м, 1H), 7,99–7,96 (м, 1H), 7,73–7,71 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,40–4,37 (м, 2H), 4,00–3,96 (м, 2H), 2,67–2,56 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -101,14(м, 2F).

5

Пример 80. 5-[8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион

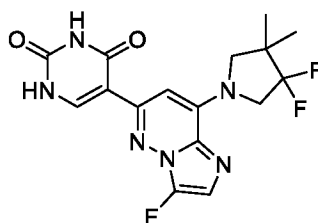


[1862] 5-[8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-

10 пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3*R*)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС: 363,10 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,58–11,46 (м, 2H), 8,23–8,22 (м, 1H), 8,01–7,97 (м, 1H), 7,81–7,80 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,47–4,41(м, 2H), 3,83–3,82 (м, 2H), 1,22–1,20 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -115,19 (м, 2F).

15

Пример 81. 5-[8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион

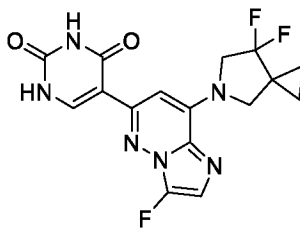


[1863] 5-[8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-

20 пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3*R*)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС: 381,10 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,50–11,36 (м, 2H), 7,98–7,96 (м, 1H), 7,42–7,40 (м, 1H), 6,59–6,58 (м, 1H), 4,40 (шир. с, 2H), 3,85 (шир. с, 2H), 1,21 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -115,42 (м, 2F), -155,50 (д, J = 7,4 Гц, 1F).

25

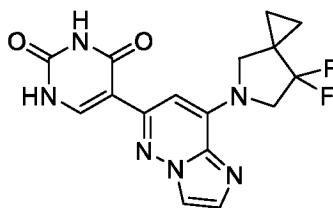
Пример 82. 5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1864] Раствор 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-

- 5 фторимидазо[1,2-b]пиридазина (377 мг) в смеси 1:1 н. HCl/MeOH (5 мл) нагревали до 80°C. Через 20 часов реакцию смесь фильтровали. Полученные твердые вещества промывали MeCN (10 мл) и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли 5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,13 (с, 1H), 7,24 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,56 (т, J = 12,5 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 1,19–1,14 (м, 2H), 1,01–0,91 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -111,24 (т, J = 12,4 Гц, 2F), -157,79 (д, J = 7,4 Гц, 1F). ЭР/МС m/z: 379,10 [M+H].

Пример 83. 5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



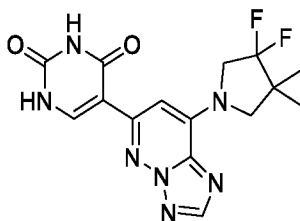
15

[1865] Раствор 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-

- ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (55 мг) в смеси 1:1 н. HCl/MeOH (2 мл) нагревали до 80°C. Через 14 часов растворитель выпаривали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соли трифторуксусной кислоты 5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 361,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,40 (дд, J = 9,5, 4,1 Гц, 2H), 8,08 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,57 (т, J = 12,4 Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 1,10–0,96 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,28 (с, 3F), -107,45 (т, J = 12,6 Гц, 2F).

20

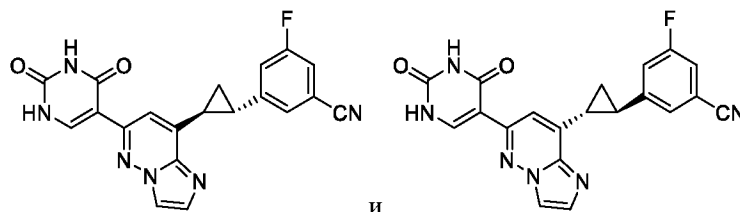
Пример 84. 5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1866] 5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-

5 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 362,1 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,48 (д, J = 3,6 Гц, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,06 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 1,12–0,91 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -107,36 (т, J = 12,6 Гц, 2F).

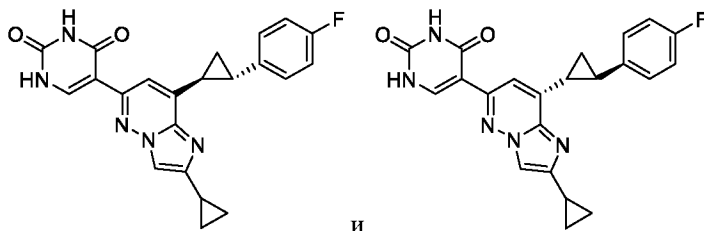
Пример 85. 3-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-5-фторбензонитрил и 3-[(1R,2R)-2-[6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-5-фторбензонитрил



[1867] 3-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-

5-фтор-бензонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 3-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-5-фтор-бензонитрил (рацемическую смесь) и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 389,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,78–11,74 (м, 1H), 11,63–11,62 (м, 1H), 8,57–8,56 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,12–8,11 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,75–7,65 (м, 2H), 7,60–7,57 (м, 1H), 3,13–3,03 (м, 1H), 2,87–2,82 (м, 1H), 2,06–1,95 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -111,39 (м, 1F).

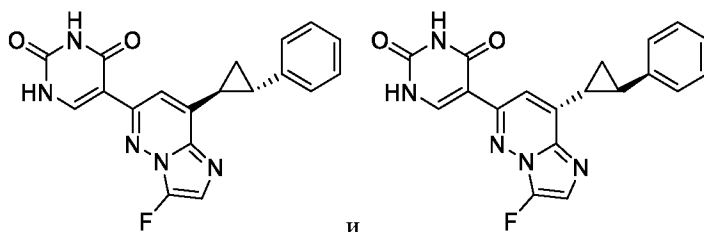
Пример 86. 5-[2-циклопропил-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[2-циклопропил-8-[(1R,2R)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



и

- 5 **[1868]** 5-[2-циклопропил-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) и выделяли фильтрацией в виде
- 10 соли HCl. ЭР/МС m/z: 404,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,74–11,73 (м, 1H), 11,60–11,59 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,07–8,06 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,39–7,29 (м, 2H), 7,22–7,11 (м, 2H), 3,03–3,02 (м, 1H), 2,76–2,71 (м, 1H), 2,22–2,15 (м, 1H), 1,83–1,80 (м, 2H), 1,15–1,10 (м, 2H), 1,06–1,00 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -117,27 (м, 1F).

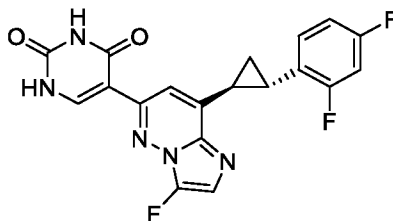
- 15 **Пример 87. 5-[3-фтор-8-[(1S,2S)-2-фенилциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[3-фтор-8-[(1R,2R)-2-фенилциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион**



и

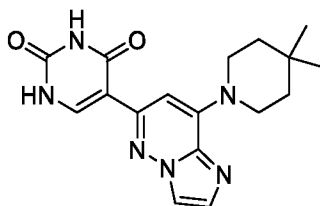
- [1869]** 5-[3-фтор-8-[(1S,2S)-2-фенилциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-фенилциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-100% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 364,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53–11,52 (м, 2H), 8,04–8,02 (м, 1H), 7,55–7,50 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,36–7,13 (м, 5H), 2,84–2,79 (м, 1H), 2,74–2,64 (м, 1H), 2,13–2,03 (м, 1H), 1,78–1,73 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,87 (с, 3F), -155,60 (д, J = 7,0 Гц, 1F).

Пример 88. 5-[8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



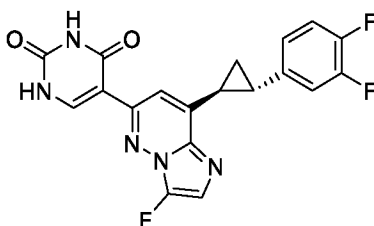
[1870] 5-[8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС: 400,10 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,64–11,48 (м, 2H), 8,06–8,02 (м, 1H), 7,63–7,61 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,36–7,32 (м, 1H), 7,25–7,19 (м, 1H), 7,14–7,04 (м, 1H), 3,02–2,92 (м, 1H), 2,79–2,66 (м, 1H), 2,13–2,05 (м, 1H), 1,82–1,77 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -113,39 (м, 1F), -115,89(м, 1F), -155,44 (д, J = 7,1 Гц, 1F).

Пример 89. 5-[8-(4,4-диметил-1-пиперидил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



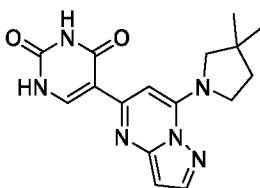
[1871] 5-[8-(4,4-диметил-1-пиперидил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-(4,4-диметил-1-пиперидил)имидазо[1,2-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС: 341,20 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,61–11,54 (м, 1H), 11,48–11,47 (м, 1H), 8,48–8,47 (м, 2H), 8,24–8,23 (м, 1H), 8,03–8,01 (м, 1H), 7,86–7,81 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 3,82–3,74 (м, 4H), 2,08 (с, 0H), 1,54–1,46 (м, 4H), 1,01 (с, 6H).

Пример 90. 5-[8-[(1S,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



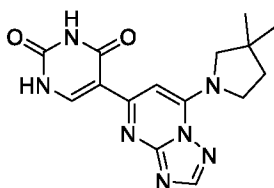
[1872] 5-[8-[(1S,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 67, но заменяя 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-6-(3,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС: 400,10 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56–11,54 (с, 2H), 8,04–8,02 (м, 1H), 7,56–7,53 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,42–7,29 (м, 2H), 7,18–7,09 (м, 1H), 2,89–2,84 (м, 1H), 2,71–2,67 (м, 1H), 2,13–2,08 (м, 1H), 1,78–1,73 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -139,37 (м, 1F), -142,87 (м, 1F), -155,62 (д, J = 7,0 Гц, 1F).

Пример 91. 5-(7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



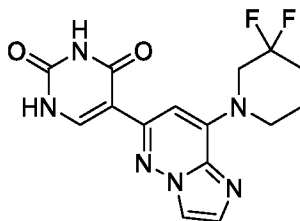
[1873] 5-(7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин. ЭР/МС m/z: 327,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,13 (с, 1H), 11,82 (с, 1H), 8,56 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,98 (м, 4H), 1,90–1,78 (м, 2H), 1,14 (с, 6H).

Пример 92. 5-(7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



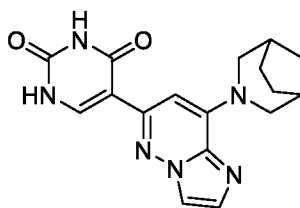
[1874] 5-(7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 328,13 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,66 (д, J = 6,4, 2,0 Гц, 1H), 11,53 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,53–8,39 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 3,87–3,55 (м, 4H), 1,82 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,13 (с, 6H).

Пример 93. 5-(8-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



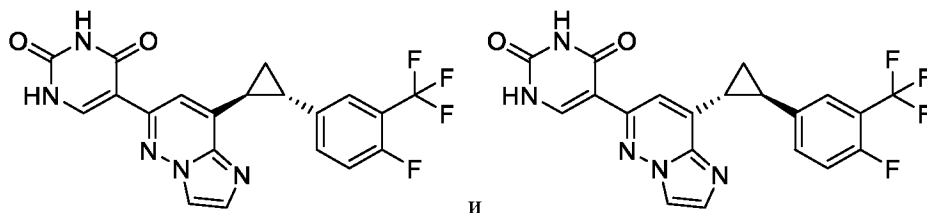
[1875] 5-(8-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС *m/z*: 349,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,50–11,37 (м, 2H), 8,07 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,68 (т, *J* = 12,0 Гц, 2H), 3,80 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 2,14 (тт, *J* = 14,4, 6,6 Гц, 2H), 1,91–1,79 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -75,42 (с, 3F), -100,53 (п, *J* = 13,2 Гц, 2F).

Пример 94. 5-(8-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



[1876] 5-(8-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на бицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС *m/z*: 339,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,44–11,34 (м, 2H), 8,04 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (т, *J* = 1,4 Гц, 1H), 6,84 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 4,57 (д, *J* = 11,7 Гц, 2H), 3,07 (дд, *J* = 12,0, 1,5 Гц, 2H), 2,37 (д, *J* = 5,0 Гц, 2H), 1,73–1,53 (м, 6H).

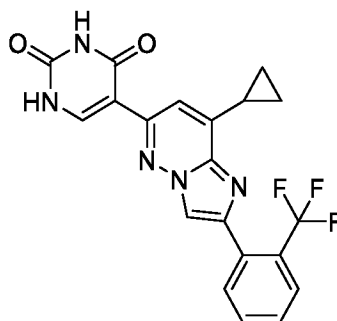
Пример 95. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



и

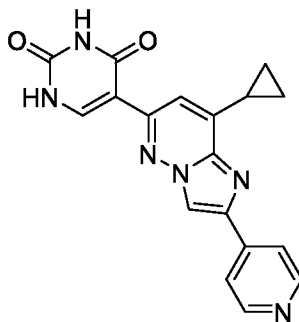
- 5 [1877] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси солей TFA способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с
- 10 помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 432,07 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,60–11,51 (м, 2H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 10,7, 8,5 Гц, 1H), 2,93 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,78 (ддд, J = 9,0, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 2,08 (к, J = 5,0, 4,4 Гц, 1H), 1,86 (ддд, J = 8,8, 6,4, 5,1 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -60,42 (д, J = 12,5 Гц, 3F), -75,14, -120,29 (дтк, J = 17,1, 11,6, 6,0, 5,4 Гц, 1F).

- 15 **Пример 96. 5-(8-циклопропил-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



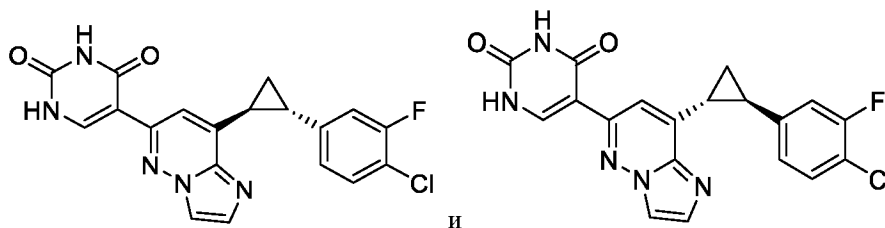
- [1878] 5-(8-циклопропил-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде соли TFA получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с
- 20 помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 414,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,50 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,78 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,64 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 2,44 (тд, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 1,39 (дт, J = 6,1, 3,2 Гц, 2H), 1,21 (дт, J = 8,4, 3,3 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -57,14 (с, 3F).
- 25

Пример 97. 5-(8-циклопропил-2-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



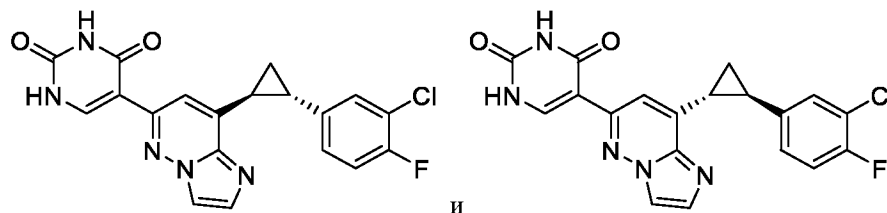
[1879] 5-(8-циклопропил-2-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде соли HCl способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Выделение проводили посредством фильтрации. ЭР/МС m/z: 347,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,59 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,54 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 9,31 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,90 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 8,48 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 8,04 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 2,56 (ддд, J = 8,4, 6,3, 4,1 Гц, 1H), 1,38–1,21 (м, 4H).

Пример 98. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1880] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси солей TFA способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 8-((1S,2S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 398,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,59–11,51 (м, 2H), 8,34 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 10,9, 2,1 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 2,84 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,76 (ддд, J = 8,8, 6,0, 4,3 Гц, 1H), 2,09 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,81 (ддд, J = 8,7, 6,3, 5,0 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,15 (с, 3F), -117,14 (дд, J = 10,8, 8,0 Гц, 1F).

Пример 99. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-хлор-4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(3-хлор-4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

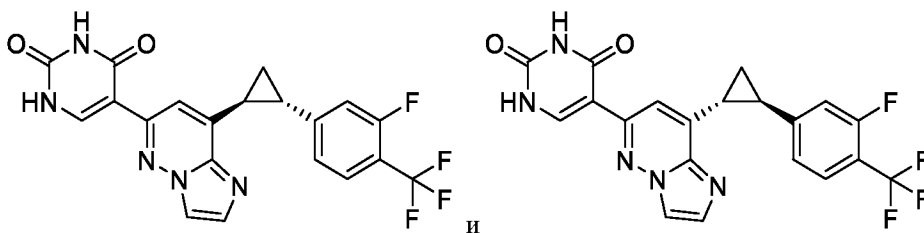


и

- 5 [1881] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-хлор-4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси солей TFA способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 8-((1S,2S)-2-(3-хлор-4-фторфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 398,08 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,60 (дд, J = 6,3, 1,9 Гц, 1H), 11,56 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,50 (дд, J = 7,1, 2,2 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J = 8,6, 4,8, 2,2 Гц, 1H), 2,78 (ддд, J = 19,0, 8,8, 6,1, 4,4 Гц, 2H), 2,02 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 1,82 (ддд, J = 8,7, 6,4, 5,0 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,19 (с, 3F), -120,53 (ддд, J = 9,0, 7,0, 4,7 Гц, 1F).

15

Пример 100. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

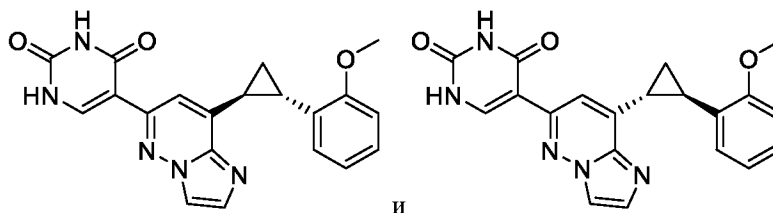


и

- 20 [1882] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси солей TFA способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 432,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,01 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,69 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,44 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 2,97 (дт, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 2,84 (дт, J = 9,7, 5,6 Гц, 1H), 2,21 (дт, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 1,86 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -60,12 (д, J = 12,0 Гц, 3F), -74,93, -116,77 (пд, J = 12,0, 7,6 Гц, 1F).

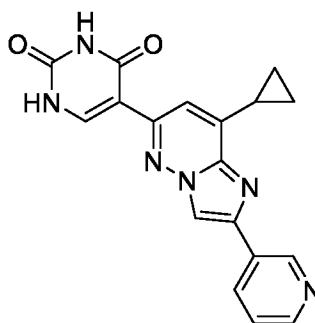
30

Пример 101. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-метоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(2-метоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



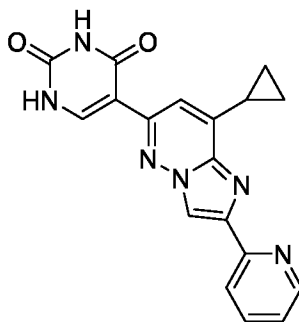
- 5 [1883] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-метоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси солей TFA способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-метоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с
- 10 модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 376,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,61–11,47 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,22 (ддд, J = 8,5, 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,01–6,88 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,91 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H), 2,65 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,96 (дт, J = 9,8, 5,1 Гц, 1H), 1,74 (ддд, J = 8,6, 6,6, 4,7 Гц, 1H).

15 **Пример 102. 5-(8-циклопропил-2-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



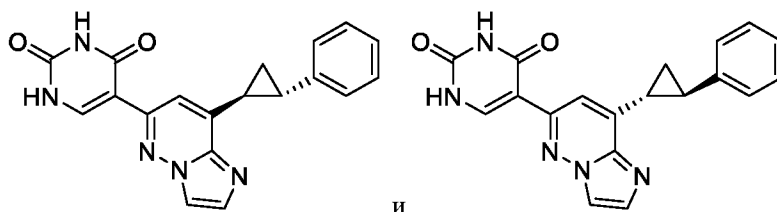
- [1884] 5-(8-циклопропил-2-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде соли TFA способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 347,11 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,49 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 9,27 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,59 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 2,60–2,53 (м, 1H), 1,35–1,20 (м, 4H).

Пример 103. 5-(8-циклопропил-2-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион



[1885] 5-(8-циклопропил-2-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион получали в виде соли TFA способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 347,14 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,63–11,38 (м, 2H), 8,66 (с, 1H), 8,64 (ддд, J = 4,9, 1,6, 0,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,95 (тд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (ддд, J = 7,5, 5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 2,57–2,54 (м, 1H), 1,35–1,20 (м, 4H).

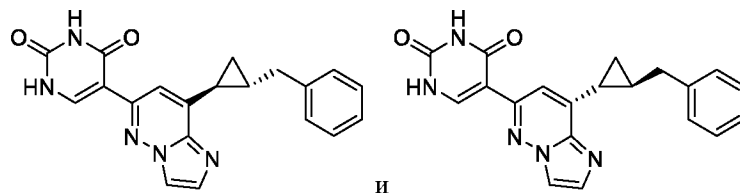
Пример 104. 5-(8-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион



[1886] 5-(8-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 346,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,38 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,38–7,22 (м, 5H), 2,74 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,93 (тт, J = 7,5, 3,7 Гц, 2H).

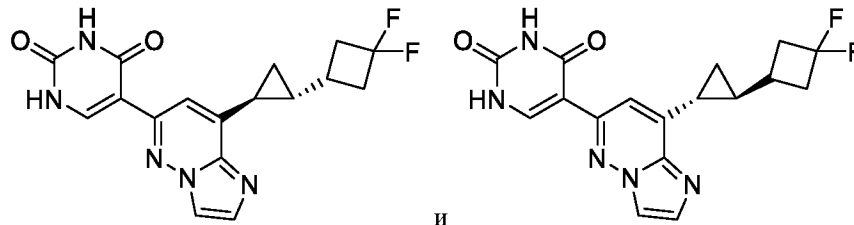
[1887] 5-(8-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион хирально разделяли с помощью колонки SFC AD-H (35% MeOH).

Пример 105. 5-(8-((1S,2R)-2-бензилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2S)-2-бензилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



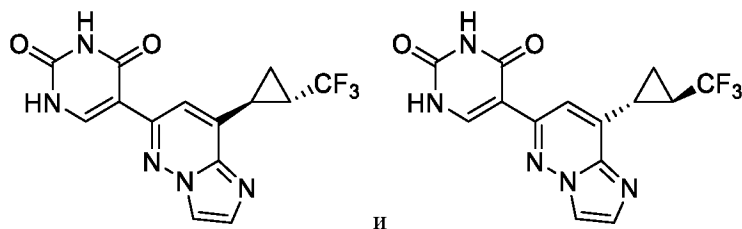
- 5 [1888] 5-(8-((1S,2R)-2-бензилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2R)-2-бензилциклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 360,20
- 10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,34 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,34–7,14 (м, 5H), 3,02–2,78 (м, 2H), 2,42–2,32 (м, 1H), 1,93–1,85 (м, 1H), 1,50–1,38 (м, 2H).

Пример 106. 5-(8-((1S,2R)-2-(3,3-дифторциклобутил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2S)-2-(3,3-дифторциклобутил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



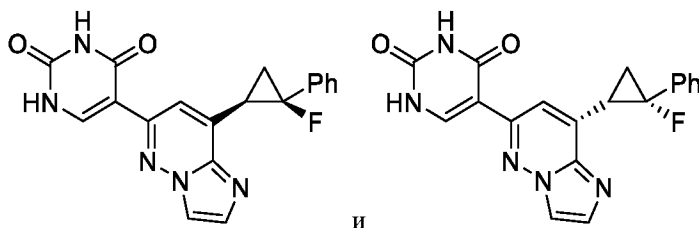
- [1889] 5-(8-((1S,2R)-2-(3,3-дифторциклобутил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2R)-2-(3,3-дифторциклобутил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z 360,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 2,85–2,66 (м, 2H), 2,51–2,35 (м, 2H), 2,36–2,28 (м, 1H), 2,26–2,11 (м, 1H), 1,86–1,75 (м, 1H), 1,48–1,33 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,71 (с, 3F), -84,96–85,76 (м, 1F), -98,02–98,82 (м, 1F).

Пример 107. 5-(8-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



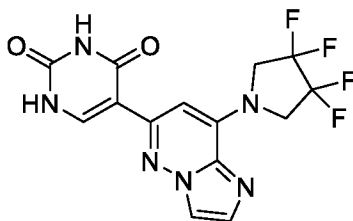
[1890] 5-(8-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (5-100% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z 338,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,22 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 2,96–2,85 (м, 1H), 2,72–2,62 (м, 1H), 1,72–1,57 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -69,25 (д, J = 6,6 Гц, 3F), -77,49 (с, 3F).

Пример 108. 5-(8-((1R,2R)-2-фтор-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1S,2S)-2-фтор-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



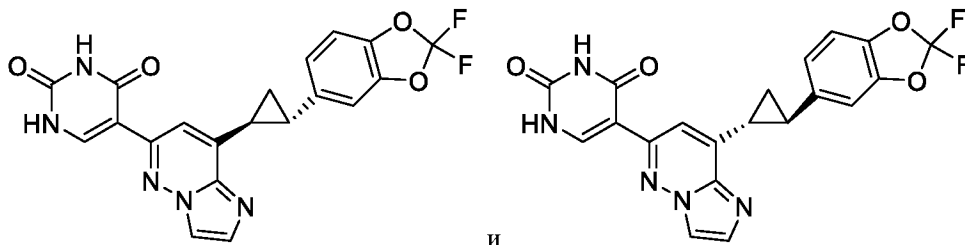
[1891] 5-(8-((1R,2R)-2-фтор-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1R,2R)-2-фтор-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 364,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,35 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,00 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,50–7,35 (м, 5H), 3,10–2,99 (м, 1H), 2,36 (дт, J = 20,8, 8,0 Гц, 1H), 2,29–2,19 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,80 (с, 3F), -188,55 (м, 1F).

Пример 109. 5-(8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



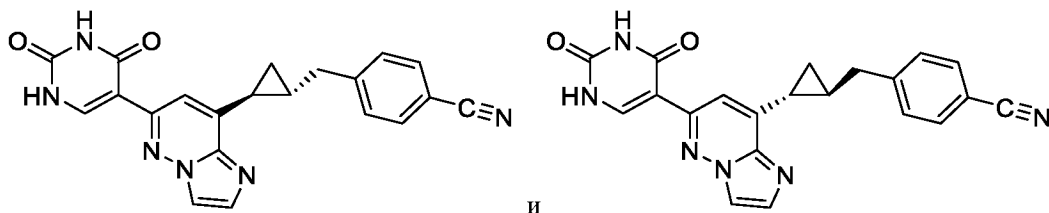
[1892] 5-(8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС *m/z*: 371,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,44 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (тд, *J* = 3,1, 1,1 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,65 (т, *J* = 13,1 Гц, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -74,15 (с, 3F), -122,65 (тд, *J* = 13,9, 12,3, 5,2 Гц, 4F).

Пример 110. 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион и 5-(8-((1*R*,2*R*)-2-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



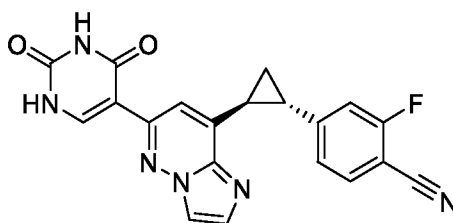
[1893] 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-((1*S*,2*S*)-2-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС *m/z*: 426,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,39 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,21–7,09 (м, 3H), 2,84–2,67 (м, 2H), 1,93 (ддд, *J* = 8,1, 6,6, 1,4 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -52,99 (д, *J* = 4,1 Гц, 2F), -77,78 (с, 3F)

Пример 111. 4-(((1R,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)метил)бензонитрил и 4-(((1S,2R)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)метил)бензонитрил



- 5 [1894] 4-(((1R,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)метил)бензонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-(((1R,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)метил)бензонитрил (рацемическую смесь). Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ
- 10 (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 385,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 8,15 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,72–7,61 (м, 2H), 7,57–7,42 (м, 2H), 3,08–2,88 (м, 3H), 1,86–1,75 (м, 1H), 1,54–1,37 (м, 2H).

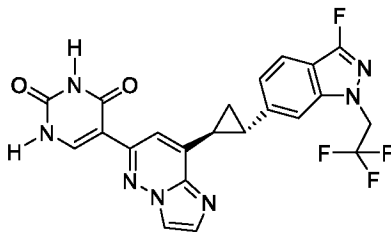
Пример 115. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил (рацемическая смесь)



- 15 [1895] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил)-2-фтор-бензонитрил. Очистку
- 20 проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 389,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,54 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,88–7,79 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 11,1, 1,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 2,96 (дд, J = 8,8, 5,1 Гц, 1H), 2,86 (ддд, J = 8,9, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,24 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 1,89 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,04, -109,50 (дд, J = 11,0, 7,2 Гц).

25

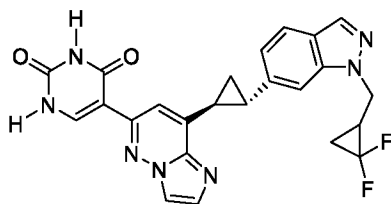
Пример 117. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1896] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

5 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 486,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,85–7,80 (м, 1H), 7,78–7,67 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,24–7,17 (м, 1H), 5,31 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 3,03 (дт, J = 9,6, 5,7 Гц, 1H), 2,83 (дт, J = 9,6, 5,3 Гц, 1H), 2,18 (дт, J = 10,0, 5,3 Гц, 1H), 1,91 (к, J = 6,3 Гц, 1H).

Пример 118. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

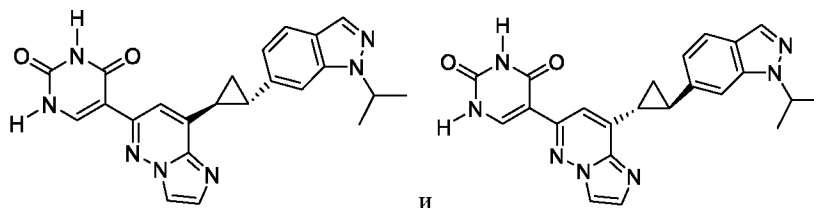


[1897] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1H-индазол-6-

15 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(1S,2S)-2-[1-[(2,2-дифторциклопропил)метил]индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 476,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 8,38 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,06 (к, J = 3,5, 2,7 Гц, 2H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 3,5 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,62–4,45 (м, 2H), 3,02–2,92 (м, 1H), 2,88–2,79 (м, 1H), 2,29 (ддк, J = 14,8, 12,0, 7,3 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 11,0, 5,6 Гц, 1H), 1,99–1,91 (м, 1H), 1,66 (дк, J = 11,4, 5,3 Гц, 1H), 1,55–1,42 (м, 1H).

25

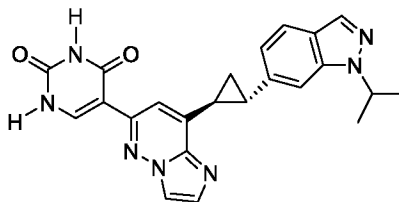
Пример 119. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-изопропил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(1-изопропил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



и

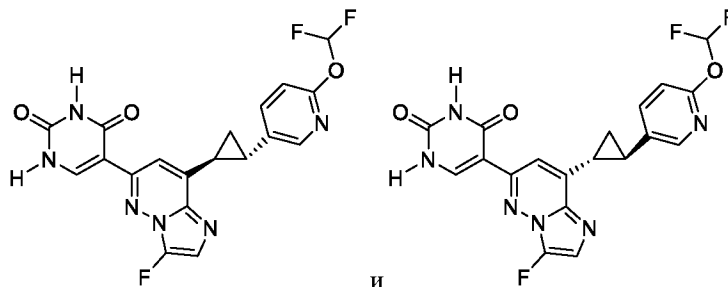
- 5 [1898] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-изопропил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(1-изопропил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(1-изопропилиндазол-6-ил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 428,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58–11,52 (м, 2H), 8,36–8,31 (м, 1H), 8,07–7,98 (м, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,62–7,56 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 5,00 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 2,97 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,2 Гц, 1H), 2,87–2,77 (м, 1H), 2,16–2,06 (м, 1H), 1,93 (дт, J = 8,8, 5,6 Гц, 1H), 1,47 (дд, J = 9,3, 6,6 Гц, 6H).
- 10

- 15 **Пример 120. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-изопропил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



- [1899] 5-[8-[(1S,2S)-2-(1-изопропилиндазол-6-ил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион хирально отделяли от соединения из примера 119 с помощью колонки SFC AD-H (35% EtOH). ЭР/МС m/z: 428,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54 (с, 2H), 8,33 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,07–7,98 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 7,02 (дд, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 5,00 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 3,03–2,93 (м, 1H), 2,86–2,77 (м, 1H), 2,11 (дк, J = 9,5, 4,8 Гц, 1H), 1,93 (дт, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 1,47 (дд, J = 9,3, 6,6 Гц, 6H).
- 20

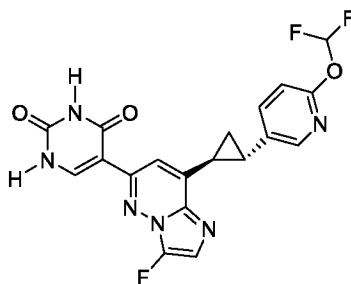
Пример 121. 5-(8-((1S,2S)-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



- 5 [1900] 5-(8-((1S,2S)-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(1S,2S)-2-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин
- 10 (рацемический). ЭР/МС m/z: 431,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 8,24 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,86–7,50 (м, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,52–7,50 (м, 1H), 7,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 2,92–2,87 (м, 1H), 2,79–2,66 (м, 1H), 2,14 (дт, J = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 1,79 (ддд, J = 8,8, 6,3, 4,8 Гц, 1H).

15

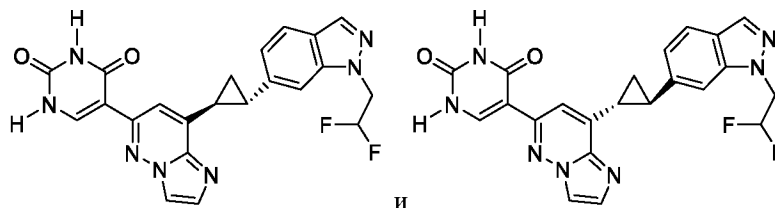
Пример 122. 5-(8-((1S,2S)-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



- [1901] 5-[8-[(1S,2S)-2-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион хирально отделяли от соединения из примера 121 с помощью колонки SFC OJ-H (25% EtOH). ЭР/МС m/z: 431,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 8,24 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,86–7,49 (м, 1H), 7,80 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 2,91 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,71 (ддд, J = 8,9, 5,9, 4,5 Гц, 1H), 2,14 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,84–1,74 (м, 1H).

25

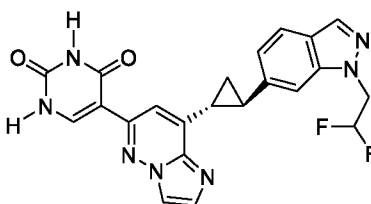
Пример 123. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



и

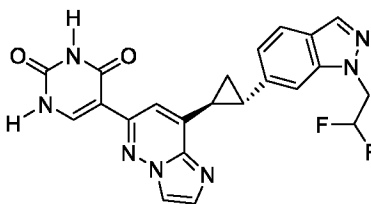
- 5 [1902] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z : 450,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,55 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,14–7,99 (м, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,77–7,54 (м, 3H), 7,09 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,43 (т, $J = 54,9$ Гц, 1H), 4,91 (т, $J = 14,9$ Гц, 2H), 3,00 (с, 1H), 2,82 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 2,13 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 1,93 (с, 1H).
- 10

Пример 124. 5-(8-((1R,2R)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



- 15 [1903] 5-[8-[(1R,2R)-2-[1-(2,2-дифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион хирально отделяли от соединения из примера 123 с помощью колонки SFC AD-H (35% EtOH). ЭР/МС m/z : 450,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,53 (д, $J = 4,7$ Гц, 2H), 8,31 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 8,06–7,99 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,75–7,64 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,08 (дд, $J = 8,4, 1,3$ Гц, 1H), 6,57–6,29 (т, $J = 3,9$ Гц, 1H), 4,91 (тд, $J = 15,0, 3,8$ Гц, 2H), 3,05–2,96 (м, 1H), 2,81 (дт, $J = 8,9, 5,4$ Гц, 1H), 2,19–2,06 (м, 1H), 1,91 (дт, $J = 8,5, 5,3$ Гц, 1H)
- 20

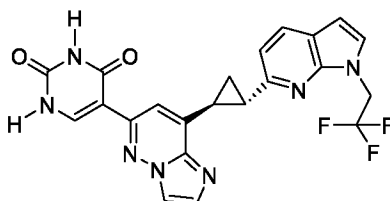
Пример 125. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



25

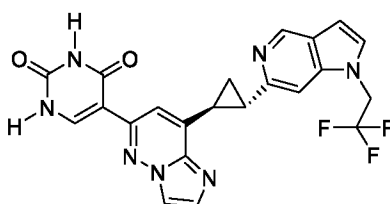
[1904] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион хирально отделяли от соединения из примера 123 с помощью колонки SFC AD-H (35% EtOH). ЭР/МС m/z: 450,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,85–7,65 (м, 3H), 7,55 (с, 1H), 7,08 (дд, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 6,43 (тт, J = 54,9, 3,7 Гц, 1H), 4,91 (тд, J = 15,1, 3,8 Гц, 2H), 3,05–2,93 (м, 1H), 2,86–2,77 (м, 1H), 2,20–2,10 (м, 1H), 1,96–1,83 (м, 1H).

Пример 126. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



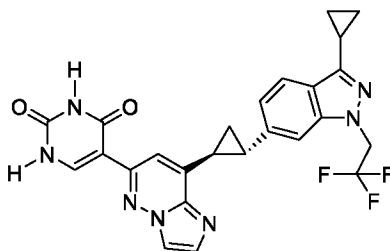
[1905] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 468,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (с, 2H), 8,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07–8,00 (м, 1H), 7,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,53 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,18 (г, J = 8,3 Гц, 2H), 3,04 (ддд, J = 28,6, 9,7, 6,0, 4,1 Гц, 2H), 2,13–1,98 (м, 2H).

Пример 127. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1906] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 468,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,59–11,51 (м, 2H), 9,21 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,10 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 5,46 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 3,53 (дд, J = 9,2, 5,0 Гц, 1H), 3,05–2,95 (м, 1H), 2,43 (дд, J = 9,4, 5,6 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 9,5, 5,5 Гц, 1H).

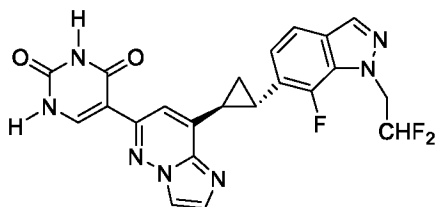
Пример 128. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1907] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(1S,2S)-2-[3-циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 508,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54 (с, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,06–7,99 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,07 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 5,27 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 2,99 (дт, J = 9,2, 5,5 Гц, 1H), 2,79 (дт, J = 9,6, 5,4 Гц, 1H), 2,34–2,23 (м, 1H), 2,18–2,06 (м, 1H), 1,90 (дд, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,07–0,91 (м, 4H).

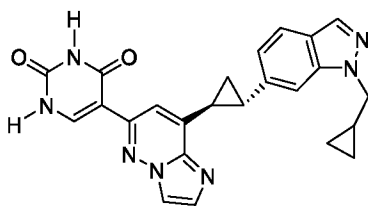
Пример 129. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-7-фтор-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1908] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-7-фтор-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

20 б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-7-фтор-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 468,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,57 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 8,38 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,69–7,56 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 8,5, 6,0 Гц, 1H), 6,44 (тт, J = 54,7, 3,6 Гц, 1H), 4,91 (тд, J = 15,0, 3,6 Гц, 2H), 3,16 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 2,85 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 2,15 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,98–1,85 (м, 1H).

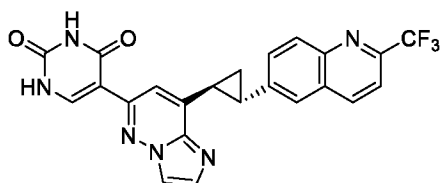
Пример 130. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1909] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(1S,2S)-2-[1-(циклопропилметил)индазол-6-ил]циклопропил]-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 440,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,57 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,08–7,97 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,02 (дд, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 2,97 (ддд, J = 9,4, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,87–2,77 (м, 1H), 2,10 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,99–1,89 (м, 1H), 1,28 (тк, J = 7,4, 4,8 Гц, 1H), 0,54–0,42 (м, 2H), 0,46–0,34 (м, 2H).

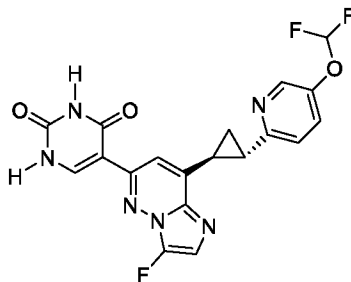
Пример 131. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1910] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 465,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,57 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 8,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,09–8,02 (м, 2H), 7,97 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,92–7,81 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 3,09 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,94 (ддд, J = 8,9, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 2,22 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 1,99 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H).

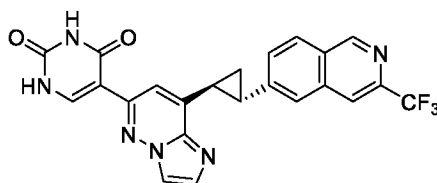
Пример 132. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1911] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-

5 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(1S,2S)-2-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 431,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,65–11,46 (м, 2H), 8,44 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,65–7,49 (м, 4H), 7,28 (т, J = 73,6 Гц, 1H), 3,06 (ддд, J = 8,7, 5,9, 4,2 Гц, 1H), 2,93 (ддд, J = 8,9, 6,0, 4,1 Гц, 1H), 2,08 (ддд, J = 8,4, 6,0, 4,0 Гц, 1H), 1,91–1,84 (м, 1H).

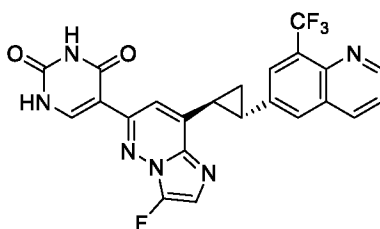
Пример 133. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1912] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3-(трифторметил)изохинолин.

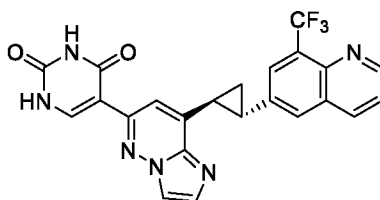
ЭР/МС m/z: 465,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63 (дд, J = 23,1, 4,1 Гц, 2H), 9,45 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,14–8,04 (м, 3H), 7,84–7,75 (м, 2H), 3,05 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,24–2,14 (м, 1H), 2,03 (тд, J = 7,7, 5,1 Гц, 1H).

Пример 134. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(8-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



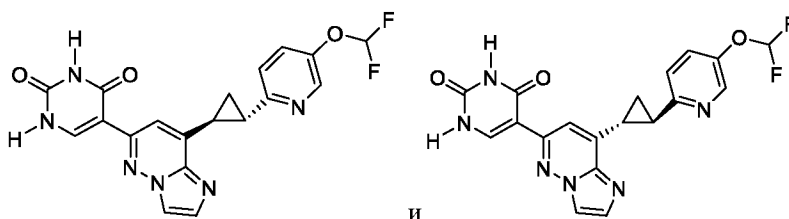
[1913] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(8-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 483,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,60–11,53 (м, 2H), 9,00 (дд, J = 4,4, 1,5 Гц, 1H), 8,44 (дд, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 3,25–3,15 (м, 1H), 2,91 (дт, J = 10,0, 5,4 Гц, 1H), 2,24 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 1,99 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H).

10 **Пример 135. 5-(8-((1S,2S)-2-(8-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



[1914] 5-(8-((1S,2S)-2-(8-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 465,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 9,04–8,98 (м, 1H), 8,45 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13–8,02 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,73–7,65 (м, 2H), 3,15 (дт, J = 10,0, 5,7 Гц, 1H), 2,93 (дт, J = 10,0, 5,2 Гц, 1H), 2,20 (дт, J = 10,4, 5,6 Гц, 1H), 2,03 (дт, J = 11,1, 5,7 Гц, 1H).

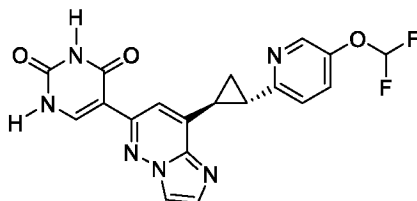
20 **Пример 136. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



25 [1915] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(1S,2S)-2-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]циклопропил]-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 413,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,85–11,61 (м, 2H), 8,59 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 1,9 Гц,

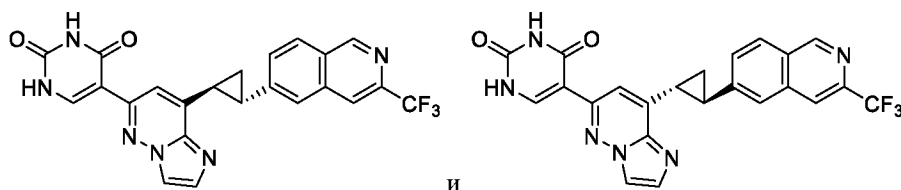
1H), 8,12 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,69–7,54 (м, 2H), 7,30 (т, J = 73,5 Гц, 1H), 3,12–2,92 (м, 2H), 1,94 (м, 2H).

Пример 137. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



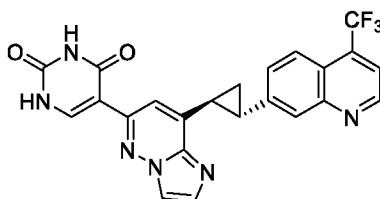
[1916] 5-[8-[(1S,2S)-2-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион хирально отделяли от соединения из примера 136 с помощью колонки SFC AD-H (35% MeOH-DEA). ЭР/МС m/z: 413,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63–11,54 (м, 2H), 8,42 (дд, J = 17,0, 2,1 Гц, 2H), 8,06 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,70–7,50 (м, 3H), 7,28 (т, J = 73,6 Гц, 1H), 3,05–2,92 (м, 2H), 2,02–1,89 (м, 2H).

Пример 138. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(3-(трифторметил)изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1917] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(3-(трифторметил)изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3-(трифторметил)изохинолин. ЭР/МС m/z: 465,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62 (дд, J = 20,3, 4,1 Гц, 2H), 9,45 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,13–8,02 (м, 3H), 7,84–7,72 (м, 2H), 3,05 (ддд, J = 9,0, 6,6, 2,4 Гц, 2H), 2,24–2,14 (м, 1H), 2,03 (тд, J = 8,3, 7,8, 5,1 Гц, 1H).

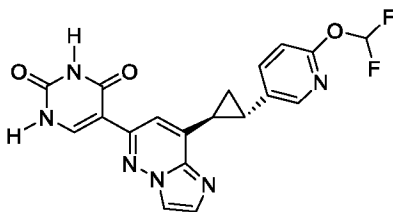
Пример 139. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1918] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

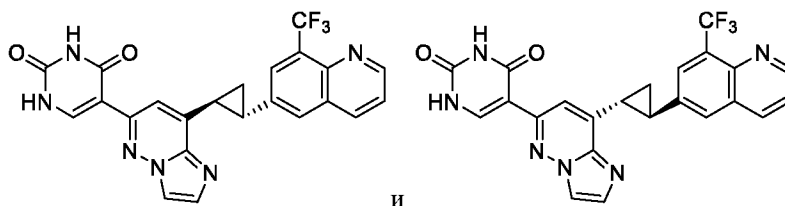
5 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-4-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z : 465,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,65–11,56 (м, 2H), 9,06 (дд, $J = 4,3, 1,5$ Гц, 1H), 8,51–8,40 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,08 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 8,05–7,97 (м, 2H), 7,76–7,67 (м, 2H), 3,15 (ддд, $J = 9,0, 6,3, 4,4$ Гц, 1H), 3,05–2,95 (м, 1H), 2,20 (дт, $J = 9,0, 5,5$ Гц, 1H), 2,10 (дт, $J = 8,6, 5,6$ Гц, 1H).

Пример 140. 5-(8-((1S,2S)-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1919] 5-(8-((1S,2S)-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(1S,2S)-2-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z : 413,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,62 (м, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,25 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,08–8,07 (м, 2H), 7,87–7,51 (м, 1H), 7,81 (дд, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,08 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 2,83 (дт, $J = 8,6, 5,5$ Гц, 2H), 2,04 (дт, $J = 8,9, 5,4$ Гц, 1H), 1,92–1,82 (м, 1H).

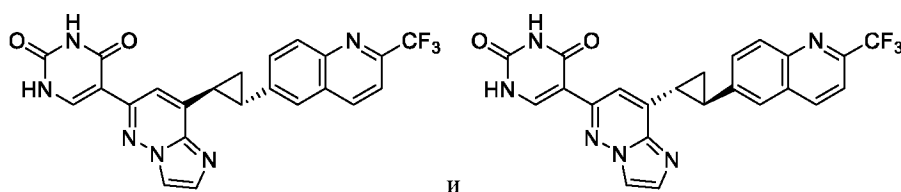
Пример 141. 5-(8-((1S,2S)-2-(8-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(8-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



и

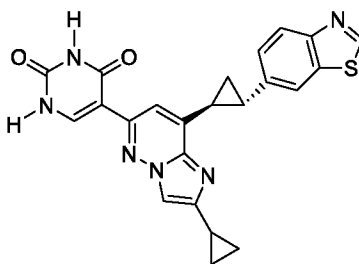
[1920] 5-(8-((1S,2S)-2-(8-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(8-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 465,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 9,01 (дд, J = 4,2, 1,8 Гц, 1H), 8,45 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,14–8,03 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,73–7,65 (м, 2H), 3,14 (ддд, J = 8,9, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,93 (ддд, J = 8,8, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 2,19 (дт, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 2,04 (дт, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H).

Пример 142. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(2-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1921] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(2-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-2-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z: 465,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56 (с, 2H), 8,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,08–8,02 (м, 2H), 7,97 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,91–7,81 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 3,09 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,94 (ддд, J = 8,8, 5,9, 4,3 Гц, 1H), 2,22 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,99 (дт, J = 8,6, 5,3 Гц, 1H).

Пример 143. 5-(8-((1S,2S)-2-(бензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)-2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

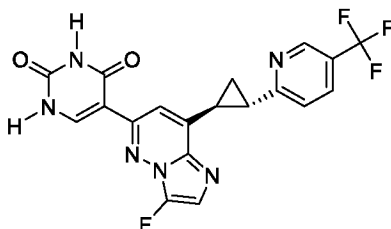


[1922] 5-(8-((1S,2S)-2-(бензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)-2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-

[(1S,2S)-2-[2-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-1,3-бензотиазол (рацемический). ЭР/МС m/z: 443,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,24 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,10–8,01 (м, 3H), 7,51 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 2,96–2,86 (м, 1H), 2,82 (дт, J = 9,9, 5,1 Гц, 1H), 2,23–2,11 (м, 1H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,26–1,16 (м, 2H), 1,02 (дт, J = 6,6, 4,4 Гц, 2H).

5

Пример 144. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

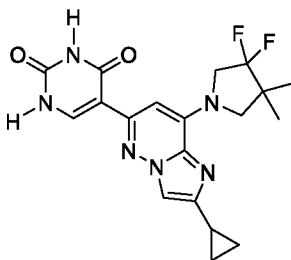


[1923] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 433,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 8,90 (дд, J = 2,3, 1,2 Гц, 1H), 8,14–7,98 (м, 2H), 7,70 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58–7,43 (м, 2H), 3,18 (ддд, J = 8,7, 5,8, 4,1 Гц, 1H), 3,03 (ддд, J = 8,9, 6,2, 4,1 Гц, 1H), 2,19 (ддд, J = 8,6, 6,2, 4,0 Гц, 1H), 1,93 (ддд, J = 9,3, 5,8, 3,9 Гц, 1H).

10

15

Пример 145. 5-(2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



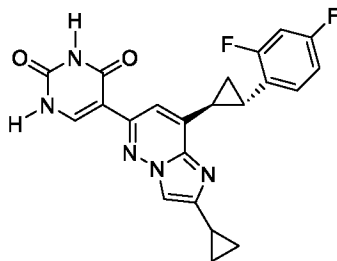
[1924] 5-(2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметил-пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 403,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,41–11,30 (м, 2H), 7,89 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,00 (тт, J = 8,3, 5,0 Гц, 1H), 1,21 (с, 6H), 0,96–0,85 (м, 2H), 0,88–0,77 (м, 2H).

20

25

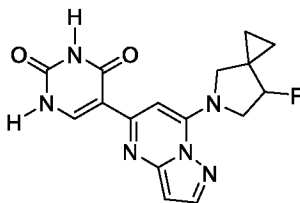
[1925]

Пример 146. 5-(2-циклопропил-8-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



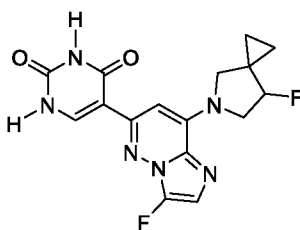
[1926] 5-(2-циклопропил-8-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-циклопропил-8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 422,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,67–11,61 (м, 1H), 11,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,39 (тд, J = 8,8, 6,4 Гц, 1H), 7,25 (ддд, J = 10,7, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,16–7,06 (м, 1H), 2,83–2,75 (м, 2H), 2,21–2,06 (м, 1H), 1,88 (дт, J = 15,4, 6,2 Гц, 2H), 1,09 (дк, J = 6,2, 3,8 Гц, 2H), 0,96 (дк, J = 7,1, 4,5, 4,1 Гц, 2H).

Пример 147. 5-(7-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



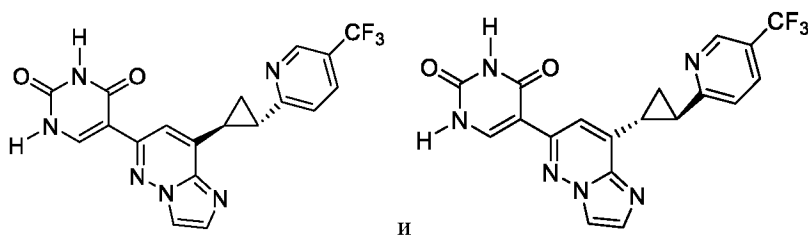
[1927] 5-(7-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин. ЭР/МС m/z: 343,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,68 (д, J = 63,9 Гц, 2H), 8,43 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,59–4,21 (м, 2H), 3,93–3,70 (м, 3H), 1,20–0,81 (м, 4H).

Пример 148. 5-(3-фтор-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



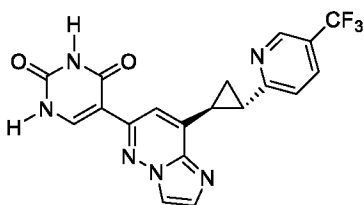
[1928] 5-(3-фтор-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 361,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,54–11,29 (м, 2H), 7,97 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 3,88–3,86 (м, 5H), 1,16–0,66 (м, 4H).

Пример 149. 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион и 5-(8-((1*R*,2*R*)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



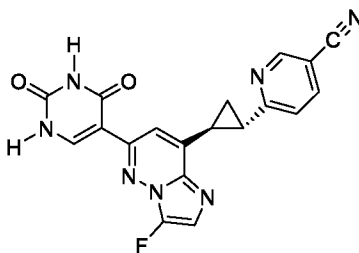
[1929] 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион и 5-(8-((1*R*,2*R*)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1*S*,2*S*)-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин (рацемический). ЭР/МС *m/z*: 415,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,56 (д, *J* = 4,8 Гц, 2H), 8,91 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,71 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 3,15 (дт, *J* = 9,3, 5,0 Гц, 1H), 3,05 (дт, *J* = 9,7, 5,2 Гц, 1H), 2,15 (дт, *J* = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 1,96 (дт, *J* = 9,4, 4,8 Гц, 1H).

Пример 150. 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



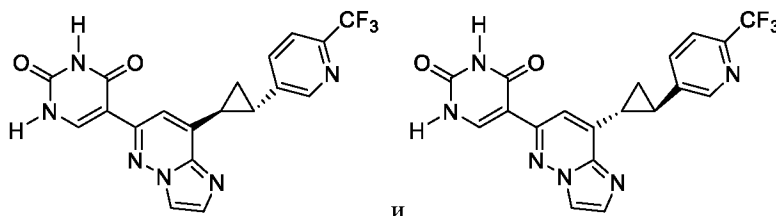
[1930] 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион хирально отделяли от соединения из примера 149 с помощью колонки SFC AD-H (20% EtOH). ЭР/МС *m/z*: 415,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,53 (д, *J* = 4,7 Гц, 2H), 8,97–8,84 (м, 1H), 8,31 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,11 (дд, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 8,02 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,71 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 3,20–3,02 (м, 2H), 2,18 (ддд, *J* = 9,0, 6,1, 3,9 Гц, 1H), 1,95 (ддд, *J* = 9,2, 5,7, 4,0 Гц, 1H).

Пример 151. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)никотинитрил



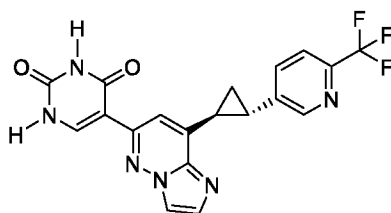
- 5 [1931] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)никотинитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]пиридин-3-карбонитрил (рацемический). ЭР/МС m/z: 390,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,57–11,51 (м, 2H), 8,96 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 8,3, 0,9 Гц, 1H), 7,59–7,50 (м, 2H), 3,16 (ддд, J = 8,6, 5,7, 4,1 Гц, 1H), 3,02 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,1 Гц, 1H), 2,23 (ддд, J = 8,6, 6,3, 4,0 Гц, 1H), 1,93 (ддд, J = 9,3, 5,7, 4,0 Гц, 1H).
- 10

Пример 152. 5-(8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



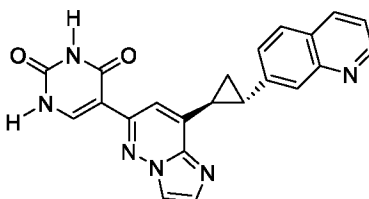
- 15 [1932] 5-(8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 415,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ) δ 11,59 - 11,56 (м, 2H), 8,74 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,98–7,88 (м, 2H), 7,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 2,99 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,89 (ддд, J = 8,8, 6,1, 4,5 Гц, 1H), 2,22 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,99–1,89 (м, 1H).
- 20
- 25

Пример 153. 5-(8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



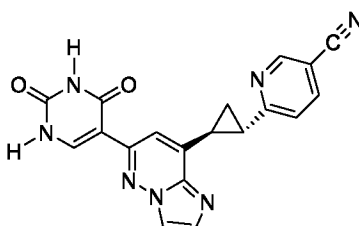
[1933] 5-(8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион хирально отделяли от соединения из примера 152 с помощью колонки SFC OD-H (20% IPA-NH₃). ЭР/МС m/z: 415,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 8,75 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,89–7,82 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 3,01 (ддд, J = 9,3, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,89 (ддд, J = 8,9, 6,1, 4,3 Гц, 1H), 2,24 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,93 (дт, J = 8,7, 5,3 Гц, 1H).

Пример 154. 5-(8-((1S,2S)-2-(хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



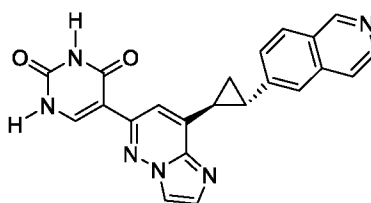
[1934] 5-(8-((1S,2S)-2-(хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]хинолин (рацемический). ЭР/МС m/z: 397,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,71 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 11,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,18 (дд, J = 5,1, 1,6 Гц, 1H), 8,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,18–8,07 (м, 3H), 7,91 (дд, J = 8,3, 5,1 Гц, 1H), 7,83–7,75 (м, 2H), 3,20–3,08 (м, 2H), 2,25–2,15 (м, 1H), 2,05 (дт, J = 8,5, 5,5 Гц, 1H).

Пример 155. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)никотинитрил



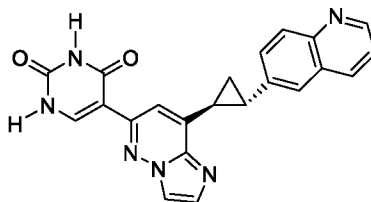
[1935] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)никотинитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]пиримидин-3-карбонитрил (рацемический). ЭР/МС m/z: 372,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,71–11,65 (м, 1H), 11,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,99 (дд, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 8,2, 0,9 Гц, 1H), 3,10 (ддт, J = 8,9, 6,4, 3,4 Гц, 2H), 2,05 (ддд, J = 31,9, 8,2, 6,4, 4,1 Гц, 2H).

10 **Пример 156. 5-(8-((1S,2S)-2-(изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



[1936] 5-(8-((1S,2S)-2-(изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]изохинолин (рацемический). ЭР/МС m/z: 397,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,84–11,76 (м, 1H), 11,63 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,21 (дд, J = 5,2, 1,5 Гц, 1H), 8,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,38–8,25 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,13 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,03 (дд, J = 16,3, 8,7, 3,5 Гц, 2H), 7,87 (с, 1H), 3,28 (дт, J = 9,8, 5,2 Гц, 1H), 3,11–3,01 (м, 1H), 2,12 (дт, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 2,04 (дт, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H).

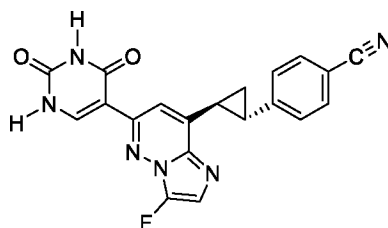
Пример 157. 5-(8-((1S,2S)-2-(хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1937] 5-(8-((1S,2S)-2-(хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]хинолин (рацемический). ЭР/МС m/z: 397,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,82 (дд, J = 6,4, 2,0 Гц, 1H), 11,63 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,86 (с, 1H), 8,66 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,58–8,48 (м, 2H), 8,37 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,20–

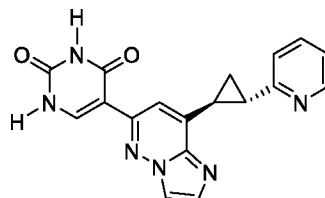
8,09 (м, 2H), 7,96 (дд, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 3,39 (дд, J = 8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,11 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,3 Гц, 1H), 2,21 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H).

Пример 158. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил



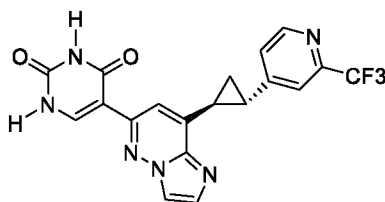
[1938] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 389,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 11,55 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,51–7,44 (м, 2H), 2,93 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,84 (ддд, J = 8,9, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 2,18 (дт, J = 8,7, 5,3 Гц, 1H), 1,90–1,80 (м, 1H).

Пример 159. 5-(8-((1S,2S)-2-(пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1939] 5-(8-((1S,2S)-2-(пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 347,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,76 (дд, J = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 11,62 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,67 (дд, J = 5,5, 1,6 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,21–8,08 (м, 3H), 7,86 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 3,27–3,17 (м, 1H), 3,13 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,3 Гц, 1H), 2,22–2,10 (м, 2H).

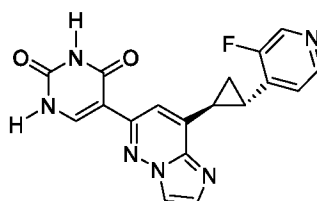
Пример 160. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1940] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[2-(трифторметил)-4-пиридил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 415,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,74–11,66 (м, 1H), 11,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,67 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,15–8,06 (м, 2H), 7,86–7,77 (м, 2H), 7,63 (дд, J = 5,2, 1,7 Гц, 1H), 3,20–3,05 (м, 1H), 2,96 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,15 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 2,03 (дт, J = 8,8, 5,6 Гц, 1H).

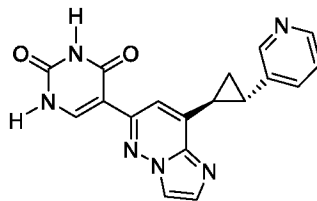
Пример 161. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фторпиридин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1941] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фторпиридин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(3-фтор-4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин

(рацемический). ЭР/МС m/z: 365,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,77 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,11 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,51 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 3,20 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 2,97–2,87 (м, 1H), 2,13 (дт, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 2,02 (дт, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H).

Пример 162. 5-(8-((1S,2S)-2-(пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

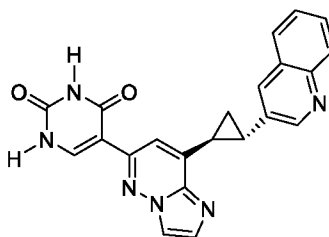


[1942] 5-(8-((1S,2S)-2-(пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-

2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 347,10 [M+H]. ¹H ЯМР

(400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 8,78 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,64 (дд, J = 5,3, 1,4 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 8,1, 5,3 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 3,05 (дт, J = 9,5, 5,7 Гц, 1H), 2,88 (ддд, J = 8,9, 6,1, 4,5 Гц, 1H), 2,25 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,91 (дт, J = 8,7, 5,3 Гц, 1H).

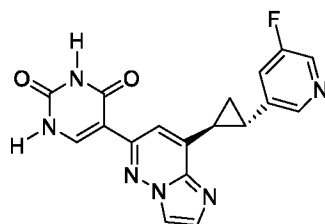
Пример 163. 5-(8-((1S,2S)-2-(хинолин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1943] 5-(8-((1S,2S)-2-(хинолин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-

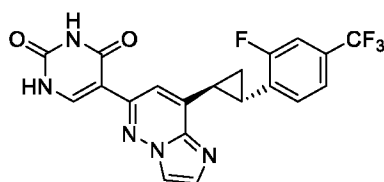
2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]хинолин (рацемический). ЭР/МС m/z: 397,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,64–11,55 (м, 2H), 9,06 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,11–7,97 (м, 3H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (дд, J = 8,5, 6,8 Гц, 1H), 7,76–7,68 (м, 2H), 3,13 (ддд, J = 9,4, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 3,01–2,91 (м, 1H), 2,24 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 2,06 (дт, J = 8,5, 5,5 Гц, 1H).

Пример 164. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



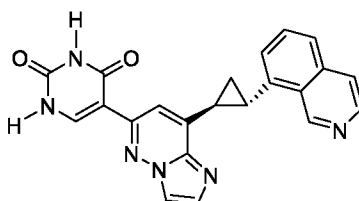
[1944] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(5-фтор-3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 365,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,81 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 11,64 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,62 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,14 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74 (дт, J = 10,4, 2,1 Гц, 1H), 3,16 (дт, J = 9,7, 5,4 Гц, 1H), 2,88–2,78 (м, 1H), 2,00 (дк, J = 11,7, 5,3 Гц, 2H).

Пример 165. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1945] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 432,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,72 (дд, J = 6,4, 2,0 Гц, 1H), 11,61 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,22–8,06 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,71–7,47 (м, 3H), 2,98 (ддт, J = 39,4, 10,2, 5,4 Гц, 2H), 2,13–1,90 (м, 2H).

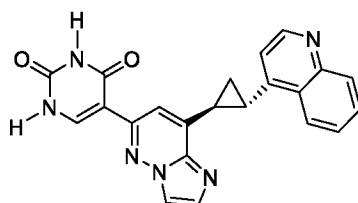
Пример 166. 5-(8-((1S,2S)-2-(изохинолин-8-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1946] 5-(8-((1S,2S)-2-(изохинолин-8-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]изохинолин (рацемический).

5 ЭР/МС m/z: 397,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,65–11,54 (м, 2H), 9,80 (с, 1H), 8,65 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,11–8,01 (м, 2H), 7,93–7,81 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 3,56 (дт, J = 8,7, 5,8 Гц, 1H), 2,90 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 2,19 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 2,01 (ддд, J = 8,8, 6,4, 4,8 Гц, 1H).

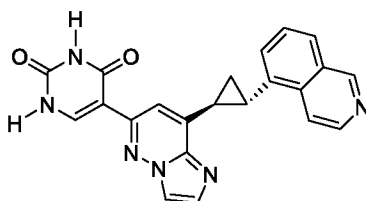
10 **Пример 167. 5-(8-((1S,2S)-2-(хинолин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



[1947] 5-(8-((1S,2S)-2-(хинолин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]хинолин (рацемический). ЭР/МС m/z: 397,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63–11,54 (м, 2H), 9,13 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,43–8,35 (м, 2H), 8,20 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,83–7,71 (м, 3H), 3,75–3,73 (м, 1H), 3,04 (дт, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 2,40–2,30 (м, 1H), 2,17 (дт, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H).

20

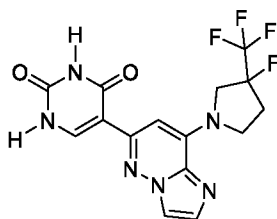
Пример 168. 5-(8-((1S,2S)-2-(изохинолин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[1948] 5-(8-((1S,2S)-2-(изохинолин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]изохинолин (рацемический). ЭР/МС m/z: 397,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,64–11,54 (м, 2H), 9,70 (с, 1H), 8,60 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,34–8,27 (м, 2H), 8,08 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,95–7,86 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 3,46 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,82 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 2,17 (дт, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 1,99 (ддд, J = 8,7, 6,4, 4,8 Гц, 1H).

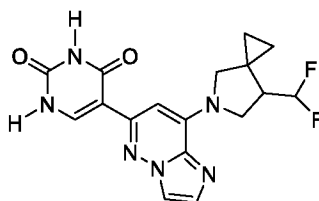
30

Пример 169. 5-(8-(3-фтор-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



- 5 [1949] 5-(8-(3-фтор-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[3-фтор-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 385,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,55 (дд, *J* = 6,2, 2,0 Гц, 1*H*), 11,45 (д, *J* = 2,0 Гц, 1*H*), 8,21 (д, *J* = 1,4 Гц, 1*H*), 8,00 (д, *J* = 6,2 Гц, 1*H*), 7,78 (д, *J* = 1,5 Гц, 1*H*), 6,85 (с, 1*H*), 4,64–4,39 (м, 2*H*), 4,12 (д, *J* = 9,9 Гц, 1*H*), 4,02–3,86 (м, 1*H*), 2,77–2,52 (м, 2*H*).
- 10

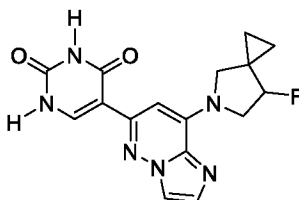
Пример 170. 5-(8-(7-(дифторметил)-5-азаспиро[2,4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



- 15 [1950] 5-(8-(7-(дифторметил)-5-азаспиро[2,4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-[7-(дифторметил)-5-азаспиро[2,4]гептан-5-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 375,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,56–11,37 (м, 2*H*), 8,20 (д, *J* = 1,5 Гц, 1*H*), 8,00 (д, *J* = 6,2 Гц, 1*H*), 7,82–7,74 (м, 1*H*), 6,78 (с, 1*H*), 6,24 (тд, *J* = 55,8, 4,2 Гц, 1*H*), 4,15 (с, 2*H*), 3,95–3,88 (м, 1*H*), 3,64 (с, 1*H*), 1,08 (дт, *J* = 9,9, 5,5 Гц, 1*H*), 0,90–0,68 (м, 4*H*).
- 20

Пример 171. 5-(8-(7-фтор-5-азаспиро[2,4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион

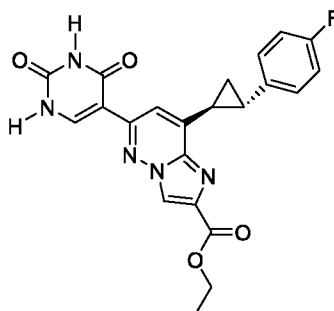
25



[1951] 5-(8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 343,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,44–11,30 (м, 2H), 8,07 (к, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,95 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,60 (дт, *J* = 2,4, 1,4 Гц, 1H), 6,61 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,83 (дд, *J* = 54,5, 3,3 Гц, 1H), 4,62–3,98 (м, 3H), 3,70 (с, 1H), 1,11–0,73 (м, 4H).

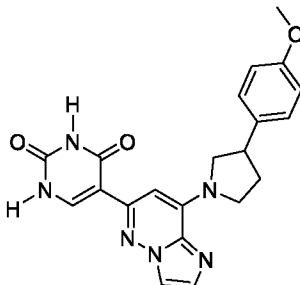
[1952]

Пример 172. Этил-6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-8-((1*S*,2*S*)-2-(4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат



[1953] Этил-6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-8-((1*S*,2*S*)-2-(4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на этил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(1*S*,2*S*)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат (рацемический). ЭР/МС *m/z*: 436,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,57–11,55 (м, 2H), 8,75 (с, 1H), 8,02 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,32 (ддд, *J* = 8,6, 5,4, 2,6 Гц, 2H), 7,20–7,09 (м, 2H), 4,34 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,74 (дддд, *J* = 19,7, 8,8, 6,1, 4,4 Гц, 2H), 2,01 (дт, *J* = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 1,84–1,74 (м, 1H), 1,33 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

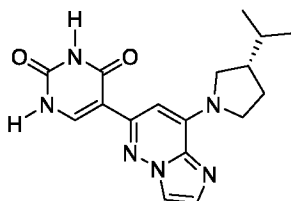
Пример 173. 5-(8-(3-(4-метоксифенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



[1954] 5-(8-(3-(4-метоксифенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[3-(4-метоксифенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 405,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,58 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 11,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H),

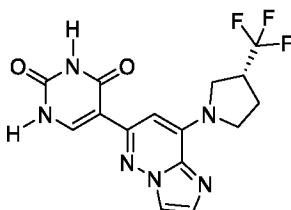
7,90 (с, 1H), 7,38–7,28 (м, 2H), 6,94 (дд, J = 9,4, 7,4 Гц, 3H), 4,33 (с, 2H), 3,75 (с, 5H), 3,60–3,47 (м, 1H), 2,47–2,35 (м, 1H), 2,17–2,05 (м, 1H).

Пример 174. (S)-5-(8-(3-изопропилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



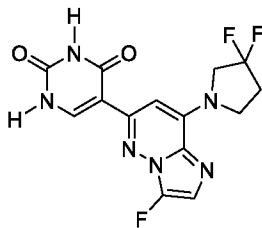
[1955] (S)-5-(8-(3-изопропилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3S)-3-изопропилпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 341,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,18–3,82 (м, 2H), 3,68 (с, 1H), 3,44 (с, 1H), 2,18 (дт, J = 12,3, 6,3 Гц, 1H), 2,01 (п, J = 8,9 Гц, 1H), 1,74–1,55 (м, 2H), 0,99 (т, J = 7,2 Гц, 6H).

Пример 175. (R)-5-(8-(3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



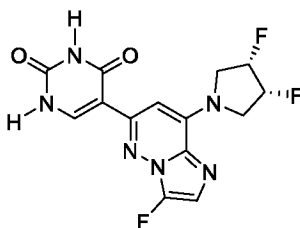
[1956] (R)-5-(8-(3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(3R)-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 367,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,57 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 11,45 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,01 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,19 (т, J = 10,0 Гц, 1H), 4,07–3,75 (м, 3H), 3,49 (г, J = 8,4 Гц, 1H), 2,37 (дтд, J = 12,7, 7,6, 5,0 Гц, 1H), 2,23–2,09 (м, 1H).

Пример 176. 5-(8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



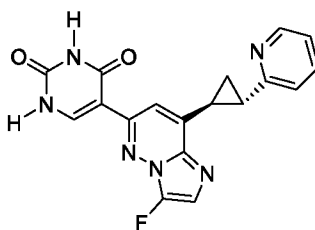
[1957] 5-(8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 353,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46–11,37 (м, 2H), 7,97 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,37 (д, J = 13,8 Гц, 2H), 3,97 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 2,60 (тт, J = 14,5, 7,4 Гц, 2H).

Пример 177. 5-(8-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



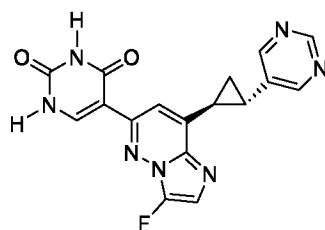
[1958] 5-(8-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 353,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46–11,37 (м, 2H), 7,97 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,60–5,50 (м, 1H), 5,47–5,37 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,00 (д, J = 29,5 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H).

Пример 178. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



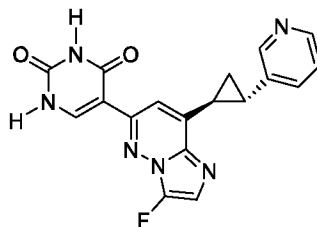
[1959] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(2-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 365,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,65 (дд, J = 6,2, 1,9 Гц, 1H), 11,56 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,69 (дд, J = 5,6, 1,5 Гц, 1H), 8,31 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,72 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 7,66–7,58 (м, 2H), 3,38 (дт, J = 9,5, 5,5 Гц, 1H), 3,13 (ддд, J = 9,2, 6,4, 4,3 Гц, 1H), 2,40 (дт, J = 8,6, 5,3 Гц, 1H), 2,18–2,08 (м, 1H).

10 **Пример 179. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



[1960] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(пиримидин-5-ил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 366,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,55 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,68–7,57 (м, 2H), 2,91 (ддт, J = 14,6, 10,6, 5,4 Гц, 2H), 2,20 (дт, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 1,92 (дт, J = 8,6, 5,4 Гц, 1H).

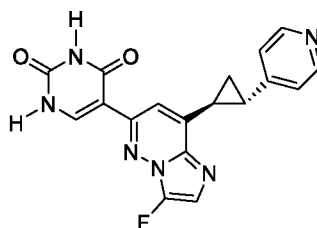
20 **Пример 180. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



[1961] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(3-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 365,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63 (дд, J = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 11,55 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,77 (дд, J = 5,6, 1,2 Гц, 1H), 8,48 (дт, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H),

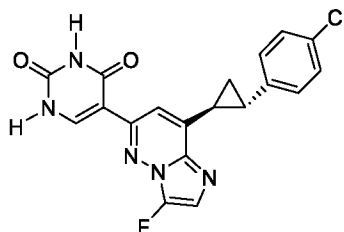
8,09–7,96 (м, 2H), 7,60 (т, J = 3,5 Гц, 2H), 3,19 (ддд, J = 9,0, 6,1, 4,5 Гц, 1H), 2,96 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,5 Гц, 1H), 2,32 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,98 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H).

Пример 181. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(пиридин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



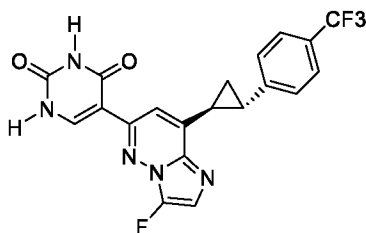
[1962] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(пиридин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(4-пиридил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 365,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62 (дд, J = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 11,56 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,84–8,78 (м, 2H), 8,05 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,02–7,95 (м, 2H), 7,64–7,55 (м, 2H), 3,24 (ддд, J = 8,8, 5,9, 4,2 Гц, 1H), 3,10 (ддд, J = 9,1, 6,6, 4,3 Гц, 1H), 2,54 (с, 1H), 2,08 (дт, J = 9,0, 5,3 Гц, 1H).

Пример 182. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



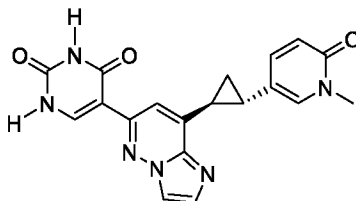
[1963] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-[(1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z: 398,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63–11,51 (м, 2H), 8,04 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40–7,32 (м, 2H), 7,29 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 2,83 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,76–2,66 (м, 1H), 2,08 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,75 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,9 Гц, 1H).

Пример 183. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



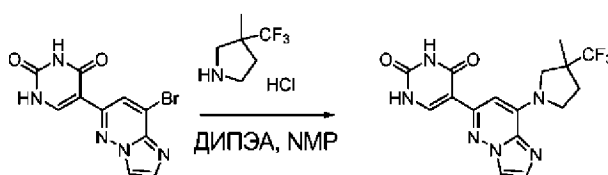
[1964] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z : 432,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,56 (дд, $J = 10,4, 4,1$ Гц, 2H), 8,04 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,58 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,54–7,46 (м, 3H), 2,95 (ддд, $J = 9,0, 6,2, 4,4$ Гц, 1H), 2,84–2,74 (м, 1H), 2,18 (дт, $J = 8,7, 5,3$ Гц, 1H), 1,83 (дт, $J = 8,6, 5,2$ Гц, 1H).

Пример 184. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



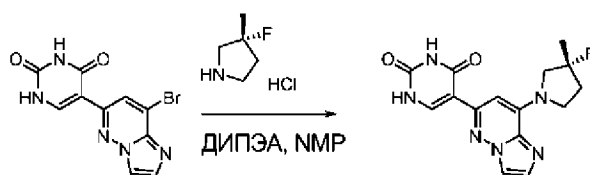
[1965] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-1-метил-пиридин-2-он (рацемический). ЭР/МС m/z : 377,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,69–11,62 (м, 1H), 11,59 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,12–8,04 (м, 2H), 7,72 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,37 (дд, $J = 9,4, 2,6$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3,41 (с, 3H), 2,74–2,66 (м, 1H), 2,55 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 1,87 (дт, $J = 9,0, 5,3$ Гц, 1H), 1,73 (дт, $J = 8,4, 5,5$ Гц, 1H).

Пример 185. 5-[8-[3-метил-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



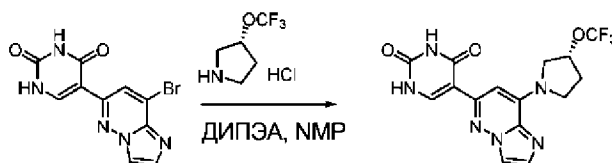
[1966] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), 3-метил-3-(трифторметил)пирролидина гидрохлорида (40 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) и ДИПЭА (0,073 мл, 0,42 ммоль, 2,6 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 100°C. Через 4 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5-75% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[8-[3-метил-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1*H*-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС *m/z*: 381,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,43–11,33 (м, 2*H*), 8,05 (с, 1*H*), 7,94 (д, *J* = 6,1 Гц, 1*H*), 7,57 (с, 1*H*), 6,61 (с, 1*H*), 4,26 - 3,99 (м, 4*H*), 2,41–2,29 (м, 1*H*), 2,06 (ддд, *J* = 13,0, 7,9, 5,2 Гц, 1*H*), 1,37 (с, 3*H*).

Пример 186. 5-[8-[(3*R*)-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1*H*-пиримидин-2,4-дион



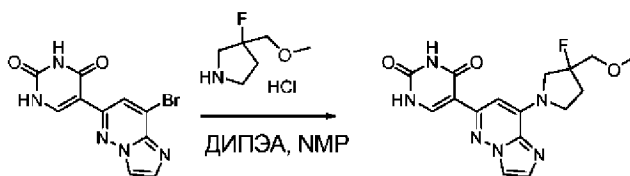
[1967] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), (3*R*)-3-фтор-3-метилпирролидина гидрохлорида (29,5 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) и ДИПЭА (0,073 мл, 0,42 ммоль, 2,6 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 100°C. Через 4 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5-75% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[8-[(3*R*)-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1*H*-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС *m/z*: 331,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,38 (дд, *J* = 12,4, 4,1 Гц, 2*H*), 8,05 (д, *J* = 1,3 Гц, 1*H*), 7,94 (д, *J* = 6,1 Гц, 1*H*), 7,58 (т, *J* = 1,4 Гц, 1*H*), 6,60 (д, *J* = 2,3 Гц, 1*H*), 4,57–3,71 (м, 4*H*), 2,38–2,06 (м, 2*H*), 1,62 (д, *J* = 20,9 Гц, 3*H*).

Пример 187. 5-[8-[(3*R*)-3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1*H*-пиримидин-2,4-дион



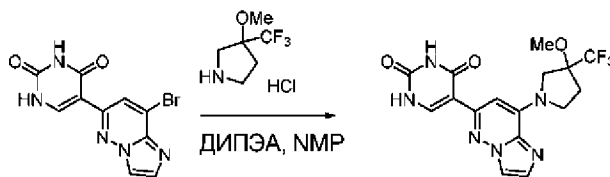
[1968] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), (3*R*)-3-(трифторметокси)пирролидина гидрохлорида (40,4 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) и ДИПЭА (0,073 мл, 0,42 ммоль, 2,6 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 100°C. Через 4 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–75% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[8-[(3*R*)-3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1*H*-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС *m/z*: 383,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,38 (дд, *J* = 14,7, 4,1 Гц, 2*H*), 8,04 (д, *J* = 1,2 Гц, 1*H*), 7,94 (д, *J* = 6,1 Гц, 1*H*), 7,56 (д, *J* = 1,2 Гц, 1*H*), 6,61 (с, 1*H*), 5,30 (д, *J* = 4,0 Гц, 1*H*), 4,40–4,14 (м, 4*H*), 2,32 (с, 2*H*).

Пример 188. 5-[8-[3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



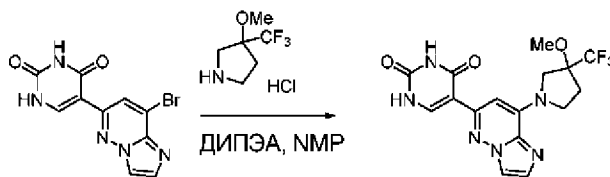
- 5 [1969] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), 3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидина гидрохлорида (36 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) и ДИПЭА (0,073 мл, 0,42 ммоль, 2,6 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 130°C. Через 2 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–75% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением
- 10 ЭР/МС m/z: 361,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,43–11,33 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,04–3,71 (м, 6H), 3,39 (с, 3H), 2,31–2,13 (м, 2H).

Пример 189. 5-[8-[3-метокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



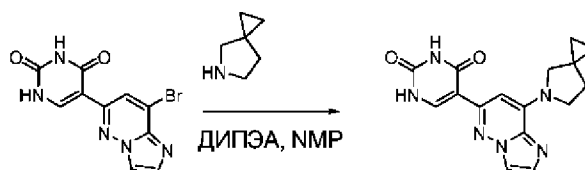
- 15 [1970] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), 3-метокси-3-(трифторметил)пирролидина гидрохлорида (43,4 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) и ДИПЭА (0,073 мл, 0,42 ммоль, 2,6 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 100°C. Через 4 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–75% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением
- 20 5-[8-[3-метокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС m/z: 397,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,39 (дд, J = 14,1, 4,0 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,14 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,44–2,33 (м, 2H)

25 **Пример 190. 5-[8-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион**



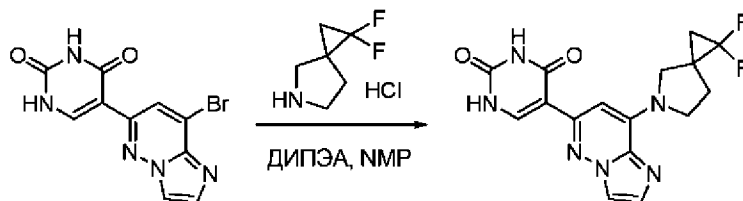
[1971] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), 5-азаспиро[2.4]гептана (20,5 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) и ДИПЭА (0,043 мл, 0,25 ммоль, 1,5 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 130°C. Через 2 часа реакционную смесь непосредственно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–75% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[8-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1*H*-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС *m/z*: 325,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,41–11,33 (м, 2*H*), 8,05 (д, *J* = 1,3 Гц, 1*H*), 7,95 (д, *J* = 6,1 Гц, 1*H*), 7,58 (д, *J* = 1,3 Гц, 1*H*), 6,60 (с, 1*H*), 3,87–3,80 (м, 4*H*), 1,95 (т, *J* = 6,9 Гц, 2*H*), 0,74–0,61 (м, 4*H*).

Пример 191. 5-[8-[(3*S*)-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1*H*-пиримидин-2,4-дион



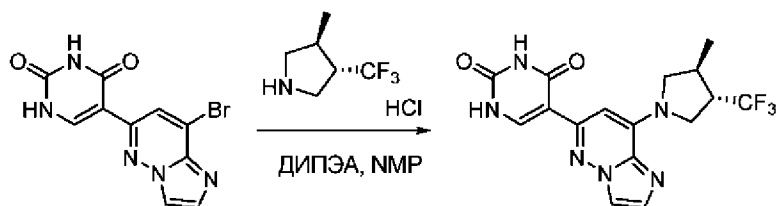
[1972] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), (3*S*)-3-фтор-3-метилпирролидина гидрохлорида (29,5 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) и ДИПЭА (0,073 мл, 0,42 ммоль, 2,6 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 100°C. Через 4 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–75% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[8-[(3*S*)-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1*H*-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС *m/z*: 331,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,43–11,31 (м, 2*H*), 8,05 (д, *J* = 1,2 Гц, 1*H*), 7,94 (д, *J* = 6,1 Гц, 1*H*), 7,58 (д, *J* = 1,2 Гц, 1*H*), 6,60 (с, 1*H*), 4,10–3,71 (м, 4*H*), 2,36–2,06 (м, 2*H*), 1,62 (д, *J* = 20,9 Гц, 3*H*).

Пример 192. 5-[8-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1*H*-пиримидин-2,4-дион



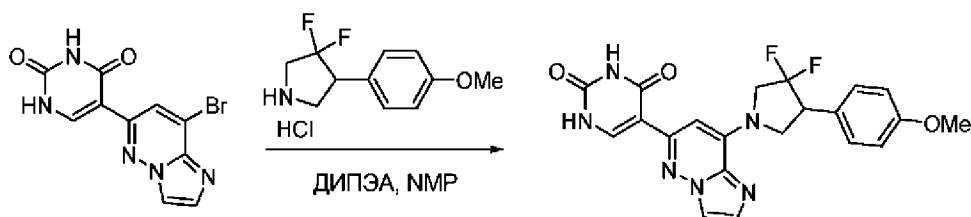
[1973] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), 2,2-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептана гидрохлорида (36 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) и ДИПЭА (0,073 мл, 0,42 ммоль, 2,6 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 130°C. Через 2 часа реакционную смесь непосредственно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–75% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[8-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1*H*-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС *m/z*: 361,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,43–11,30 (м, 2*H*), 8,05 (д, *J* = 1,1 Гц, 1*H*), 7,95 (д, *J* = 6,1 Гц, 1*H*), 7,57 (д, *J* = 1,2 Гц, 1*H*), 6,62 (с, 1*H*), 4,28–3,85 (м, 4*H*), 2,21 (ддт, *J* = 33,2, 12,5, 6,2 Гц, 2*H*), 1,74 (ддд, *J* = 41,4, 13,3, 8,4, 4,6 Гц, 2*H*).

Пример 193. 5-[8-[(3S,4S)-3-метил-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



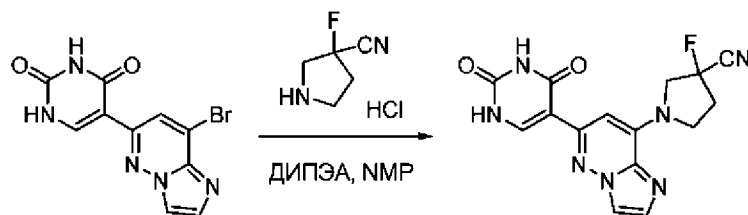
[1974] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), (3S,4S)-3-метил-4-(трифторметил)пирролидина гидрохлорида (40 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) и ДИПЭА (0,073 мл, 0,42 ммоль, 2,6 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 100°C. Через 4 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5-75% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[8-[(3S,4S)-3-метил-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС m/z: 381,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,43–11,33 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,30–4,01 (м, 4H), 3,11 (г, J = 8,7 Гц, 1H), 2,59 (п, J = 7,6 Гц, 1H), 1,21 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 194. 5-[8-[3,3-дифтор-4-(4-метоксифенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



[1975] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), 3,3-дифтор-4-(4-метоксифенил)пирролидина гидрохлорида (52,7 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) и ДИПЭА (0,073 мл, 0,42 ммоль, 2,6 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 100°C. Через 4 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5-75% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[8-[3,3-дифтор-4-(4-метоксифенил)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС m/z: 441,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,44–11,35 (м, 2H), 8,09 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,39–7,27 (м, 2H), 7,03–6,94 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 4,52–4,47 (м, 3H), 4,12–4,10 (м, 2H), 3,33 (с, 3H).

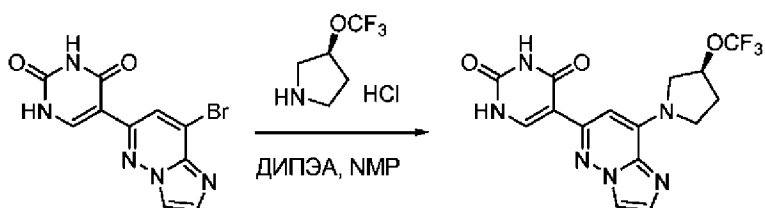
Пример 195. 1-[6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]-3-фторпирролидин-3-карбонитрил



[1976] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (100 мг,

5 0,325 ммоль, 1 экв.), 3-фторпирролидин-3-карбонитрила гидрохлорида (63,5 мг, 0,42 ммоль, 1,3 экв.) и ДИПЭА (0,153 мл, 0,84 ммоль, 2,6 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 100°C. Через 16 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5-75% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 1-[6-(2,4-
диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил]-3-фторпирролидин-3-карбонитрила. ЭР/МС m/z:
342,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,40 (дд, J = 14,1, 4,2 Гц, 2H), 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J =
10 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,47 (дд, J = 34,8, 13,6 Гц, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,81 (д, J =
10,0 Гц, 1H), 2,91–2,66 (м, 2H).

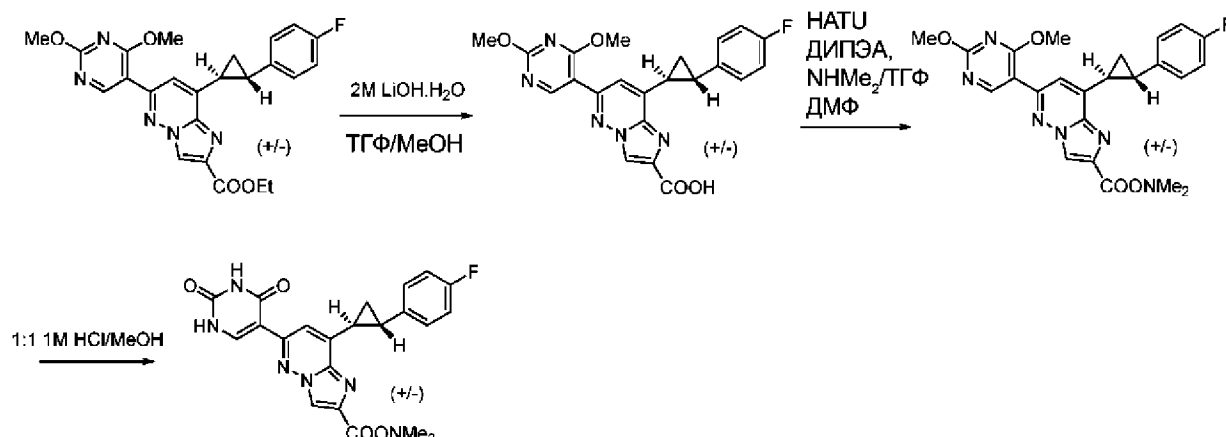
Пример 196. 5-[8-[(3S)-3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



[1977] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (45 мг,

15 0,15 ммоль, 1 экв.), (3S)-3-(трифторметокси)пирролидина гидрохлорида (36 мг, 0,19 ммоль, 1,3 экв.) и ДИПЭА (0,066 мл, 0,38 ммоль, 2,6 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 100°C. Через 4 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5-75% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением
20 5-[8-[(3S)-3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС m/z: 383,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,42–11,33 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,94 (д, J = 5,9
Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,14 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,78 (с, 1H), 2,41–2,26 (м,
2H).

Пример 197. 6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]-N,N-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид (рацемическая смесь)

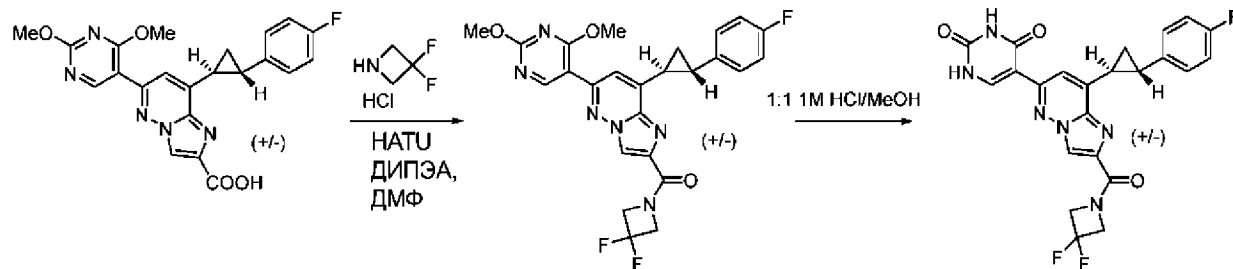


[1978] Стадия 1. В раствор этил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилата (50 мг, 0,108 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли 1 мл метанола и 2 М водный раствор гидроксида лития (0,27 мл, 0,539 ммоль, 5 экв.). После перемешивания в течение 1 ч. при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в воде и нейтрализовали с помощью 1 н. HCl. Твердые вещества разделяли и высушивали при высоком вакууме в течение ночи с получением 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоновой кислоты. ЭР/МС m/z: 436,20 [M+H].

[1979] Стадия 2. В раствор 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоновой кислоты (45 мг, 0,103 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляли HATU (157 мг, 0,413 ммоль, 4 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (0,07 мл, 0,41 ммоль, 4 экв.) и раствор диметиламина/2 М ТГФ (0,41 мл, 0,83 ммоль, 8 экв.). После перемешивания в течение 3 ч. при комнатной температуре реакционную смесь гасили метанолом и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]-N,N-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамида. ЭР/МС m/z: 463,20 [M+H].

[1980] Стадия 3. Раствор 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]-N,N-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамида (35 мг) в 1:1 1 н. HCl:MeOH (3 мл) нагревали до 80°C. Через 6 часов отделенные твердые вещества фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили при высоком вакууме в течение ночи с получением 6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]-N,N-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамида. ЭР/МС m/z: 435,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,48 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,36–7,27 (м, 2H), 7,14 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,89 (дд, J = 9,1, 5,3 Гц, 1H), 2,63 (дт, J = 10,0, 5,5 Гц, 1H), 2,12 (дт, J = 9,9, 5,6 Гц, 1H), 1,74 (дт, J = 8,0, 5,6 Гц, 1H).

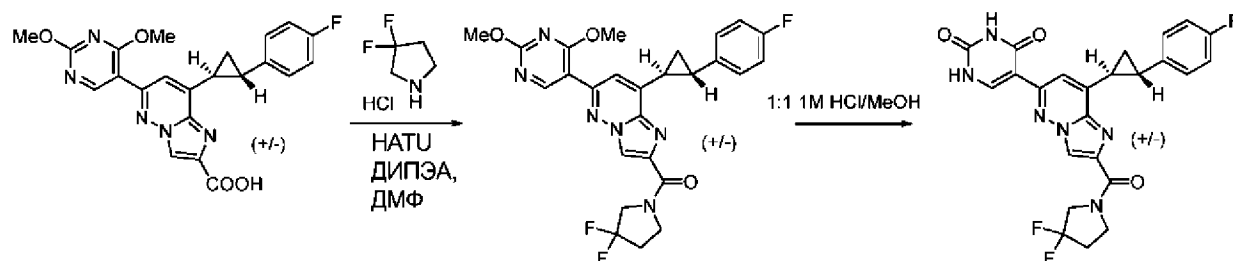
Пример 198. 5-[2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион (рацемическая смесь)



5 [1981] Стадия 1. В раствор 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,115 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляли HATU (218 мг, 0,574 ммоль, 5 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,574 ммоль, 5 экв.) и 3,3-дифторазетидина гидрохлорид (59 мг, 0,46 ммоль, 4 экв.). После перемешивания в течение 3 ч. при комнатной температуре реакционную смесь гасили метанолом и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-10 90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (3,3-дифторазетидин-1-ил)-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метанона. ЭР/МС m/z: 511,20 [M+H].

[1982] Стадия 2. Раствор (3,3-дифторазетидин-1-ил)-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метанона (50 мг) в 1 н. HCl:MeOH (1:1) (3 мл) нагревали до 80°C. Через 6 часов отделенные твердые вещества фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили в высоком вакууме в течение ночи с получением 5-[2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС m/z: 483,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,54 (с, 2H), 8,66 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,38–7,28 (м, 2H), 7,21–7,06 (м, 2H), 5,03 (п, J = 12,4 Гц, 2H), 4,51 (т, J = 12,6 Гц, 2H), 3,01 (дд, J = 6,3, 3,1 Гц, 1H), 2,63 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 2,33–2,17 (м, 1H), 1,74–1,68 (м, 1H).

Пример 199. 5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион (рацемическая смесь)

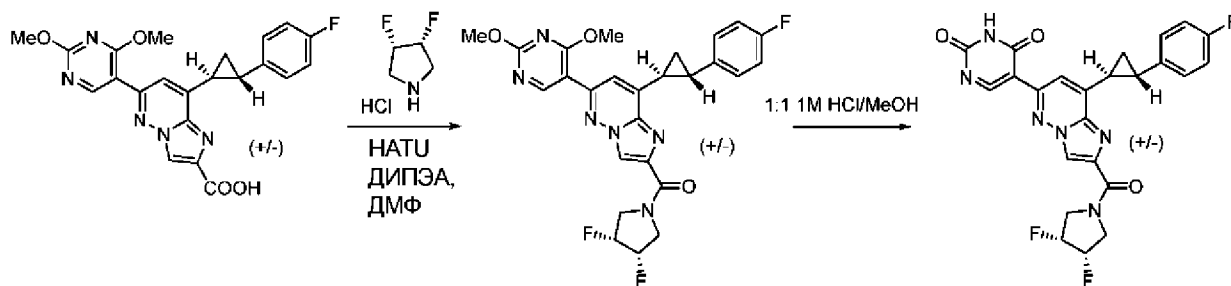


25 [1983] Стадия 1. В раствор 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,115 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляли HATU (218 мг, 0,574 ммоль, 5 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,574 ммоль, 5 экв.) и 3,3-дифторпирролидина гидрохлорид (49,5 мг, 0,345 ммоль, 3 экв.). После перемешивания в течение 3 ч. при комнатной температуре реакционную смесь гасили метанолом и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ

(15-90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (3,3-дифторпирролидин-1-ил)-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метанона. ЭР/МС m/z: 525,20 [M+H].

[1984] Стадия 2. Раствор ((3,3-дифторпирролидин-1-ил)-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метанона (51 мг) в 1 н. HCl:MeOH (1:1) (3 мл) нагревали до 80°C. Через 6 часов отделенные твердые вещества фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили в высоком вакууме в течение ночи с получением 5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1Н-пиримидин-2,4-диола. ЭР/МС m/z: 497,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,54 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,02 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,32 (ддд, J = 8,9, 5,5, 3,3 Гц, 2H), 7,14 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 4,55–4,45 (м, 1H), 4,30 (тд, J = 7,4, 2,8 Гц, 1H), 4,08–3,86 (м, 1H), 3,77 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 3,08–2,87 (м, 0H), 2,72–2,55 (м, 1H), 2,43 (дд, J = 14,4, 7,2 Гц, 1H), 2,22–2,14 (м, 1H), 1,74 (ддд, J = 8,8, 6,4, 4,8 Гц, 1H).

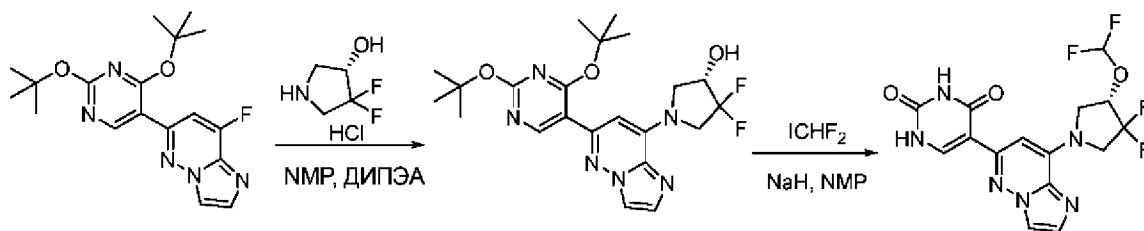
Пример 200. 5-[2-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-карбонил]-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1Н-пиримидин-2,4-дион (рацемическая смесь)



[1985] Стадия 1. В раствор 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,115 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляли HATU (218 мг, 0,574 ммоль, 5 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,574 ммоль, 5 экв.) и (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорида (49,5 мг, 0,345 ммоль, 3 экв.). После перемешивания в течение 3 ч. при комнатной температуре реакционную смесь гасили метанолом и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением [(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метанона. ЭР/МС m/z: 525,20 [M+H].

[1986] Стадия 2. Раствор [(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил]метанона (50 мг) в 1 н. HCl:MeOH (1:1) (3 мл) нагревали до 80°C. Через 6 часов отделенные твердые вещества фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили в высоком вакууме в течение ночи с получением 5-[2-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-карбонил]-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1Н-пиримидин-2,4-диола. ЭР/МС m/z: 497,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,54 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,62 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,33 (ддд, J = 8,5, 5,4, 2,7 Гц, 2H), 7,14 (тд, J = 8,8, 1,3 Гц, 2H), 5,40 (ддд, J = 49,4, 11,9, 6,3 Гц, 2H), 4,51 (ддт, J = 19,9, 13,3, 6,4 Гц, 1H), 4,30–4,07 (м, 1H), 4,06–3,65 (м, 2H), 2,98 (тд, J = 9,9, 9,1, 5,1 Гц, 1H), 2,62 (тт, J = 9,1, 4,1 Гц, 1H), 2,19 (дт, J = 10,0, 5,4 Гц, 1H), 1,74 (дтд, J = 8,8, 4,8, 2,6 Гц, 1H).

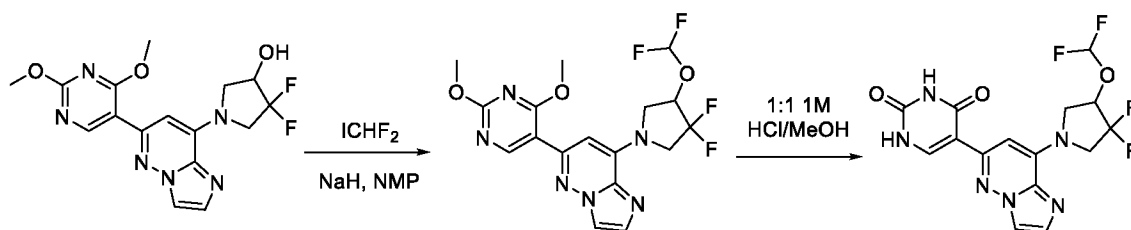
Пример 201. 5-[8-[(4S)-4-(диформетокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



[1987] Стадия 1. В сосуд для микроволновой печи загружали (3S)-4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорид (289 мг, 1,81 ммоль, 1,3 экв.), ДИПЭА (0,73 мл, 4,17 ммоль, 3 экв.) и NMP (2 мл), затем 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (500 мг, 1,39 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали, разводя EtOAc и водой, и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (3S)-1-[6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС m/z: 463,10 [M+H].

[1988] Стадия 2. (3S)-1-[6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ол (100 мг, 0,216 ммоль, 1 экв.) и гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 25 мг, 0,65 ммоль, 3 экв.) объединяли в ТГФ (2 мл) при 5°C. Через 15 минут добавляли дифтор(йод)метан (5,41 мл, 0,54 ммоль, 2,5 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 6 ч реакционную смесь обрабатывали водой (0,2 мл) и ТФУ (0,2 мл), концентрировали досуха, затем очищали ОФ-ВЭЖХ (10–70% градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[8-[(4S)-4-(диформетокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС m/z: 401,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,41 (дд, J = 13,2, 4,1 Гц, 2H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,16 (с, 0H), 6,98 (с, 0H), 6,80 (с, 0H), 6,62 (с, 1H), 5,25 (к, J = 7,4, 6,6 Гц, 1H), 4,41 (к, J = 15,4 Гц, 3H), 4,06 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,45 (к, J = 7,0 Гц, 1H).

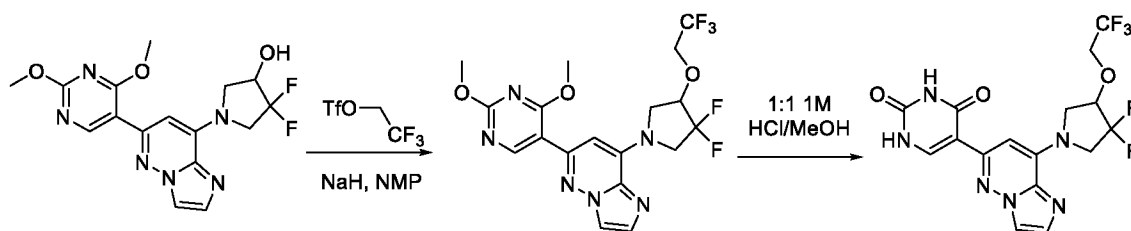
Пример 202. 5-[8-[4-(диформетокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



[1989] Стадия 1. 1-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ол (75 мг, 0,198 ммоль, 1 экв.) и гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 23 мг, 0,595 ммоль, 3 экв.) объединяли в ТГФ (2 мл) при 5°C. Через 15 минут добавляли дифтор(йод)метан (4,96 мл, 0,496 ммоль, 2,5 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 6 ч. реакционную смесь обрабатывали водой (0,2 мл), очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 0–100% этилацетата/гексана с получением 8-[4-(диформетокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 429,10 [M+H].

[1990] Стадия 2. Раствор 8-[4-(дифторметокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (21 мг) в 1:1 н. HCl:MeOH (5 мл) нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент 5–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[8-[4-(дифторметокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС *m/z*: 401,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,45–11,36 (м, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,16 (с, 0H), 6,98 (с, 0H), 6,80 (с, 0H), 6,63 (с, 1H), 5,31–5,22 (м, 1H), 4,39 (т, *J* = 15,0 Гц, 3H), 4,06 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H).

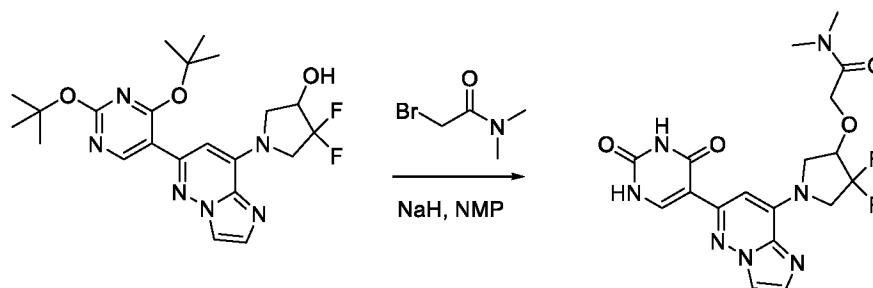
Пример 203. 8-[3,3-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтоксипирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



[1991] Стадия 1. 1-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ол (50 мг, 0,132 ммоль, 1 экв.) и гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 15 мг, 0,396 ммоль, 3 экв.) объединяли в ТГФ (2 мл) при 5°C. Через 15 минут добавляли 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (61,3 мг, 0,264 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 6 ч. реакционную смесь обрабатывали водой (0,2 мл), очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 0–100% этилацетата/гексана с получением 8-[3,3-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтоксипирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 461,20 [M+H].

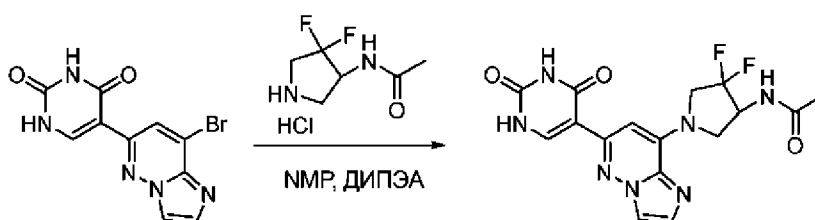
[1992] Стадия 2. Раствор 8-[3,3-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтоксипирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (15 мг) в 1:1 н. HCl:MeOH (5 мл) нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент 5–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 8-[3,3-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтоксипирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 433,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,45–11,35 (м, 2H), 8,08 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,73–4,62 (м, 1H), 4,57–4,18 (м, 4H), 4,06 (с, 1H).

Пример 204. 2-[1-[6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]окси-N,N-диметил-ацетамид



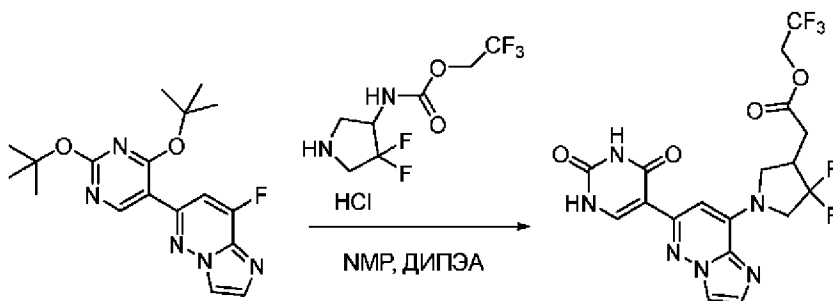
[1993] 1-[6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ол (80 мг, 0,173 ммоль, 1 экв.) и гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 20 мг, 0,52 ммоль, 3 экв.) объединяли в ТГФ (2 мл) при 5°C. Через 15 минут добавляли 2-бром-N,N-диметилацетамид (57,4 мг, 0,346 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч. реакционную смесь обрабатывали с помощью 1 М НСl (0,2 мл), концентрировали досуха, затем очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–80% MeCN/градиент H₂O с модификатором TFA) с получением 2-[1-[6-(2,4-диоксо-1Н-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]окси-N,N-диметилацетамида. ЭР/МС *m/z*: 436,20 [M+H]. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,46–11,35 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,95 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,54–4,09 (м, 7H), 2,87 (д, J = 25,8 Гц, 6H).

Пример 205. N-[1-[6-(2,4-диоксо-1Н-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]ацетамид



[1994] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1Н-пиримидин-2,4-диона (70 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)ацетамидагидрохлорида (91 мг, 0,454 ммоль, 2 экв.) и ДИПЭА (0,16 мл, 0,91 ммоль, 4 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 110°C. Через 6 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–70% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением N-[1-[6-(2,4-диоксо-1Н-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]ацетамида. ЭР/МС *m/z*: 392,10 [M+H]. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,45–11,31 (м, 2H), 8,50 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,00–4,84 (м, 1H), 4,39 (т, J = 27,3 Гц, 3H), 3,85–3,65 (м, 1H), 1,92 (д, J = 3,2 Гц, 3H).

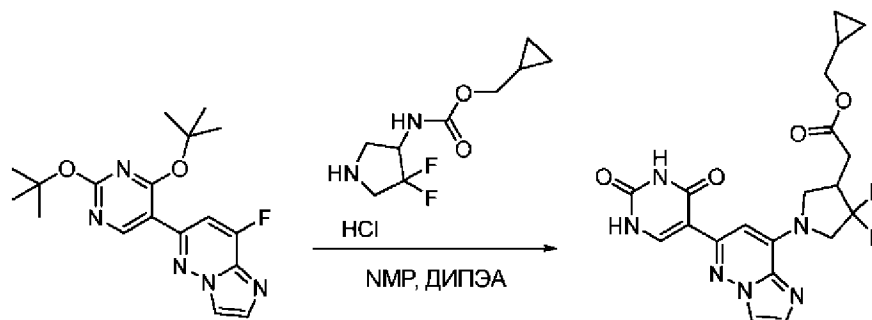
Пример 206. 2,2,2-трифторэтил-N-[1-[6-(2,4-диоксо-1Н-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]карбамат



[1995] В сосуд для микроволновой обработки загружали 2,2,2-трифторэтил-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбамата гидрохлорид (71 мг, 0,25 ммоль, 2 экв.), ДИПЭА (0,09 мл, 0,50 ммоль, 4 экв.) и NMP (2 мл), затем 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин (45 мг, 0,125 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 часов. Смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 2,2,2-трифторэтил-N-[1-[6-(2,4-диоксо-

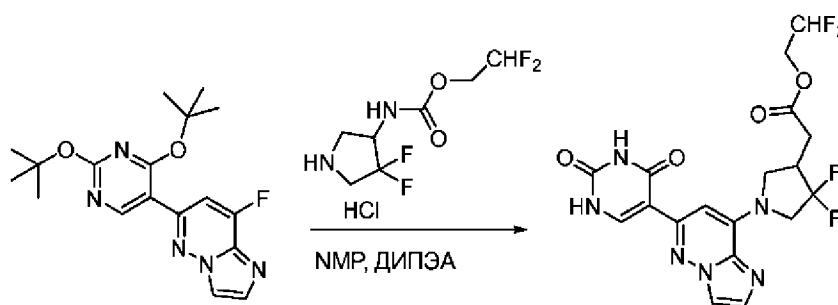
1Н-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]карбамата. ЭР/МС *m/z*: 476,10 [M+H]. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,52–11,30 (м, 2Н), 8,50 (д, *J* = 8,7 Гц, 1Н), 8,08 (д, *J* = 1,1 Гц, 1Н), 7,95 (д, *J* = 6,1 Гц, 1Н), 7,62–7,56 (м, 1Н), 6,61 (с, 1Н), 4,75 (к, *J* = 9,1 Гц, 3Н), 4,39 (д, *J* = 32,5 Гц, 3Н), 3,76 (д, *J* = 38,3 Гц, 1Н).

5 **Пример 207. Циклопропилметил-N-[1-[6-(2,4-диоксо-1Н-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]карбамат**



[1996] В сосуд для микроволновой обработки загружали циклопропилметил-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбамата гидрохлорид (50 мг, 0,20 ммоль, 2 экв.), ДИПЭА (0,07 мл, 0,39 ммоль, 4 экв.) и NMP (2 мл), затем 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин (35 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов. Смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением циклопропилметил-N-[1-[6-(2,4-диоксо-1Н-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]карбамата. ЭР/МС *m/z*: 448,20 [M+H]. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,50–11,33 (м, 2Н), 8,07 (д, *J* = 1,1 Гц, 1Н), 7,96 (дд, *J* = 7,8, 5,4 Гц, 2Н), 7,58 (д, *J* = 1,2 Гц, 1Н), 6,60 (с, 1Н), 4,72 (дт, *J* = 15,2, 8,0 Гц, 1Н), 4,37 (д, *J* = 48,8 Гц, 3Н), 3,94–3,68 (м, 3Н), 1,18–1,08 (м, 1Н), 0,58–0,48 (м, 2Н), 0,35–0,24 (м, 2Н).

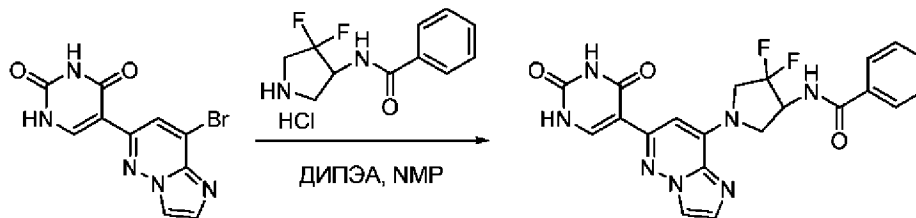
Пример 208. 2,2-дифторэтил-N-[1-[6-(2,4-диоксо-1Н-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]карбамат



20 [1997] В сосуд для микроволновой обработки загружали 2,2-дифторэтил-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбамата гидрохлорид (46 мг, 0,17 ммоль, 2 экв.), ДИПЭА (0,06 мл, 0,33 ммоль, 4 экв.) и NMP (2 мл), затем 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин (30 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 часов. Смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 2,2-дифторэтил-N-[1-[6-(2,4-диоксо-1Н-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]карбамата. ЭР/МС *m/z*: 458,10 (M+H). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,46–11,36 (м, 2Н), 8,32 (д, *J* = 8,7 Гц, 1Н), 8,08 (д, *J* = 1,1 Гц, 1Н), 7,95 (д, *J* = 6,1 Гц, 1Н),

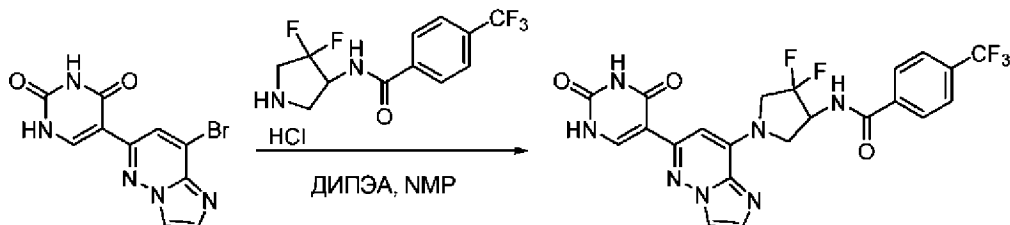
7,58 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,27 (тт, J = 54,3, 3,3 Гц, 1H), 4,73 (дк, J = 16,1, 8,2 Гц, 1H), 4,52–4,29 (м, 5H), 3,86–3,70 (м, 1H).

Пример 209. N-[1-[6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]бензамид



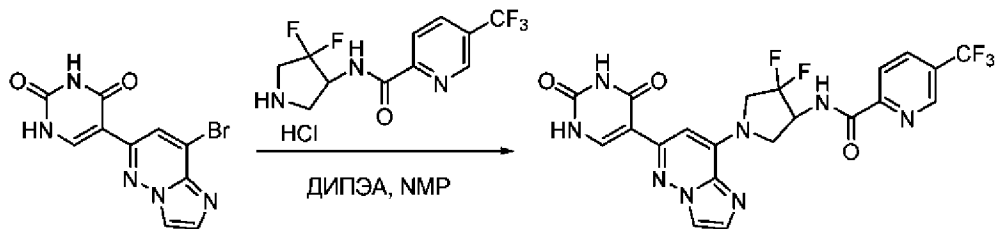
[1998] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-диона (70 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)бензамида гидрохлорида (119 мг, 0,454 ммоль, 2 экв.) и ДИПЭА (0,16 мл, 0,91 ммоль, 4 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 110°C. Через 6 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5-80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением N-[1-[6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]бензамида. ЭР/МС m/z: 454,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45–11,36 (м, 2H), 8,91 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,99–7,88 (м, 3H), 7,63–7,52 (м, 2H), 7,50 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,26–5,16 (м, 1H), 4,52 (с, 3H), 4,02 (с, 1H)

Пример 210. N-[1-[6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]-4-(трифторметил)бензамид



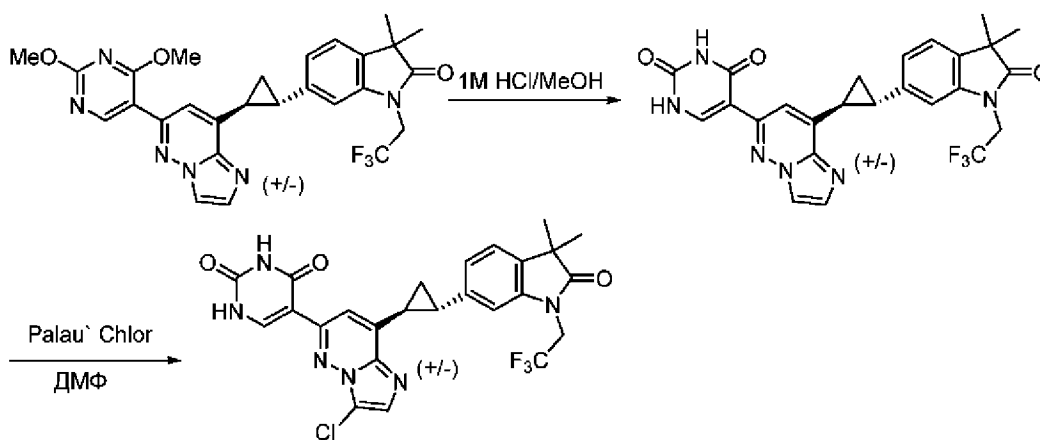
[1999] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-диона (70 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметил)бензамида гидрохлорида (140 мг, 0,424 ммоль, 1,9 экв.) и ДИПЭА (0,16 мл, 0,91 ммоль, 4 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 110°C. Через 6 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5-80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением N-[1-[6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]-4-(трифторметил)бензамида. ЭР/МС m/z: 522,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,41 (д, J = 14,6 Гц, 2H), 9,16 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,15–8,03 (м, 3H), 7,93 (дд, J = 25,6, 7,1 Гц, 3H), 7,59 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,26–5,17 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,40 (с, 1H), 4,04 (с, 1H).

Пример 211. N-[1-[6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид



[2000] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-диона (70 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид гидрохлорида (151 мг, 0,45 ммоль, 2 экв.) и ДИПЭА (0,16 мл, 0,91 ммоль, 4 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 110°C. Через 6 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (5-80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением N-[1-[6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид. ЭР/МС m/z: 523,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45–11,36 (м, 2H), 9,54 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 9,13–9,05 (м, 1H), 8,48 (дд, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,24 (к, J = 9,4 Гц, 1H), 5,09 (с, 0H), 4,54 (с, 2H), 4,42 (с, 1H), 4,12 (с, 1H).

Пример 212. 5-[3-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион

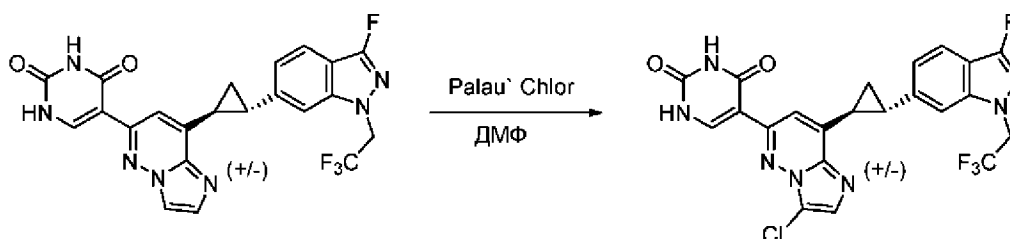


[2001] Стадия 1. Раствор 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-она (рацемическую смесь) (48 мг) в 1:1 н. HCl:MeOH (10 мл) нагревали до 80°C. Через 4 часа реакционную смесь концентрировали и полученный остаток разводили водой и ацетонитрилом и лиофилизировали с получением 5-[8-[(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона (рацемическую смесь). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,33 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,00 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 4,63 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 2,83 (ддд, J = 9,2, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,75 (дт, J = 9,6, 5,4 Гц, 1H), 2,07 (дт, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 1,90–1,80 (м, 1H), 1,30 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -69,28 (т, J = 9,4 Гц), -75,24

[2002] Стадия 2. Palau' Chlor (20 мг, 0,095 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор 5-[8-[(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-

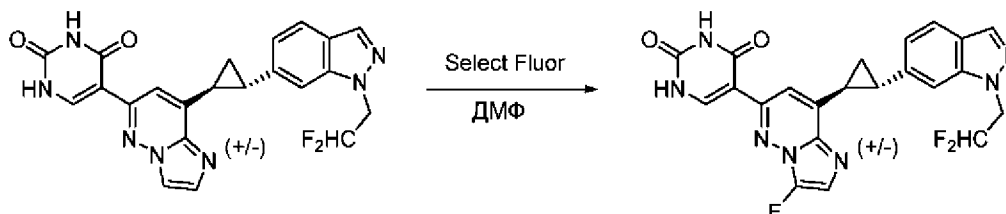
пиримидин-2,4-дионагидрохлорида (рацемическую смесь) (52 мг, 0,095 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл). Через 16 ч. реакционную смесь непосредственно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[3-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1Н-пиримидин-2,4-диона (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 545,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58–11,50 (м, 2H), 8,08–8,01 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,31 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,01 (дд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 4,63 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 2,86 (дт, J = 9,3, 5,8 Гц, 1H), 2,76 (дд, J = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 2,17–2,06 (м, 1H), 1,87–1,74 (м, 1H), 1,30 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -69,31 (т, J = 9,3 Гц), -74,69.

Пример 213. 5-[3-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1Н-пиримидин-2,4-дион



[2003] Palau' Chlor (11 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор 5-[8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1Н-пиримидин-2,4-дион; 2,2,2-трифторуксусной кислоты (рацемическую смесь) (30 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл). Через 1 ч. реакционную смесь непосредственно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (15–95% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[3-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1Н-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС m/z: 520,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,24 (с, 2H), 8,13 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 4,98 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 2,98–2,78 (м, 2H), 2,11 (дт, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 1,90 (дт, J = 8,9, 5,8 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -72,34 (т, J = 8,8 Гц), -77,32, -135,42 (д, J = 2,1 Гц).

Пример 214. 5-[8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1Н-пиримидин-2,4-дион

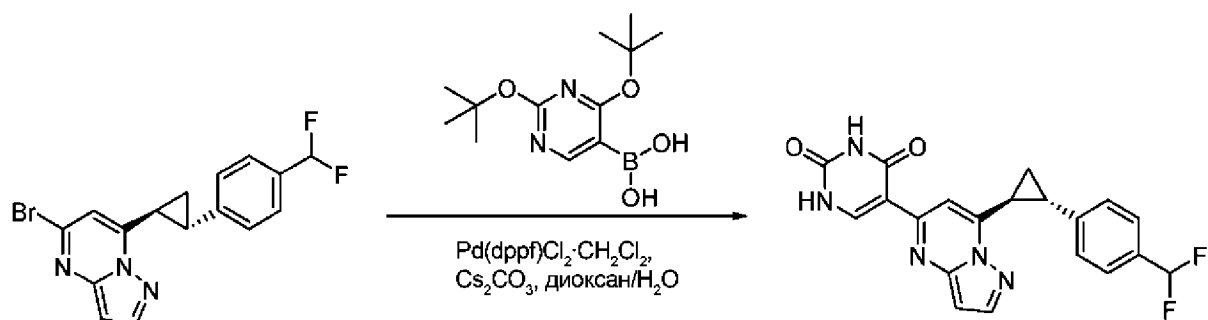


[2004] SelectFluor (253 мг, 0,71 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор 5-[8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1Н-пиримидин-2,4-диона 2,2,2-трифторуксусной кислоты (рацемическую смесь) (310 мг, 0,55 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл). Через 16 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (15–95% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[8-[(1S,2S)-2-[1-(2,2-дифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1Н-пиримидин-2,4-диона (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 468,20

[M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 8,14–8,02 (м, 2H), 7,78–7,63 (м, 2H), 7,61–7,46 (м, 2H), 7,08 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 6,61–6,25 (м, 1H), 4,91 (тд, J = 15,0, 3,8 Гц, 2H), 3,02 (ддд, J = 9,1, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,79 (дт, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 2,17 (дт, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (дт, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,68, -122,27 (т, J = 15,0 Гц), -122,41 (т, J = 15,1 Гц), -155,59 (д, J = 7,4 Гц).

5

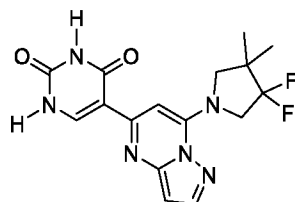
Пример 215. 5-(7-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2005] 5-(7-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5 -

ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки загружали 5-бром-7-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (33 мг, 0,090 ммоль, 1 экв.), (2,4-ди-tert-бутоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (29 мг, 0,108 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (7 мг, 0,009 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат цезия (88 мг, 0,269 ммоль, 3 экв.). Туда добавляли 1,4-диоксан (2,0 мл) и воду (0,50 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах), затем с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 396,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,64–11,48 (м, 2H), 8,34 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,52 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,01 (т, J = 56,0 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,14–3,05 (м, 1H), 2,72–2,61 (м, 1H), 1,98–1,79 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,10, -109,35.

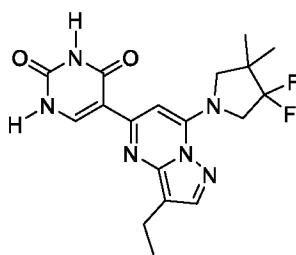
Пример 216. 5-(7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2006] 5-(7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (110 мг, 0,282 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2,5 мл)

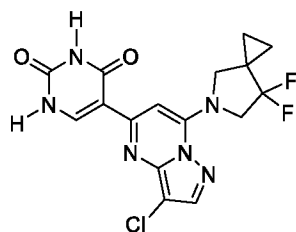
добавляли 1 н. HCl (2,5 мл). Раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 25 мин. Нагрев выключали и раствор оставляли перемешиваться на ночь. Смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде TFA. ЭР/МС m/z: 363,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 11,52 (с, 1H), 8,38 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,59 (т, J = 13,7 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 1,22 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -74,85, -115,20.

Пример 217. 5-(7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-этилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2007] 5-(7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-этилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-этилпиразоло[1,5-а]пиримидина (60 мг, 0,143 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1,5 мл) добавляли 1 н. HCl (1,5 мл). Раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 391,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,75–11,45 (м, 2H), 8,40 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,58 (т, J = 13,8 Гц, 2H), 3,90 (с, 2H), 2,67 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 1,27–1,18 (м, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,18, -115,17.

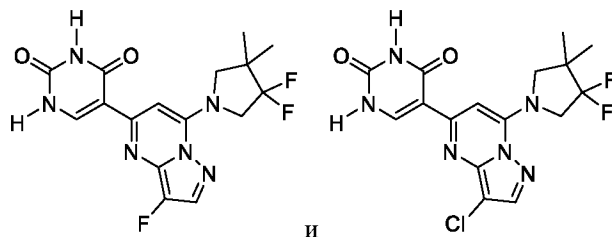
Пример 218. 5-(3-хлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2008] 5-(3-хлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 3-хлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (32 мг, 0,077 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2,0 мл) добавляли 1 н. HCl (2,0 мл). Раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. перед выделением путем фильтрации в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 395,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,55 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 11,47 (с, 1H), 8,40 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,19 (с,

1H), 7,21 (с, 1H), 4,64 (т, J = 12,5 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 1,08–1,00 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ - 107,33.

Примеры 219 и 220. 5-(7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(3-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

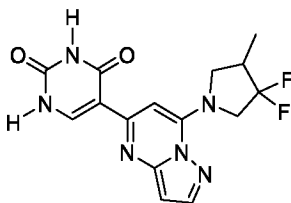


[2009] 5-(7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(3-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде солей TFA получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин на смесь 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидина и 3-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина.

[2010] Пример 219. 5-(7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион ЭР/МС m/z: 381,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58–11,43 (м, 2H), 8,35 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,56 (т, J = 13,8 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,21 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,35, -115,25, -187,82.

[2011] Пример 220. 5-(3-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион ЭР/МС m/z: 397,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,57–11,45 (м, 2H), 8,39 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,56 (т, J = 13,7 Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 1,22 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,85, -115,25.

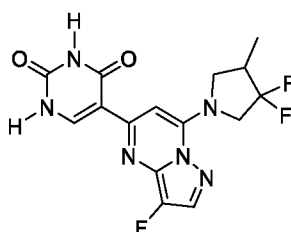
Пример 221. 5-(7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2012] 5-(7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (240 мг, 0,638 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3,0 мл)

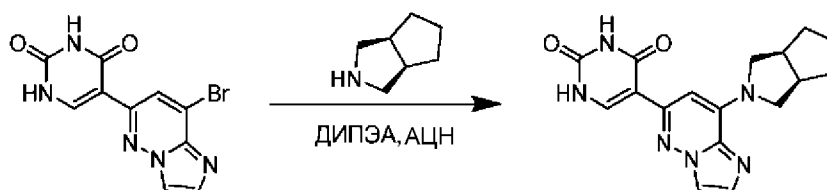
добавляли 1 н. HCl (3,0 мл). Раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 5 ч. перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 349,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,73 (с, 1H), 11,58 (с, 1H), 8,42 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,44 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,63–4,51 (м, 2H), 4,37–4,30 (м, 1H), 3,71–3,63 (м, 1H), 2,97–2,79 (м, 1H), 1,16 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,07, -109,83 (д, J = 226,5 Гц), -113,68 (д, J = 227,8 Гц).

Пример 222. 5-(7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2013] 5-(7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде соли TFA получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин на 7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин. Раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. 20 мин. перед очисткой. ЭР/МС m/z: 367,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,57–11,42 (м, 2H), 8,35 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,59–4,44 (м, 2H), 4,28–4,17 (м, 1H), 3,62–3,52 (м, 1H), 2,93–2,75 (м, 1H), 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,30, -109,72 (д, J = 227,4 Гц), -113,69 (д, J = 227,5 Гц), -187,84.

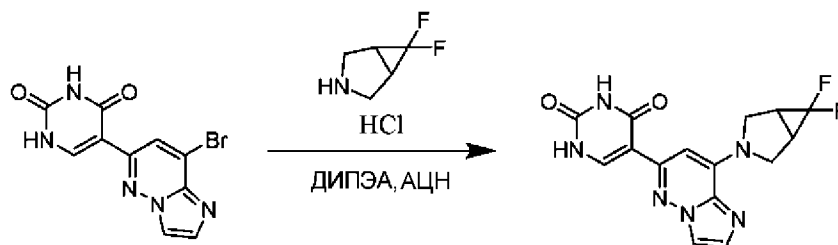
Пример 223. 5-(8-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2014] 5-(8-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (67 мг, 0,217 ммоль, 1 экв.) и (3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррола (41 мг, 0,369 ммоль, 1,7 экв.) в АЦН (2,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,08 мл, 0,435 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 130°C и перемешивали в течение 5 часов. Неочищенный материал очищали ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 339,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,44–11,32 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,94 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,65 (с, 1H),

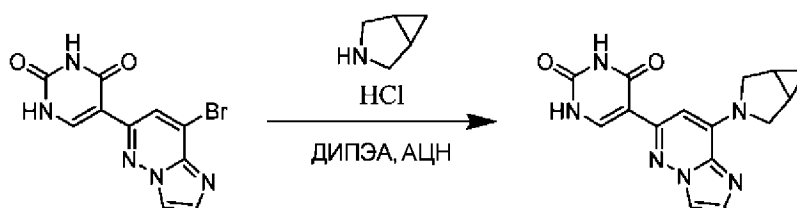
4,10–3,95 (м, 2H), 3,77–3,55 (м, 2H), 2,83–2,74 (м, 2H), 1,90–1,46 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ - 75,27.

Пример 224. 5-(8-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



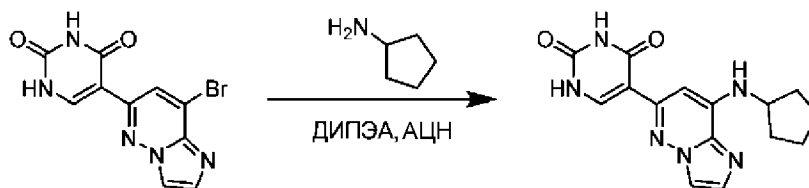
[2015] 5-(8-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (64 мг, 0,208 ммоль, 1 экв.) и 6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорида (39 мг, 0,249 ммоль, 1,2 экв.) в АЦН (2,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,09 мл, 0,499 ммоль, 2,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч., затем при 120°C в течение ночи. Раствор перемешивали в течение дополнительных 5 ч. при 140°C перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 347,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44–11,31 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,92 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,56–3,91 (м, 4H), 2,81–2,72 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,29, -129,84 (д, J = 157,9 Гц), -155,12 (д, J = 158,0 Гц).

Пример 225. 5-(8-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



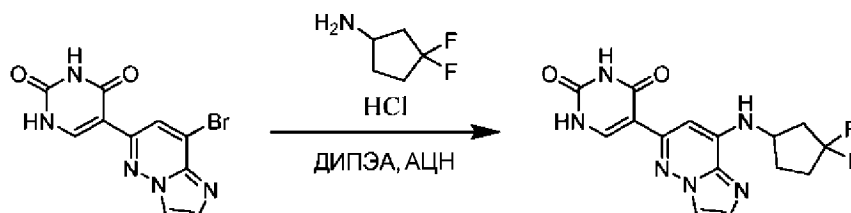
[2016] 5-(8-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (50 мг, 0,162 ммоль, 1 экв.) и 3-азабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорида (21 мг, 0,179 ммоль, 1,1 экв.) в АЦН (2,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,07 мл, 0,389 ммоль, 2,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 дней, затем при 135°C в течение ночи. Неочищенный материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA Gemini-NX) дважды с получением указанного в заголовке соединения в виде TFA. ЭР/МС m/z: 311,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,17 (с, 1H), 8,11 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,15–4,06 (м, 2H), 3,91–3,84 (м, 2H), 1,91–1,84 (м, 2H), 0,98–0,87 (м, 1H), 0,36–0,28 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,78.

Пример 226. 5-(8-(циклопентиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



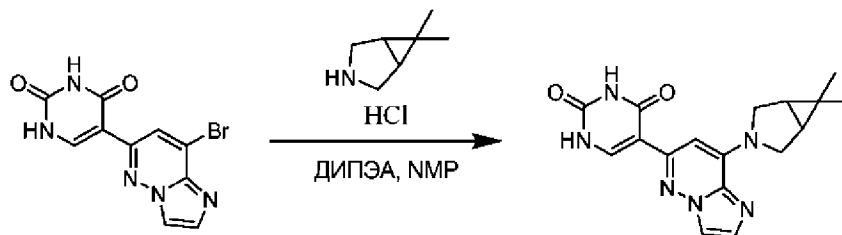
[2017] 5-(8-(циклопентиламино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (50 мг, 0,162 ммоль, 1 экв.) и цикlopentанамина (0,02 мл, 0,179 ммоль, 1,1 экв.) в АЦН (2,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,07 мл, 0,389 ммоль, 2,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 дней, затем при 135°C в течение ночи. Добавляли NMP (2,0 мл) и реакционную смесь снова перемешивали при 135°C в течение ночи перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 313,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,51–11,43 (м, 2H), 8,19 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,33 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,05–3,94 (м, 1H), 2,10–1,98 (м, 2H), 1,78–1,58 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,80.

Пример 227. 5-(8-((3,3-дифторциклопентил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



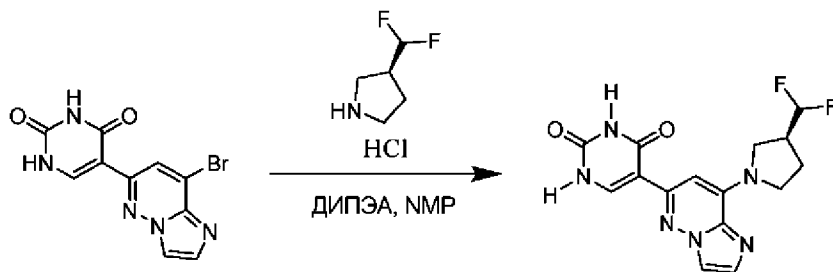
[2018] 5-(8-((3,3-дифторциклопентил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (50 мг, 0,162 ммоль, 1 экв.) и 3,3-дифторциклопентан-1-амина гидрохлорида (28 мг, 0,179 ммоль, 1,1 экв.) в АЦН (2,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,07 мл, 0,389 ммоль, 2,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 дней, затем при 135°C в течение ночи. Добавляли NMP (2,0 мл) и реакционную смесь снова перемешивали при 135°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество гидрохлорида 3,3-дифторциклопентан-1-амина (28 мг, 0,179 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (0,07 мл, 0,389 ммоль, 2,4 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение ночи перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 349,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,50–11,38 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,97 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,30–4,23 (м, 1H), 2,73–2,59 (м, 1H), 2,37–2,09 (м, 4H), 2,00–1,85 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,99, -88,82.

Пример 228. 5-(8-(6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



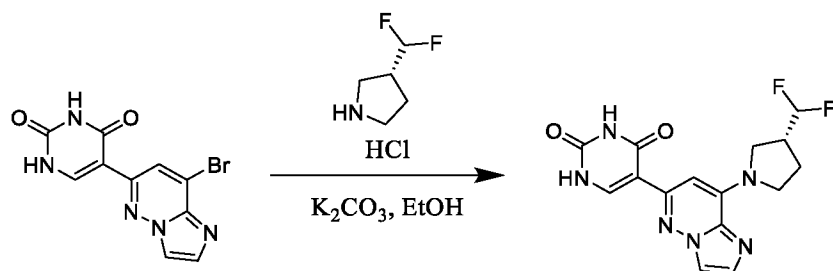
[2019] 5-(8-(6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали следующим образом. В раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (50 мг, 0,162 ммоль, 1 экв.) и 6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорида (56 мг, 0,379 ммоль, 2,34 экв.) в NMP (2,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,07 мл, 0,389 ммоль, 2,4 экв.). Раствор нагревали до 130°C и перемешивали в течение ночи. Неочищенный материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде TFA. ЭР/МС *m/z*: 339,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,40–11,32 (м, 2H), 8,03 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,91–3,47 (м, 4H), 1,63–1,59 (м, 2H), 1,07 (с, 3H), 0,86 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -75,23.

Пример 229. (S)-5-(8-(3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



[2020] (S)-5-(8-(3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали следующим образом. Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (50 мг, 0,162 ммоль, 1 экв.), (S)-3-(дифторметил)пирролидина гидрохлорида (28 мг, 0,179 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (0,07 мл, 0,389 ммоль, 2,4 экв.) в NMP (2,0 мл) нагревали до 130°C и перемешивали в течение ночи. Неочищенный материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA Gemini-NX) дважды с получением указанного в заголовке соединения в виде TFA. ЭР/МС *m/z*: 349,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,15 (с, 1H), 8,06 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,22–5,87 (м, 1H), 4,14–3,85 (м, 4H), 3,02–2,88 (м, 1H), 2,36–2,26 (м, 1H), 2,24–2,11 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -77,70, -121,85–124,29 (м).

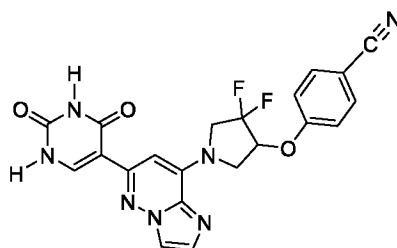
Пример 230. (R)-5-(8-(3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2021] (R)-5-(8-(3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-

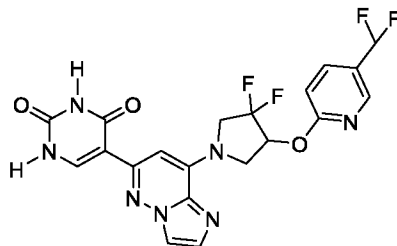
- 5 2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (50 мг, 0,162 ммоль, 1 экв), гидрохлорида (R)-3-(дифторметил)пирролидина (28 мг, 0,179 ммоль, 1,1 экв.) и карбоната калия (65 мг, 0,470 ммоль, 2,9 экв.) в EtOH (2,0 мл) нагревали до 85°C и перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь затем нагревали до 120°C и перемешивали в течение ночи. Раствор разводили водой и экстрагировали EtOAc (5x).
- 10 Органические слои объединяли, сушили над Na₂O₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O, колонка TFA, Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 349,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,42–11,33 (м, 2H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,38–6,05 (м, 1H), 4,19–3,54 (м, 4H), 2,99–2,82 (м, 1H), 2,24–2,12 (м, 1H), 2,09–1,96 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,14, -120,45–120,63 (м).
- 15

Пример 231. 4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)бензонитрил



- 20 [2022] 4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)бензонитрил получали следующим образом. В раствор 4-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)бензонитрила (32 мг, 0,066 ммоль, 1 экв.) в MeOH (0,5 мл) добавляли 1 н. HCl (0,5 мл). Раствор нагревали до 70°C и перемешивали. По завершении реакцию смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с
- 25 TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 452,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45–11,33 (м, 2H), 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,88–7,82 (м, 2H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,33–7,28 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 5,68–5,56 (м, 1H), 4,71–4,06 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,16, -106,94 (д, J = 242,9 Гц), -120,26 (д, J = 238,8 Гц).

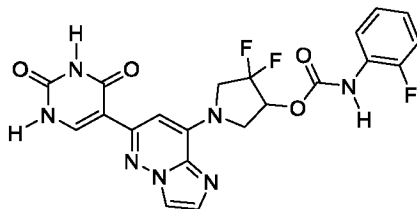
Пример 232. 5-(8-(4-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2023] 5-(8-(4-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-

5 б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 8-(4-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (6,9 мг, 0,014 ммоль, 1 экв.) в MeOH (0,5 мл) добавляли 1 н. HCl (0,5 мл). Раствор нагревали до 70°C и перемешивали. По завершении реакцию смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 478,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,40–8,37 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,02 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,99–6,69 (м, 2H), 6,04–5,97 (м, 1H), 4,62–4,39 (м, 3H), 4,27–4,19 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,92, -109,78 (д, J = 242,6 Гц), -112,51, -123,83 (д, J = 242,6 Гц).

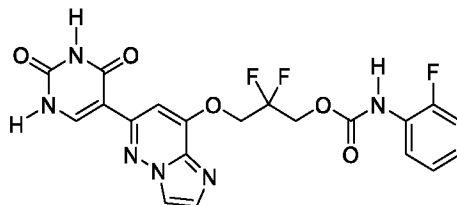
15 **Пример 233. 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2-фторфенил)карбамат**



[2024] 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-

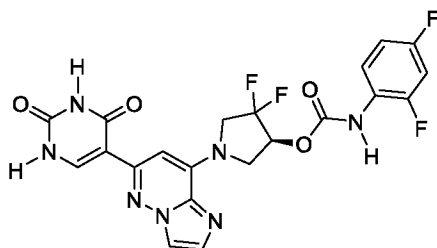
20 диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2-фторфенил)карбамата (66 мг, 0,128 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2,0 мл) добавляли 1 н. HCl (2,0 мл). Раствор нагревали до 70°C и перемешивали. По завершении реакцию смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 488,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,46–11,35 (м, 2H), 9,79 (с, 1H), 8,11–8,07 (м, 1H), 7,97–7,91 (м, 1H), 7,67–7,56 (м, 2H), 7,29–7,13 (м, 3H), 6,67–6,62 (м, 1H), 5,62–5,53 (м, 1H), 4,60–4,14 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,32–75,49 (м), -107,37–108,88 (м), -120,37 (д, J = 239,0 Гц), -124,64.

Пример 234. 3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил(2-фторфенил)карбамат



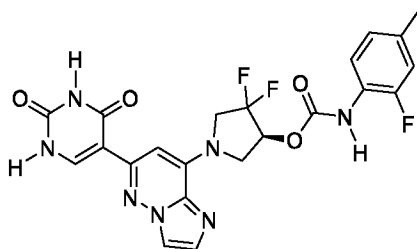
[2025] 3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил(2-фторфенил)карбамат получали следующим образом. В раствор 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил(2-фторфенил)карбамата (16 мг, 0,028 ммоль, 1 экв.) в АЦН (2,0 мл) добавляли TFA (0,04 мл, 0,550 ммоль, 20 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 477,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58–11,52 (м, 2H), 9,70 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,64–7,54 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,27–7,13 (м, 3H), 4,90 (т, J = 12,8 Гц, 2H), 4,66 (т, J = 13,8 Гц, 2H).

Пример 235. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,4-дифторфенил)карбамат



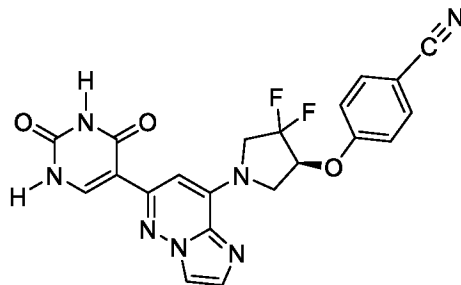
[2026] (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,4-дифторфенил)карбамат получали следующим образом. В раствор (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,4-дифторфенил)карбамата (23 мг, 0,037 ммоль, 1 экв.) в АЦН (1,0 мл) добавляли TFA (0,1 мл, 0,0015 ммоль, 40 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре. По завершении неочищенный материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 506,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45–11,36 (м, 2H), 9,79 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,66–7,54 (м, 2H), 7,31 (ддд, J = 11,2, 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,12–7,04 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,61–5,51 (м, 1H), 4,63–3,60 (м, 4H).

Пример 236. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2-фтор-4-метилфенил)карбамат



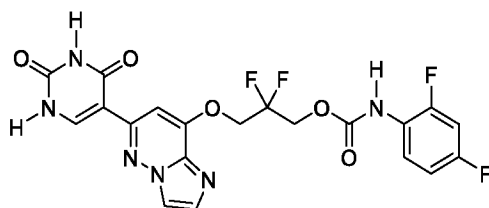
[2027] (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2-фтор-4-метилфенил)карбамат в виде соли TFA получали способом, описанным для примера 235, но заменяя (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,4-дифторфенил)карбамат на (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2-фтор-4-метилфенил)карбамат. ЭР/МС m/z : 502,0 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,44–11,36 (м, 2H), 9,65 (с, 1H), 8,09 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,50–7,39 (м, 1H), 7,10–7,03 (м, 1H), 6,98 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,60–5,51 (м, 1H), 4,60–3,51 (м, 4H), 2,28 (с, 3H).

Пример 237. (S)-4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)бензонитрил



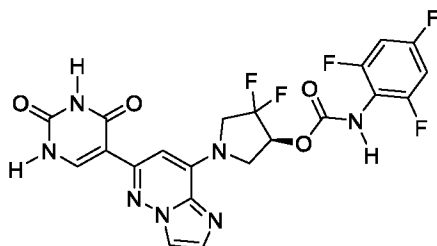
[2028] (S)-4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)бензонитрил в виде соли TFA отделяли от соединения из примера 231 с помощью колонки SFC AD-H (соразтворитель: 40% EtOH). ЭР/МС m/z : 452,0 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,43–11,35 (м, 2H), 8,07 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,88–7,82 (м, 2H), 7,57 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,33–7,27 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 5,67–5,56 (м, 1H), 4,63–4,13 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -73,96, -106,93 (д, $J = 240,7$ Гц), -120,26 (д, $J = 238,7$ Гц).

Пример 238. 3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил(2,4-дифторфенил)карбамат



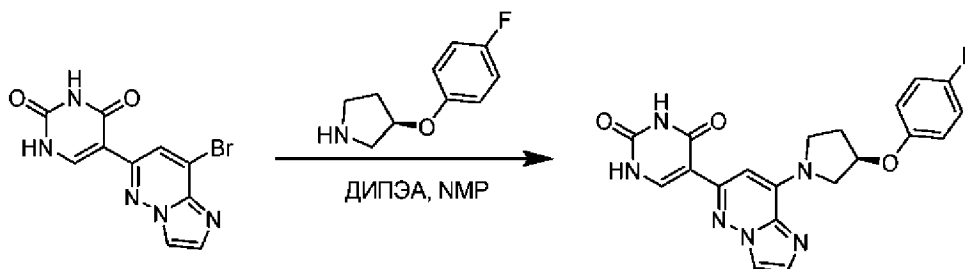
[2029] 3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил(2,4-дифторфенил)карбамат в виде соли TFA получали способом, описанным для примера 234, но заменяя 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил(2-фторфенил)карбамат на 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил(2,4-дифторфенил)карбамат. ЭР/МС m/z: 495,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58–11,46 (м, 2H), 9,71 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,02 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,63–7,51 (м, 1H), 7,39–7,24 (м, 2H), 7,14–7,02 (м, 1H), 4,88 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 4,64 (т, J = 14,0 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,04, -113,53, -115,01, -119,65.

Пример 239. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,4,6-трифторфенил)карбамат



[2030] (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,4,6-трифторфенил)карбамат в виде соли TFA получали способом, описанным для примера 235, но заменяя (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,4-дифторфенил)карбамат на (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,4,6-трифторфенил)карбамат. ЭР/МС m/z: 524,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46–11,35 (м, 2H), 9,69 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,36–7,24 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 5,61–5,50 (м, 1H), 4,59–4,08 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,35, -108,09 (д, J = 247,5 Гц), -109,72, -116,20, -119,87 (д, J = 241,9 Гц).

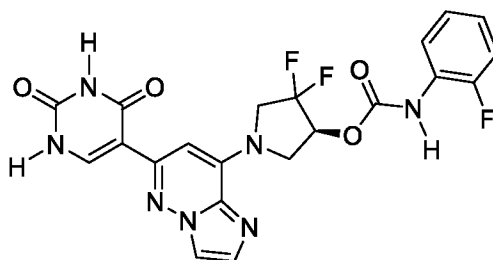
Пример 240. (R)-5-(8-(3-(4-фторфенокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2031] (R)-5-(8-(3-(4-фторфенокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-

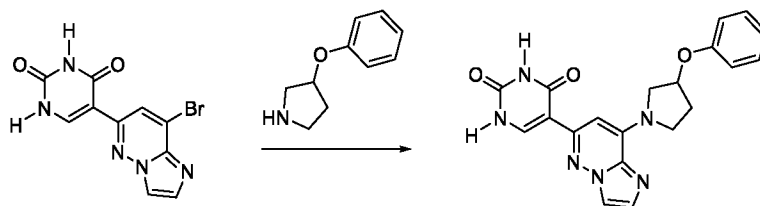
2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (70 мг, 0,227 ммоль, 1 экв), (R)-3-(4-фторфенокси)пирролидина (45 мг, 0,250 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (0,08 мл, 0,454 ммоль, 2 экв.) в NMP (2,0 мл) перемешивали при 110°C в течение 6 часов. Неочищенный материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 409,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,41–11,31 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,18–7,10 (м, 2H), 7,05–6,98 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,22–5,14 (м, 1H), 4,26–3,64 (м, 4H), 2,36–2,19 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,21, -123,95.

Пример 241. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2-фторфенил)карбамат



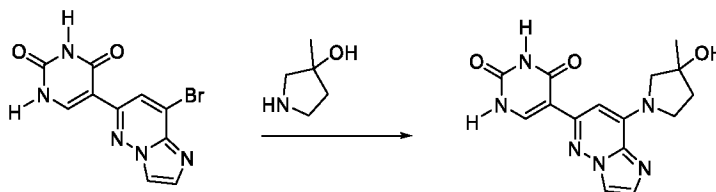
[2032] (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2-фторфенил)карбамат в виде соли TFA отделяли от соединения из примера 233 с помощью колонки SFC CCO-F2 (соразтворитель: 45% EtOH) и дополнительно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX). ЭР/МС m/z: 488,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,46–11,36 (м, 2H), 9,79 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,69–7,55 (м, 2H), 7,30–7,13 (м, 3H), 6,64 (с, 1H), 5,61–5,53 (м, 1H), 4,58–4,15 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,21, -107,21–109,15 (м), -120,37 (д, J = 239,0 Гц), -124,63.

Пример 242. 5-(8-(3-феноксипирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



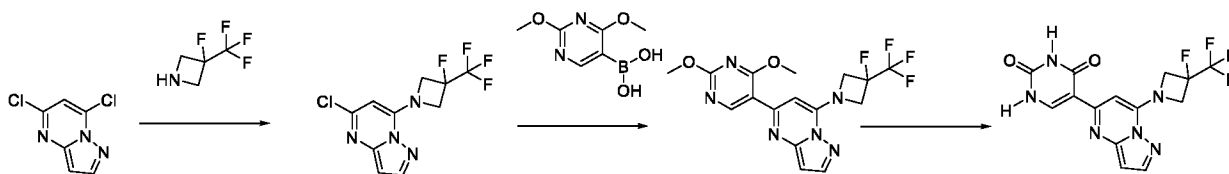
[2033] Стадия 1. Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1*H*-пиримидин-2,4-диона (23 мг, 0,075 ммоль, 1 экв.), 3-феноксипирролидина гидрохлорида (45 мг, 0,23 ммоль, 3 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,013 мл, 0,075 ммоль, 1 экв.) в *N*-метил-2-пирролидоне (0,5 мл) нагревали до 65°C. Через 1 час реакционную смесь оставляли остывать до к. т. и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(3-феноксипирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в виде грязно-белого твердого вещества (соль TFA). ЭР/МС *m/z*: 391,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,47–11,23 (м, 2*H*), 8,03 (с, 1*H*), 7,93 (д, *J* = 6,1 Гц, 1*H*), 7,55 (с, 1*H*), 7,39–7,23 (м, 2*H*), 7,05–6,89 (м, 3*H*), 6,60 (с, 1*H*), 5,23 (с, 1*H*), 4,28–3,70 (м, 4*H*), 2,39–2,18 (м, 2*H*). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -75,10.

Пример 243. 5-(8-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион BJ3634



[2034] Стадия 1. Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1*H*-пиримидин-2,4-диона (58 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.), 3-гидрокси-3-метилпирролидина гидрохлорида (21 мг, 0,21 ммоль, 1,1 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,033 мл, 0,19 ммоль, 1 экв.) в *N*-метил-2-пирролидоне (0,5 мл) нагревали до 100°C. Через 1 час реакционную смесь оставляли остывать до к. т. и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в виде грязно-белого твердого вещества (соль TFA). ЭР/МС *m/z*: 329,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,40–11,27 (м, 2*H*), 8,01 (с, 1*H*), 7,93 (д, *J* = 6,1 Гц, 1*H*), 7,54 (с, 1*H*), 6,54 (с, 1*H*), 4,14–3,46 (м, 4*H*), 2,03–1,86 (м, 2*H*), 1,39 (с, 3*H*). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -74,89.

Пример 244. 5-(7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион ВJ3631

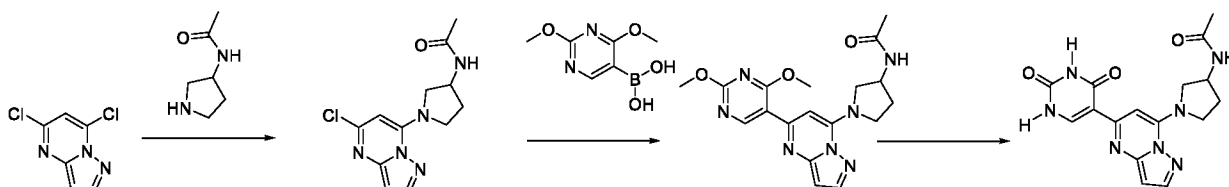


[2035] Стадия 1. Раствор 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (100 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.), 3-фтор-3-(трифторметил)азетидинагидрохлорида (105 мг, 0,59 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (0,095 мл, 0,53 ммоль, 1 экв.) и MeCN (1 мл) нагревали до 85°C. Через 1 час реакционную смесь фильтровали, концентрировали и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–20% MeOH/ДХМ) с получением 5-хлор-7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина. ЭР/МС m/z: 295,1 [M+H].

[2036] Стадия 2. Раствор 5-хлор-7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (15 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (11 мг, 0,06 ммоль, 1,2 экв.), карбоната цезия (50 мг, 0,15 ммоль, 3 экв.) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4 мг, 0,005 ммоль, 0,1 экв.) в 1:4 воде/1,4-диоксане (2,5 мл) нагревали до 90°C. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина. ЭР/МС m/z: 399,1 [M+H].

[2037] Стадия 3. Раствор 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (10 мг, 0,025 ммоль, 1 экв.) в 1:1 н. HCl:MeOH (0,5 мл) нагревали до 80 °C. Через 6 ч. реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде белого твердого вещества (соль TFA). ЭР/МС m/z: 371,00 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,44 (с, 2H), 8,33 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,40 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,01–4,82 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ -73,95, -82,72.

Пример 245. N-(1-(5-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)пирролидин-3-ил)ацетамид ВJ3633



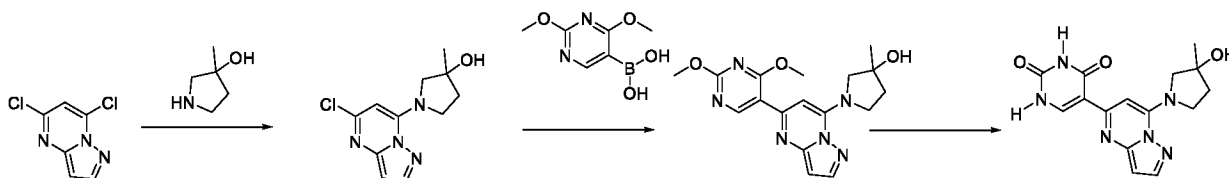
[2038] Стадия 1. Раствор 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (100 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.), н-пирролидин-3-илацетамида (75 мг, 0,59 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (0,095 мл, 0,53 ммоль, 1 экв.) и MeCN (1 мл) нагревали до 85°C. Через 1 час реакционную смесь фильтровали, концентрировали и

непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–20% MeOH/ДХМ) с получением N-(1-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)пирролидин-3-ил)ацетамида. ЭР/МС m/z: 280,1 [M+H].

[2039] Стадия 2. Раствор N-(1-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)пирролидин-3-ил)ацетамида (120 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (95 мг, 0,51 ммоль, 1,2 экв.), карбоната цезия (500 мг, 1,29 ммоль, 3 экв.) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (35 мг, 0,18 ммоль, 0,1 экв.) в 1:4 воде/1,4-диоксане (2,5 мл) нагревали до 90°C. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением N-(1-(5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)пирролидин-3-ил)ацетамида. ЭР/МС m/z: 384,1 [M+H].

[2040] Стадия 3. Раствор N-(1-(5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)пирролидин-3-ил)ацетамида (69 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) в смеси 1 н. HCl:MeOH (1:1) (0,5 мл) нагревали до 80°C. Через 6 ч реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением N-(1-(5-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)пирролидин-3-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества (соль TFA). ЭР/МС m/z: 356,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,98–11,41 (м, 2H), 8,46 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,45–3,81 (м, 5H), 2,30–2,12 (м, 1H), 2,05–1,88 (м, 1H), 1,83 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ -74,71.

Пример 246. 5-(7-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион BJ3630

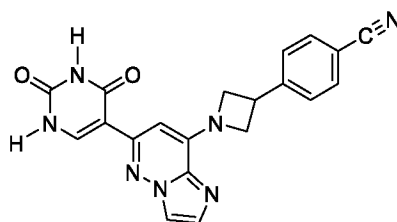


[2041] Стадия 1. Раствор 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (100 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.), 3-гидрокси-3-метилпирролидина гидрохлорида (59 мг, 0,59 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (0,095 мл, 0,53 ммоль, 1 экв.) и MeCN (1 мл) нагревали до 85°C. Через 1 час реакционную смесь фильтровали, концентрировали и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–20% MeOH/ДХМ) с получением 1-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3-метилпирролидин-3-ола. ЭР/МС m/z: 254,1 [M+H].

[2042] Стадия 2. Раствор 1-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3-метилпирролидин-3-ола (100 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (105 мг, 0,57 ммоль, 1,2 экв.), карбоната цезия (464 мг, 1,42 ммоль, 3 экв.) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (38 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.) в смеси 1:4 вода/1,4-диоксан (2,5 мл) нагревали до 90°C. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 1-[5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-метилпирролидин-3-ола. ЭР/МС m/z: 357,1 [M+H].

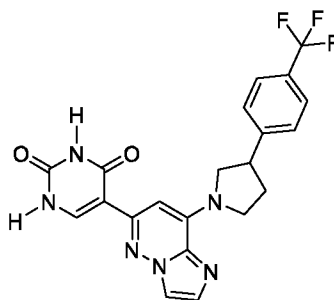
[2043] Стадия 3. Раствор 1-[5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-метилпирролидин-3-ола (68 мг, 0,19 ммоль, 1 экв) в 1:1 н. HCl:MeOH (0,5 мл) нагревали до 80°C. Через 6 ч. реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(7-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде белого твердого вещества (соль TFA). ЭР/МС m/z: 329,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,03–11,45 (м, 2H), 8,46 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,62–3,07 (м, 4H), 2,07–1,86 (м, 2H), 1,40 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ -74,63.

Пример 247. 4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензонитрил



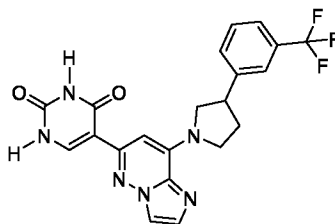
[2044] 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (54 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.), 4-(азетидин-3-ил)бензонитрил (31 мг, 0,19 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (0,05 мл, 0,26 ммоль, 1,5 экв.) объединяли в NMP (0,5 мл) и перемешивали при 120°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали, разводили водой, TFA и MeCN и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензонитрила в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 386,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,51–11,22 (м, 2H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,89–7,81 (м, 2H), 7,73–7,60 (м, 2H), 7,55 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,25–4,15 (м, 1H).

Пример 248. 5-(8-(3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2045] 5-(8-(3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 247, но заменяя 4-(азетидин-3-ил)бензонитрил на 3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин. ЭР/МС m/z: 443,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,37 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,34 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,61 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,35–3,74 (м, 2H), 3,75–3,40 (м, 3H), 2,43 (с, 1H), 2,17 (п, J = 9,4 Гц, 1H).

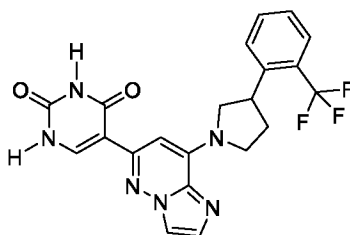
Пример 249. 5-(8-(3-(3-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



- 5 [2046] 5-(8-(3-(3-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 247, но заменяя 4-(азетидин-3-ил)бензонитрил на 3-(3-(трифторметил)фенил)пирролидин. ЭР/МС m/z: 443,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,09 (с, 1H), 7,95 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,67 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,62–7,52 (м, 3H), 6,81 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,83–3,61 (м, 1H), 2,67–2,44 (м, 1H), 2,27 (к, J = 10,2 Гц, 1H).

10

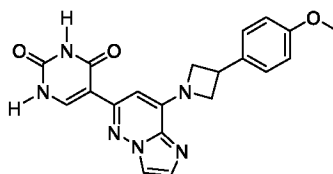
Пример 250. 5-(8-(3-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



- 15 [2047] 5-(8-(3-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 247, но заменяя 4-(азетидин-3-ил)бензонитрил на 3-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин. ЭР/МС m/z: 443,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,77–7,71 (м, 2H), 7,67 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,15 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 4,01 (г, J = 9,4, 8,9 Гц, 3H), 2,53 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 2,37 (т, J = 10,8 Гц, 1H).

20

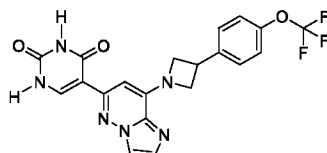
Пример 251. 5-(8-(3-(4-метоксифенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



- 25 [2048] 5-(8-(3-(4-метоксифенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 247, но заменяя 4-(азетидин-3-ил)бензонитрил на 3-(4-

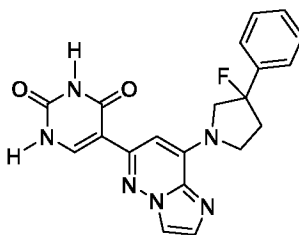
метоксифенил)азетидин. ЭР/МС m/z: 391,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,15 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 4,91–4,87 (м, 2H), 4,45 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 4,12 (к, J = 7,1, 6,5 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H).

5 **Пример 252. 5-(8-(3-(4-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



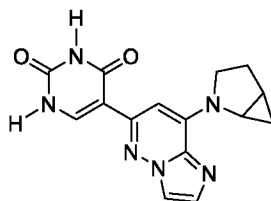
10 [2049] 5-(8-(3-(4-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 247, но заменяя 4-(азетидин-3-ил)бензонитрил на 3-(4-(трифторметокси)фенил)азетидин. ЭР/МС m/z: 445,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,10 (с, 1H), 7,99 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,33–7,23 (м, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,90 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 4,46 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,24–4,09 (м, 1H).

15 **Пример 253. 5-(8-(3-фтор-3-фенилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



20 [2050] 5-(8-(3-фтор-3-фенилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 247, но заменяя 4-(азетидин-3-ил)бензонитрил на 3-фтор-3-фенилпирролидин. ЭР/МС m/z: 392,9 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45–11,28 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,55 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,51–7,40 (м, 3H), 6,64 (с, 1H), 5,23–3,49 (м, 4H), 2,81–2,54 (м, 2H).

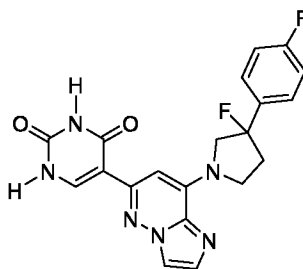
Пример 254. 5-(8-(2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



25

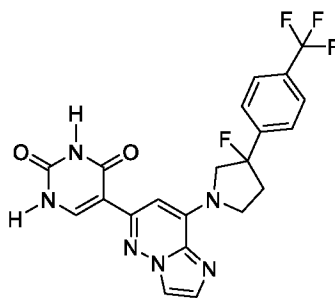
[2051] 5-(8-(2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 247, но заменяя 4-(азетидин-3-ил)бензонитрил на 2-азабицикло[3.1.0]гексан. ЭР/МС *m/z*: 311,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,20 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,26 (тд, J = 10,6, 3,8 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,52–3,37 (м, 1H), 2,54–2,38 (м, 1H), 2,21 (ддд, J = 12,7, 8,6, 3,8 Гц, 1H), 1,96 (дт, J = 14,9, 6,2 Гц, 1H), 1,09 (дт, J = 8,7, 5,6 Гц, 1H), 0,74 (тд, J = 5,4, 2,5 Гц, 1H).

Пример 255. 5-(8-(3-фтор-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



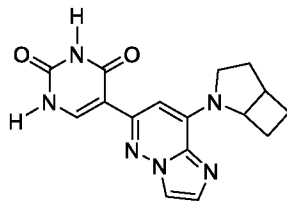
[2052] 5-(8-(3-фтор-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 247, но заменяя 4-(азетидин-3-ил)бензонитрил на 3-фтор-3-(4-фторфенил)пирролидин. ЭР/МС *m/z*: 410,9 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,06 (с, 1H), 7,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 8,6, 5,2 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 6,70 (с, 1H), 4,77–4,51 (м, 1H), 4,29 (дд, J = 36,5, 13,1 Гц, 2H), 4,04 (с, 1H), 2,81–2,50 (м, 2H).

Пример 256. 5-(8-(3-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



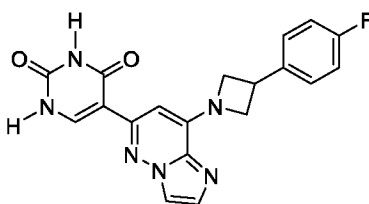
[2053] 5-(8-(3-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 247, но заменяя 4-(азетидин-3-ил)бензонитрил на 3-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин. ЭР/МС *m/z*: 461,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,22 (с, 1H), 8,17 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,82 (к, J = 8,6, 7,3 Гц, 4H), 7,23 (с, 1H), 4,65–4,32 (м, 2H), 4,31–4,07 (м, 2H), 2,93–2,60 (м, 2H).

Пример 257. 5-(8-(2-азабицикло[3.2.0]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



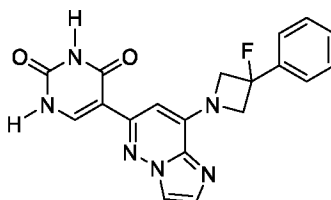
[2054] 5-(8-(2-азабицикло[3.2.0]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 247, но заменяя 4-(азетидин-3-ил)бензонитрил на 2-азабицикло[3.2.0]гептан. ЭР/МС m/z: 325,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,35 (с, 2H), 7,98 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,51 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,23–3,49 (м, 2H), 3,32 (с, 1H), 3,18 (г, J = 6,4, 6,0 Гц, 1H), 2,36 (дк, J = 11,7, 6,6, 5,8 Гц, 1H), 2,09 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 2,05–1,95 (м, 1H), 1,93–1,82 (м, 1H), 1,71 (д, J = 14,7 Гц, 2H).

Пример 258. 5-(8-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2055] 5-(8-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 379,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,13 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,54–7,41 (м, 2H), 7,18–7,05 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 4,89 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 4,46 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 4,22–4,07 (м, 1H).

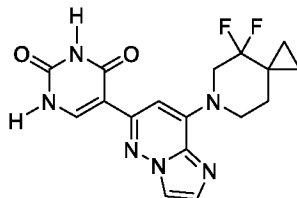
Пример 259. 5-(8-(3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2056] 5-(8-(3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фтор-3-фенилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС

m/z: 379,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,29–8,13 (м, 2H), 7,91 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,47 (дт, J = 23,4, 7,2 Гц, 3H), 7,18 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,90 (с, 2H).

Пример 260. 5-(8-(4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

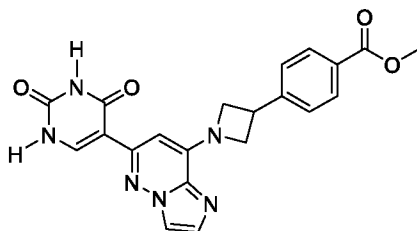


5

[2057] 5-(8-(4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl.

10 ЭР/МС m/z: 375,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,26 (д, J = 2,5 Гц, 2H), 7,96 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 4,06 (т, J = 10,8 Гц, 2H), 3,88–3,71 (м, 2H), 1,97–1,85 (м, 2H), 1,07–0,89 (м, 2H), 0,72–0,50 (м, 2H).

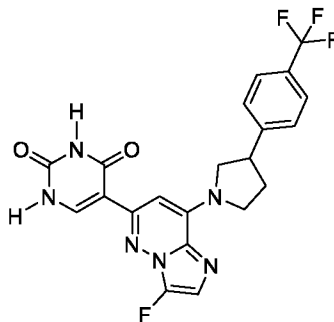
Пример 261. Метил-4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат



15 **[2058]** Метил-4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на метил-4-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат, и выделяли фильтрацией в виде соли HCl.

20 ЭР/МС m/z: 419,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,10 (с, 1H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,72 (с, 1H), 4,94–4,87 (м, 2H), 4,56–4,42 (м, 2H), 4,22 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H).

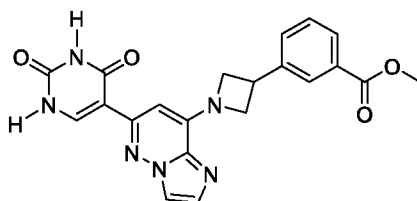
Пример 262. 5-(3-фтор-8-(3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2059] 5-(3-фтор-8-(3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

5 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-(3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z : 461,1 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,22 (с, 1H), 7,68 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,63–7,56 (м, 3H), 7,12 (с, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,83–3,69 (м, 1H), 2,58 (с, 1H), 2,29 (п, $J = 9,7$ Гц, 1H).

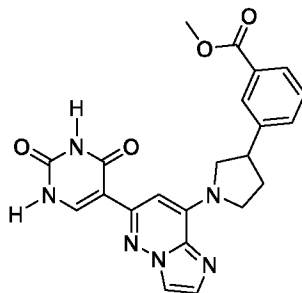
Пример 263. Метил-3-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат



[2060] Метил-3-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

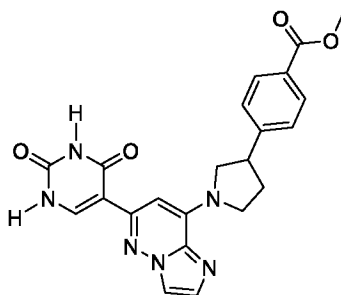
15 ил)азетидин-3-ил)бензоат получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на метил-3-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z : 419,1 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,18 (с, 1H), 8,13 (к, $J = 1,9$ Гц, 2H), 7,96 (дт, $J = 7,7$, 1,4 Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,92 (к, $J = 8,3$, 7,7 Гц, 2H), 4,59–4,46 (м, 2H), 4,26 (ддд, $J = 14,6$, 8,6, 5,9 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H).

Пример 264. Метил-3-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат



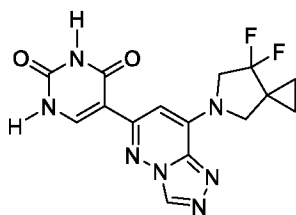
[2061] Метил-3-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на метил-3-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 433,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,26 (с, 1H), 8,23 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,11–8,05 (м, 1H), 7,96 (дт, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,68 (дт, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 4,37 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,09 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 4,03–3,91 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,84–3,72 (м, 1H), 2,67–2,52 (м, 1H), 2,35 (п, J = 10,3 Гц, 1H).

Пример 265. Метил-4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат



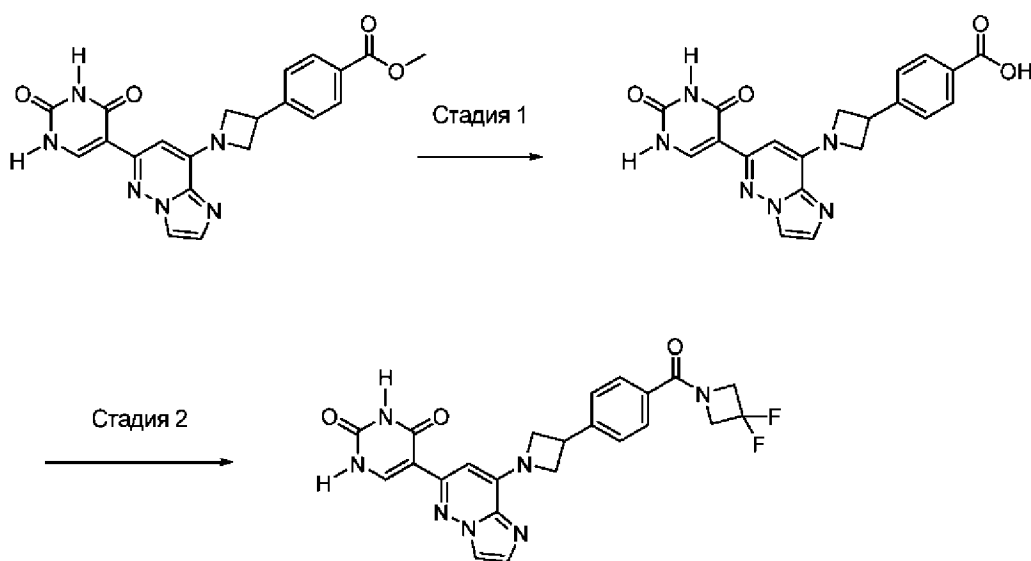
[2062] Метил-4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на метил-4-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 433,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,24 (с, 1H), 8,21 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,08–7,99 (м, 2H), 7,89 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,60–7,49 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 4,37 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 4,08 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 3,98 (дд, J = 17,3, 9,0 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,77 (тд, J = 15,6, 14,3, 7,1 Гц, 1H), 2,66–2,53 (м, 1H), 2,33 (п, J = 10,0 Гц, 1H).

Пример 266. 5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2063] 5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 362,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,47 (с, 2H), 9,45 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,09 (к, J = 5,2 Гц, 2H), 1,06 (д, J = 3,6 Гц, 2H), 1,03 (д, J = 3,7 Гц, 2H).

Пример 267. 5-(8-(3-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

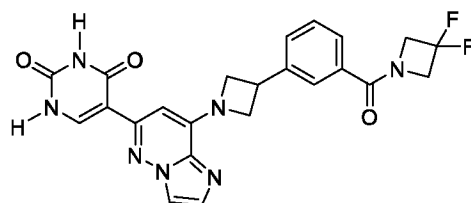


[2064] Стадия 1. К суспензии метил-4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоата (240 мг, 0,57 ммоль, 1 экв.) в 1:1 MeOH/ТГФ (6 мл) добавляли 1 М гидроксид лития (2,9 мл, 2,8 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем гасили 1 М раствором HCl (3 мл) и концентрировали с получением 4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензойной кислоты. Этот материал использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС m/z: 405,1 [M+H].

[2065] Стадия 2. К смеси 4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензойной кислоты (30 мг, 0,07 ммоль, 1 экв.) в пиридине (1 мл) добавляли гидрохлорид 3,3-дифторазетидина (10,4 мг, 0,08 ммоль, 1,1 экв.) и N-этил-N'-(3-

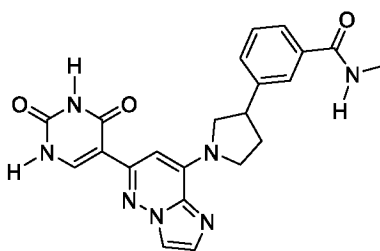
диметиламинопропил)карбодимида гидрохлорид (16,8 мг, 0,087 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч., затем концентрировали. Остаток поглощали в ацетонитриле и воде (2 мл) и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(3-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в виде соли TFA. ЭР/МС *m/z*: 480,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,19 (с, 1*H*), 8,14 (д, *J* = 1,7 Гц, 1*H*), 7,82 (д, *J* = 1,7 Гц, 1*H*), 7,78–7,69 (м, 2*H*), 7,60 (д, *J* = 8,2 Гц, 2*H*), 7,01 (с, 1*H*), 4,92 (т, *J* = 8,9 Гц, 2*H*), 4,77–4,40 (м, 6*H*), 4,32–4,18 (м, 1*H*).

Пример 268. 5-(8-(3-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



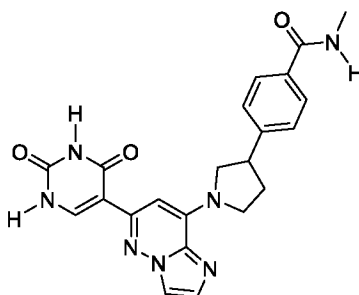
[2066] 5-(8-(3-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 267, но заменяя метил-4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат на метил-3-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат. ЭР/МС *m/z*: 480,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,06 (с, 1*H*), 7,90 (д, *J* = 1,3 Гц, 1*H*), 7,77 (с, 1*H*), 7,66 (д, *J* = 7,6 Гц, 1*H*), 7,63–7,58 (м, 1*H*), 7,55–7,48 (м, 2*H*), 6,59 (с, 1*H*), 4,73–4,43 (м, 8*H*), 4,25–4,10 (м, 1*H*).

Пример 269. 3-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-*N*-метилбензамид



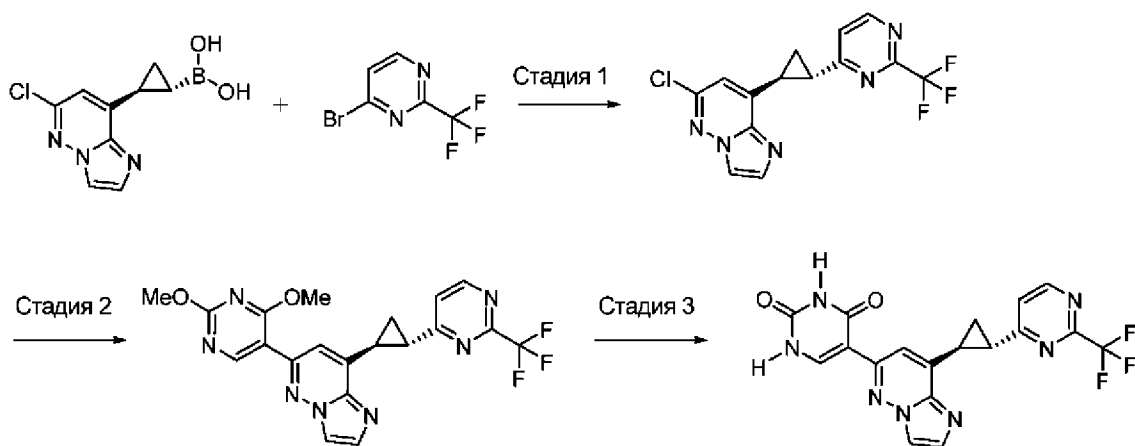
[2067] 3-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-*N*-метилбензамид получали способом, описанным для примера 267, но заменяя метил-4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат на метил-3-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат на стадии 1, и заменяя 3,3-дифторазетидина гидрохлорид на метиламин на стадии 2. ЭР/МС *m/z*: 432,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,34 (с, 2*H*), 8,45 (д, *J* = 4,8 Гц, 1*H*), 7,99 (д, *J* = 1,2 Гц, 1*H*), 7,94 (с, 1*H*), 7,84 (д, *J* = 1,8 Гц, 1*H*), 7,72 (дт, *J* = 7,6, 1,4 Гц, 1*H*), 7,57–7,48 (м, 2*H*), 7,43 (т, *J* = 7,6 Гц, 1*H*), 6,59 (с, 1*H*), 4,03–3,69 (м, 3*H*), 3,61 (п, *J* = 8,2 Гц, 1*H*), 2,78 (д, *J* = 4,5 Гц, 3*H*), 2,47–2,37 (м, 2*H*), 2,17 (п, *J* = 10,2 Гц, 1*H*).

Пример 270. 4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-N-метилбензамид



- 5 [2068] 4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-N-метилбензамид получали способом, описанным для примера 267, но заменяя метил-4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат на метил-4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат на стадии 1, и заменяя 3,3-дифторазетидина гидрохлорид на метиламин на стадии 2. ЭР/МС
- 10 m/z: 432,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,36 (с, 1H), 11,33 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,85–7,75 (м, 2H), 7,50 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,62 (к, J = 8,3 Гц, 1H), 2,78 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 2,46–2,36 (м, 2H), 2,24–2,07 (м, 1H).

15 **Пример 271. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемический)**



- [2069] Стадия 1. К смеси ((1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бороновой кислоты (115 мг, 0,48 ммоль, 1 экв), 4-бром-2-(трифторметил)пиримидина (176 мг, 0,78 ммоль, 1,6 экв.) и трехосновного фосфата калия (308 мг, 1,45 ммоль, 3 экв.) в смеси 3:1 диоксан/Н₂О (2,5 мл) добавляли мезилат[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (35 мг, 0,05 ммоль, 0,1 эквивалент). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали при 110°C в течение 5 ч.

Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 340,1 [M+H].

[2070] Стадия 2. Смесь 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-4-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазина (10 мг, 0,03 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (6,5 мг, 0,04 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2,2 мг, 0,003 ммоль, 0,1 экв.) и карбоната цезия (24 мг, 0,07 ммоль, 2,5 экв.) в смеси 3:1 диоксан/Н₂O (1,2 мл) продували аргоном и перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-

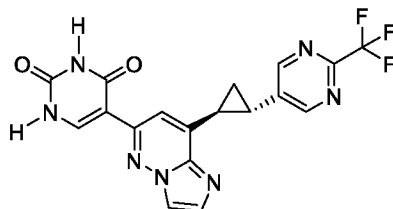
10 (трифторметил)пиримидин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 444,2 [M+H].

[2071] Стадия 3. В раствор 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазина (3,8 мг, 0,009 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2,5 мл) добавляли 1 М водный раствор HCl (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–70% MeCN/Н₂O с модификатором AcOH) с получением 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-4-

15 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 416,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,76 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 3,27–3,19 (м, 1H), 3,03–2,91 (м, 1H), 2,12 (дд, J = 8,2, 6,6 Гц, 2H).

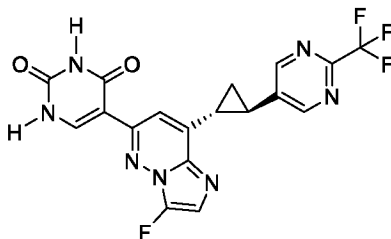
Пример 272. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

20 **b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



[2072] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10-70% MeCN/Н₂O с модификатором TFA). ЭР/МС m/z: 416,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,55 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 9,01 (с, 2H), 8,34 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 3,05 (дт, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H), 2,97 (ддд, J = 8,8, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 2,36–2,26 (м, 1H), 2,02 (дт, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H).

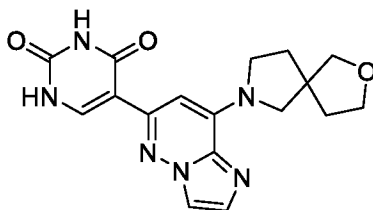
Пример 273. 5-(3-фтор-8-((1R,2R)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2073] 5-(3-фтор-8-((1R,2R)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

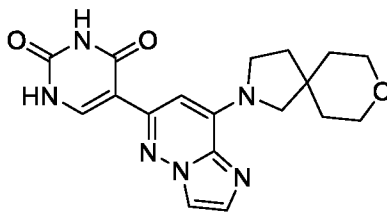
- 5 б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1R,2R)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10-70% MeCN/H₂O с модификатором TFA). ЭР/МС m/z: 434,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 9,02 (с, 2H), 8,03 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,56 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,12 (ддд, J = 9,0, 6,1, 4,5 Гц, 1H), 2,96 (ддд, J = 8,9, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 2,37–2,28 (м, 1H), 2,06–1,95 (м, 1H).

Пример 274. 5-(8-(2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



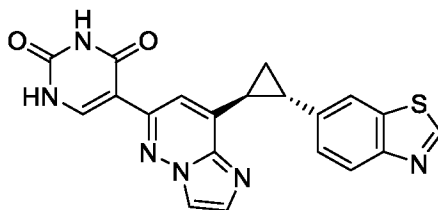
- 15 **[2074]** 5-(8-(2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 355,17 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,38 (с, 1H), 11,35 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,85–3,80 (м, 4H), 3,66–3,57 (м, 4H), 2,02 (тд, J = 7,1, 2,6 Гц, 2H), 1,99–1,86 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,03.

Пример 275. 5-(8-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион.



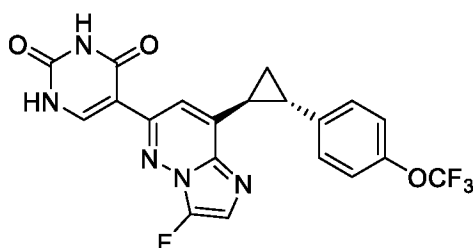
[2075] 5-(8-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-8-окса-2-азаспиро[4.5]декан и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС *m/z*: 369,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,45–11,34 (м, 2H), 8,09 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,05–3,68 (м, 4H), 3,61 (qdd, *J* = 11,4, 6,4, 4,2 Гц, 4H), 1,95 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,66–1,48 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -75,38.

Пример 276. 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(бензо[*d*]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион.



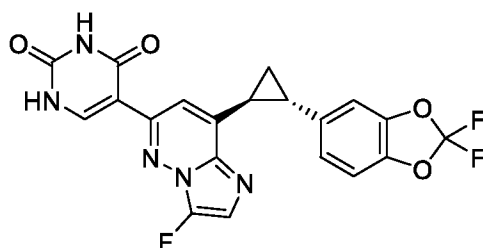
[2076] 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(бензо[*d*]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на рацемический 6-((1*S*,2*S*)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[*d*]тиазол и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС *m/z*: 403,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,60–11,44 (м, 2H), 9,33 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,01 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,45 (дд, *J* = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 2,97 (ддд, *J* = 9,3, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 2,81 (дт, *J* = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 2,15 (дт, *J* = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 1,87 (дт, *J* = 8,6, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -74,83.

Пример 277. 5-(3-фтор-8-((1*S*,2*S*)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион.



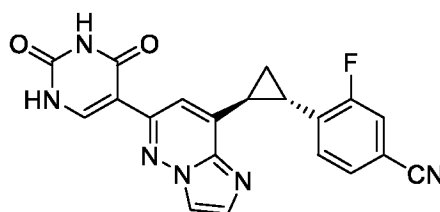
[2077] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 446,13 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,52 (с, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,53 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,42–7,34 (м, 2H), 7,34–7,26 (м, 2H), 2,88 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,70 (ддд, J = 8,9, 6,0, 4,5 Гц, 1H), 2,12 (дт, J = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 1,76 (ддд, J = 8,8, 6,2, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -57,40, -155,61 (д, J = 7,2 Гц).

Пример 278. 5-(8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2078] 5-(8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-5λ³-имидазо[1,2-b][1,2]флуоразин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-100% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 444,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63–11,47 (м, 2H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,35 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 2,89 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,68 (ддд, J = 8,9, 5,9, 4,3 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,76 (ддд, J = 8,8, 6,1, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -49,74, -75,33, -155,61 (д, J = 7,1 Гц).

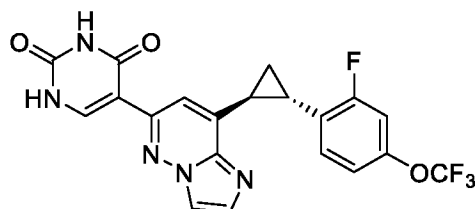
Пример 279. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил.



[2079] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 389,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62–11,46 (м, 2H), 8,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1

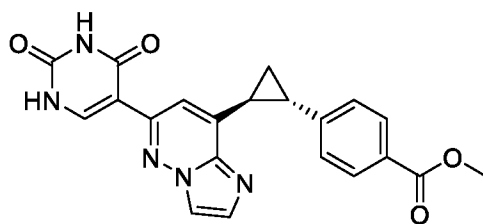
Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (дд, J = 10,2, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,49 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,09–2,97 (м, 1H), 2,86 (ддд, J = 8,9, 6,1, 4,5 Гц, 1H), 2,17 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 1,97–1,84 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,27, -117,79–118,08 (м).

Пример 280. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



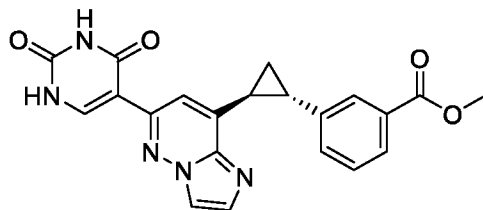
[2080] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 448,11 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 11,56 (с, 1H), 8,40 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,43 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 10,5, 2,5 Гц, 1H), 7,29–7,20 (м, 1H), 2,97–2,86 (м, 1H), 2,79 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 2,07 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 1,87 (ддд, J = 8,7, 6,3, 5,0 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -57,65, -75,32, -115,92 (т, J = 9,6 Гц).

Пример 281. Метил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат.



[2081] Метил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат в виде рацемата получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический метил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 404,13 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,43 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,98–7,91 (м, 3H), 7,39–7,33 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,94 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 2,68 (ддд, J = 9,0, 6,7, 4,4 Гц, 1H), 1,93–1,86 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -77,13.

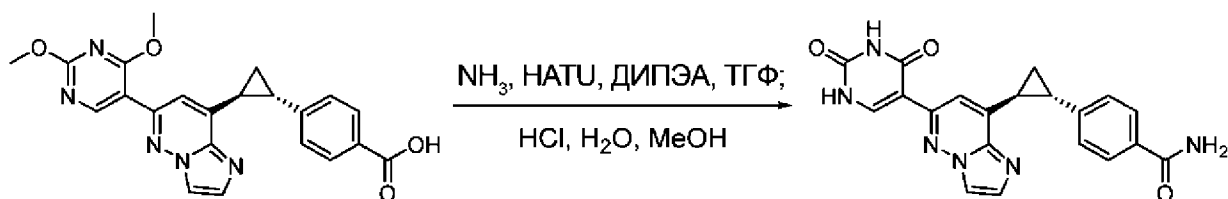
Пример 282. Метил-3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат.



[2082] Метил-3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-

b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат в виде рацемата получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический метил-3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 404,19 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,39 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,18 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,93–7,84 (м, 2H), 7,53 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,91 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 2,73 (дк, J = 7,6, 4,4 Гц, 1H), 1,94–1,87 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -77,19.

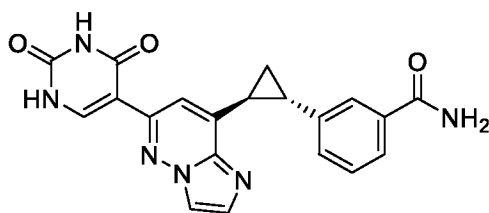
Пример 283. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензамид.



[2083] К 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

ил)циклопропил)бензойной кислоте (0,195 г, 0,47 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли HATU (464 мг, 1,2 ммоль, 2,6 экв.), затем ДИПЭА (0,21 мл, 1,2 ммоль, 2,5 экв.) и раствор аммиака (4,8 мл, 0,5 М в ТГФ, 2,4 ммоль, 5 экв.). Через 4 ч. добавляли MeOH (5 мл) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли MeOH (1 мл) и 1 М водный раствор HCl (1 мл) и нагревали до 60°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с колонкой TFA, Gemini-NX) с получением рацемического 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензамида в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 389,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,60–11,42 (м, 2H), 8,30 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86–7,76 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,37–7,30 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 2,86 (ддд, J = 9,3, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,82–2,73 (м, 1H), 2,11 (дт, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 1,81 (дт, J = 8,6, 5,2 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,84.

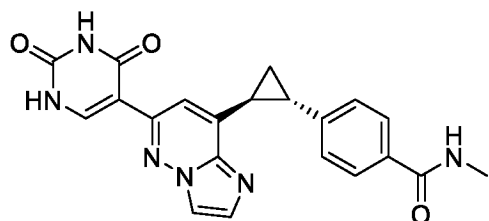
Пример 284. 3-((1*S*,2*S*)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензамид.



[2084] 3-((1*S*,2*S*)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-

5 ил)циклопропил)бензамид в виде рацемата получали способом, описанным для примера 283, но заменяя рацемическую 4-((1*S*,2*S*)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 3-((1*S*,2*S*)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС *m/z*: 389,11 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-
10 d₆) δ 11,64–11,51 (м, 2H), 8,41 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,76–7,69 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,45–7,33 (м, 3H), 2,88–2,77 (м, 2H), 2,03 (дт, J = 8,6, 5,3 Гц, 1H), 1,92–1,82 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -75,30.

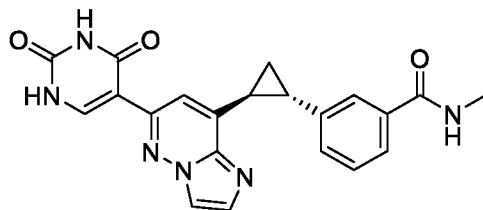
Пример 285. 4-((1*S*,2*S*)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-*N*-метилбензамид.



[2085] 4-((1*S*,2*S*)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-

ил)циклопропил)-*N*-метилбензамид в виде рацемата получали способом, описанным для примера 283, но заменяя 0,5 М аммоний в ТГФ на 2 М метиламин в ТГФ и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС *m/z*: 403,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-
20 d₆) δ 11,57–11,45 (м, 2H), 8,46–8,32 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,00 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 2,93–2,83 (м, 1H), 2,81–2,72 (м, 4H), 2,19–2,07 (м, 1H), 1,84–1,73 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -74,48.

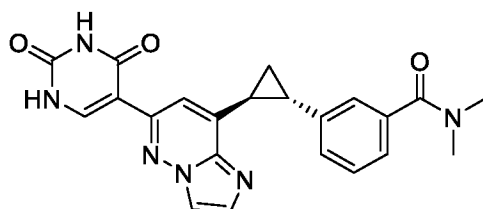
Пример 286. 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-N-метилбензамид.



[2086] 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

5 ил)циклопропил)-N-метилбензамид в виде рацемата получали способом, описанным для примера 283, но заменяя рацемическую 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и 0,5 М аммоний в ТГФ на 2 М метиламин в ТГФ и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 403,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,61–11,44 (м, 2H), 8,51–8,40 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,70–7,64 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,46–7,36 (м, 2H), 2,87 (дт, J = 9,5, 5,6 Гц, 1H), 2,82–2,75 (м, 4H), 2,10–2,01 (м, 1H), 1,88–1,79 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,12.

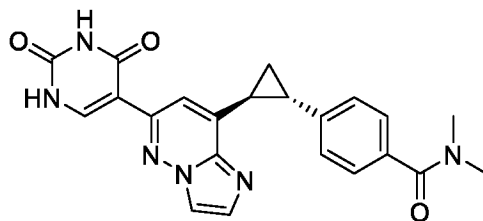
Пример 287. 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-N,N-диметилбензамид.



[2087] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-N,N-диметилбензамид в виде рацемата получали способом, описанным для примера 283,

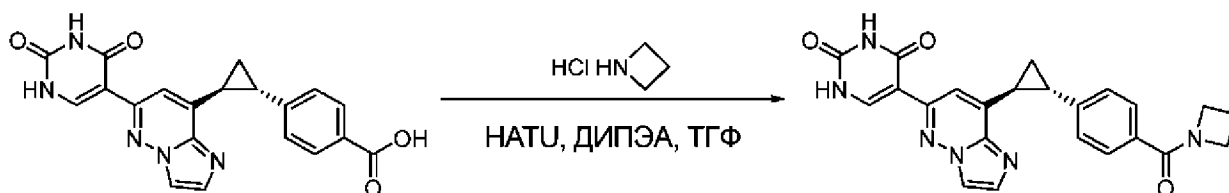
20 но заменяя рацемическую 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и 0,5 М аммоний в ТГФ на 2 М диметиламин в ТГФ и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–50% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 417,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62–11,49 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,43–7,31 (м, 2H), 7,28–7,26 (м, 1H), 7,24 (дт, J = 7,2, 1,5 Гц, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,88–2,81 (м, 1H), 2,81–2,74 (м, 1H), 2,04 (дт, J = 10,5, 5,3 Гц, 1H), 1,82 (дт, J = 8,5, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,14.

Пример 288. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-N,N-диметилбензамид.



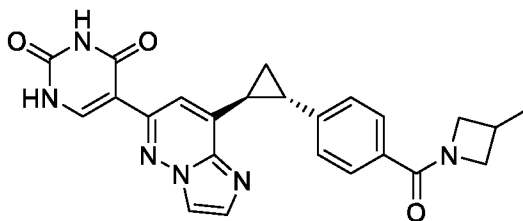
[2088] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-N,N-диметилбензамид в виде рацемата получали способом, описанным для примера 283, но заменяя 0,5 М аммоний в ТГФ на 2 М диметиламин в ТГФ и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-50% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 417,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54 (д, J = 3,9 Гц, 2H), 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 2,95 (д, J = 11,8 Гц, 6H), 2,83 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,80–2,73 (м, 1H), 2,08 (дт, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 1,80 (дт, J = 8,5, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ - 74,95.

Пример 289. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(азетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



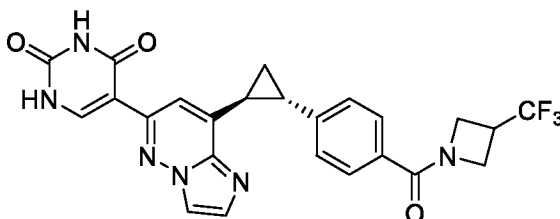
[2089] К 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойной кислоте (20 мг, 0,05 ммоль), азетидина гидрохлориду (14 мг, 0,15 ммоль, 3 экв.), HATU (59 мг, 0,15 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (1 мл), затем ДИПЭА (0,05 мл, 0,26 ммоль, 5 экв.) и перемешивали в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (5-90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением рацемического 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(азетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 429,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,62–7,50 (м, 3H), 7,37–7,25 (м, 2H), 4,30 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 4,03 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,87–2,81 (м, 1H), 2,81–2,74 (м, 1H), 2,25 (п, J = 7,7 Гц, 2H), 2,10 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,81 (дт, J = 8,3, 5,2 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ - 75,00.

Пример 290. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3-метилазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



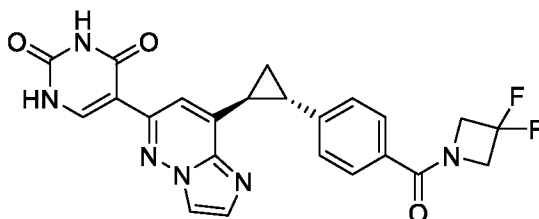
[2090] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3-метилазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя азетидина гидрохлорид на 3-метилазетидина бензолсульфонат и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 443,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,31 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,39 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,14 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 3,86 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 3,62–3,56 (м, 1H), 2,84 (дт, J = 9,8, 5,5 Гц, 1H), 2,77 (дт, J = 10,0, 5,4 Гц, 1H), 2,74–2,64 (м, 1H), 2,10 (дт, J = 9,9, 5,4 Гц, 1H), 1,81 (дд, J = 9,6, 5,2 Гц, 1H), 1,20 (д, J = 6,9 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,96.

Пример 291. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3-(трифторметил)азетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



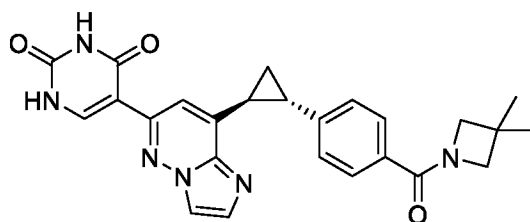
[2091] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3-(трифторметил)азетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя азетидина гидрохлорид на 3-(трифторметил)азетидин, и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 497,13 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,64–11,47 (м, 2H), 8,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,39–7,30 (м, 2H), 4,59–4,49 (м, 1H), 4,40–4,33 (м, 1H), 4,28 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,06–3,97 (м, 1H), 3,67 (дт, J = 18,2, 9,5, 5,3 Гц, 1H), 2,84 (тк, J = 13,5, 5,1 Гц, 2H), 2,10 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,84 (дт, J = 8,3, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -72,83 (д, J = 9,2 Гц), -75,18.

Пример 292. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



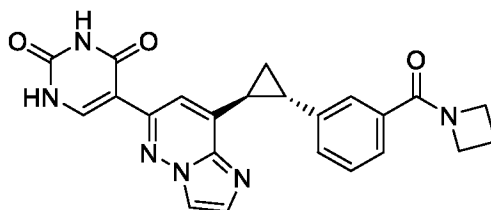
[2092] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя азетидина гидрохлорид на 3,3-дифторазетидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 465,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,61–11,41 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,96–4,62 (м, 2H), 4,62–4,34 (м, 2H), 2,91–2,83 (м, 1H), 2,83–2,75 (м, 1H), 2,18–2,07 (м, 1H), 1,82 (дт, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,94, -100,10 (п, J = 12,6 Гц).

Пример 293. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-диметилазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2093] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-диметилазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя азетидина гидрохлорид на 3,3-диметилазетидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 457,12 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,64–11,41 (м, 2H), 8,33 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,62–7,56 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,35–7,26 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,84 (дт, J = 8,8, 3,7 Гц, 1H), 2,81–2,74 (м, 1H), 2,13–2,05 (м, 1H), 1,81 (дт, J = 8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,24 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,06.

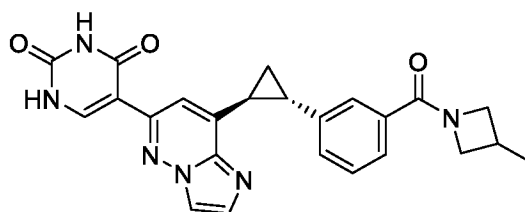
Пример 294. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(азетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2094] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(азетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 429,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,70–11,46 (м, 2H), 8,41 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,48–7,45 (м, 1H), 7,45–7,42 (м, 1H), 7,42–7,36 (м, 2H), 4,29 (т, J = 7,7 Гц,

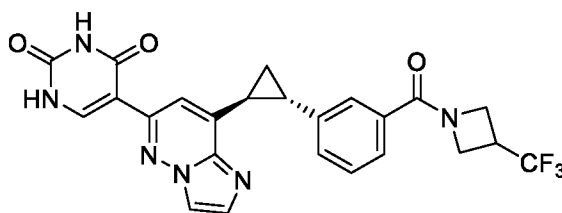
2H), 4,04 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,87–2,73 (м, 2H), 2,25 (п, J = 7,7 Гц, 2H), 2,01 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,82 (дт, J = 8,6, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,27.

Пример 295. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3-метилазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2095] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3-метилазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и азетидина гидрохлорид на 3-метилазетидина бензолсульфонат и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 443,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,67–11,50 (м, 2H), 8,42 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,47–7,43 (м, 1H), 7,43–7,38 (м, 2H), 4,44–4,34 (м, 1H), 4,15 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 3,87 (т, J = 7,4, 6,1 Гц, 1H), 3,60 (дд, J = 9,8, 5,7 Гц, 1H), 2,88–2,75 (м, 2H), 2,75–2,66 (м, 1H), 2,02 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,88–1,80 (м, 1H), 1,21 (д, J = 6,9 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,29.

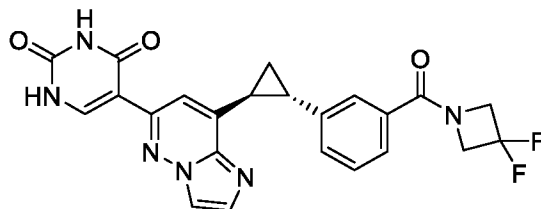
Пример 296. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3-(трифторметил)азетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2096] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3-(трифторметил)азетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и азетидина гидрохлорид на 3-(трифторметил)азетидин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 497,08 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,65–11,48 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,51–7,48 (м, 1H), 7,45–7,40 (м, 2H), 4,59–4,48 (м, 1H), 4,40–4,33 (м, 1H), 4,29 (т, J = 9,7 Гц, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,71–3,61 (м, 1H),

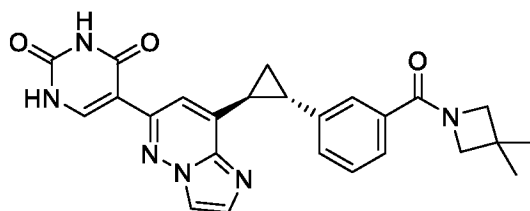
2,91–2,82 (м, 1H), 2,79 (дт, J = 10,1, 5,1 Гц, 1H), 2,03 (дт, J = 9,6, 5,3 Гц, 1H), 1,87–1,78 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -72,73 (д, J = 7,2 Гц), -75,24.

Пример 297. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2097] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и азетидина гидрохлорид на 3,3-дифторазетидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 465,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54 (с, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,55–7,51 (м, 2H), 7,47–7,39 (м, 2H), 4,88–4,71 (м, 2H), 4,57–4,40 (м, 2H), 2,89 (п, J = 5,3 Гц, 1H), 2,78 (дт, J = 10,2, 5,1 Гц, 1H), 2,07 (дт, J = 9,2, 5,0 Гц, 1H), 1,86–1,77 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,02, -100,16 (п, J = 12,6 Гц).

Пример 298. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3-диметилазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

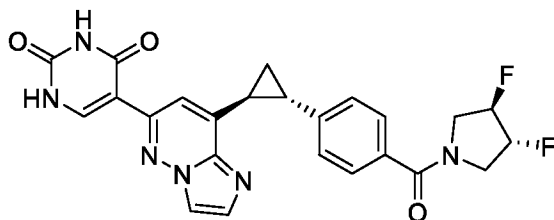


[2098] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3-диметилазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и азетидина гидрохлорид на 3,3-диметилазетидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 457,13 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,61–11,47 (м, 2H), 8,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,50–7,47 (м, 1H), 7,47–7,43 (м, 1H), 7,42–7,34 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,85 (дд, J = 8,9, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,80–

2,73 (м, 1H), 2,04 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,81 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 1,24 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,12.

Пример 299. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-((3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-

карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



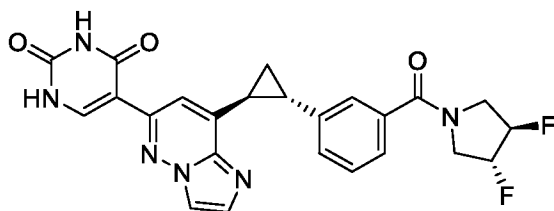
[2099] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-((3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-

карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя азетидина гидрохлорид на (3R,4R)-3,4-

дифторпирролидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 479,09 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54 (с, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,54 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,38–7,29 (м, 2H), 5,37 (дд, J = 48,7, 32,8 Гц, 2H), 4,04–3,76 (м, 4H), 2,91–2,83 (м, 1H), 2,79 (т, J = 10,9 Гц, 2H), 2,10 (дт, J = 9,6, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,01, -188,33 (дд, J = 71,3, 34,2 Гц), -190,01–190,64 (м).

Пример 300. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-((3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-

карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



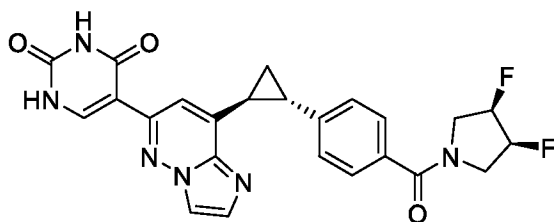
[2100] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-((3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-

карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

ил)циклопропил)бензойную кислоту и азетидина гидрохлорид на (3R,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 479,09 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46–7,43 (м, 1H), 7,43–7,35 (м, 3H), 5,36 (дд, J = 49,1, 34,2 Гц, 2H), 4,07–3,69 (м, 4H), 2,88 (дтд, J = 8,8, 6,1, 5,5, 3,0 Гц, 1H), 2,78 (тт, J = 9,4, 5,0 Гц, 1H), 2,07 (тд, J = 9,0, 4,3 Гц, 1H), 1,82 (дк, J = 10,7, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,89, -188,04–188,56 (м), -190,04–

190,60 (м).

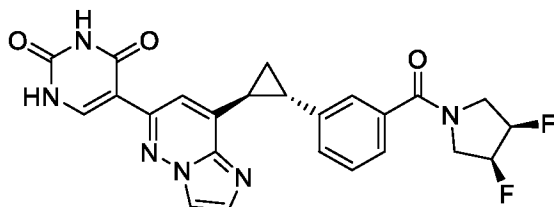
Пример 301. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-((3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



- 5 [2101] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-((3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя азетидина гидрохлорид на (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 479,07 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,64–11,42 (м, 2H), 8,34 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,54–7,46 (м, 2H), 7,33 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 2H), 5,50–5,09 (м, 2H), 3,95–3,80 (м, 4H), 2,83 (ддк, J = 22,6, 13,5, 4,6 Гц, 2H), 2,13–2,05 (м, 1H), 1,87–1,77 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,08, -204,12–204,79 (м), -206,15–206,59 (м).
- 10

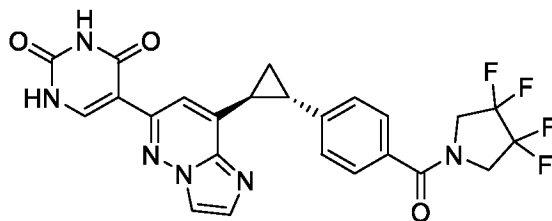
Пример 302. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-((3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-

карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



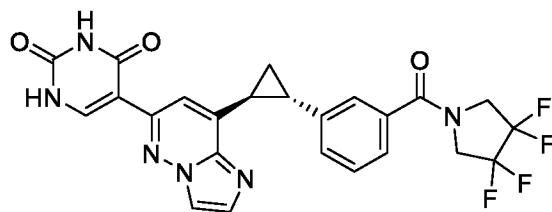
- 15 [2102] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-((3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и азетидина гидрохлорид на (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 479,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62–11,48 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45–7,36 (м, 4H), 5,49–5,15 (м, 2H), 3,87 (дк, J = 18,2, 6,8, 5,3 Гц, 2H), 3,64 (дд, J = 22,4, 14,3 Гц, 2H), 2,90–2,82 (м, 1H), 2,82–2,74 (м, 1H), 2,04 (дт, J = 10,3, 5,3 Гц, 1H), 1,83 (дт, J = 8,6, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,10, -204,21–204,79 (м), -205,91–206,60 (м).
- 20
- 25

Пример 303. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



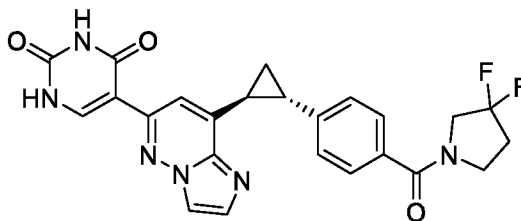
[2103] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя азетидина гидрохлорид на 3,3,4,4-тетрафторпирролидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 515,09 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,01 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,56 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,36–4,14 (м, 4H), 2,88 (дт, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 2,79 (дт, J = 9,8, 5,2 Гц, 1H), 2,14 (дт, J = 9,7, 5,2 Гц, 1H), 1,85–1,77 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,89, -122,40–-123,00 (м), -123,80–-124,44 (м).

Пример 304. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2104] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и азетидина гидрохлорид на 3,3,4,4-тетрафторпирролидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 515,09 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56–11,46 (м, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,01 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,45–7,38 (м, 3H), 4,38–4,12 (м, 4H), 2,91 (дт, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 2,77 (дт, J = 10,1, 5,3 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 9,6, 5,3 Гц, 1H), 1,85–1,78 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,74, -122,55–-122,89 (м), -123,85–-124,18 (м).

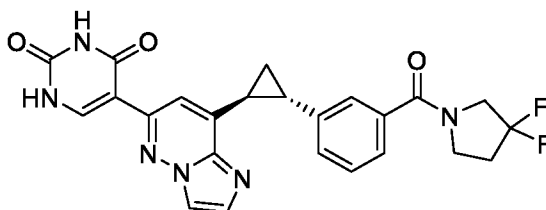
Пример 305. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2105] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-

5 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя азетидина гидрохлорид на 3,3-дифторпирролидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 479,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,53 (д, J = 9,4 Гц, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,37–7,25 (м, 2H), 3,90 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 3,74–3,66 (м, 4H), 10 2,90–2,81 (м, 1H), 2,81–2,73 (м, 1H), 2,44–2,35 (м, 2H), 2,11 (дт, J = 9,4, 5,2 Гц, 1H), 1,81 (дт, J = 10,5, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,93, -100,62–101,02 (м), -101,82–102,23 (м).

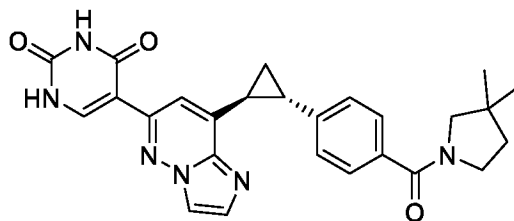
Пример 306. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2106] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-

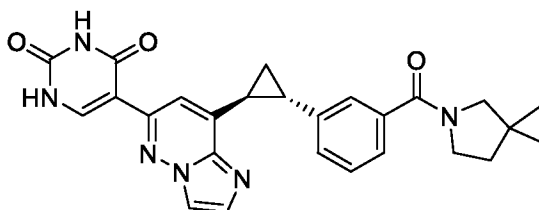
15 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и азетидина гидрохлорид на 3,3-дифторпирролидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 479,04 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63–11,49 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,46–7,35 (м, 4H), 3,90 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 3,76–3,64 (м, 2H), 2,91–2,82 (м, 1H), 2,78 (дт, J = 10,0, 5,3 Гц, 1H), 2,48–2,37 (м, 2H), 2,06 (дт, J = 9,8, 5,3 Гц, 1H), 1,83 (дт, J = 10,9, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,10, - 100,54–100,75 (м), -101,78–102,00 (м).

Пример 307. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



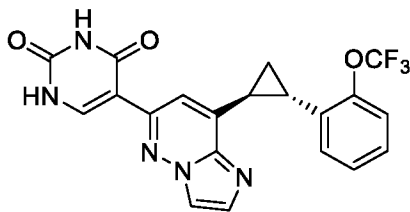
[2107] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя азетидина гидрохлорид на 3,3-диметилпирролидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 471,15 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 15,7, 7,9 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 3,57–3,51 (м, 1H), 3,51–3,46 (м, 1H), 3,22 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,87–2,80 (м, 1H), 2,77 (дт, J = 9,9, 5,5 Гц, 1H), 2,13–2,05 (м, 1H), 1,83–1,76 (м, 1H), 1,68 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 1,64 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 1,10 (с, 3H), 0,97 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,97.

Пример 308. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2108] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и азетидина гидрохлорид на 3,3-диметилпирролидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 471,16 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54 (с, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,41–7,31 (м, 4H), 3,55 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 3,48 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 3,23 (с, 1H), 3,16 (с, 1H), 2,86 (дт, J = 10,0, 5,8 Гц, 1H), 2,77 (дт, J = 9,8, 5,4 Гц, 1H), 2,07 (дт, J = 11,1, 5,4 Гц, 1H), 1,85–1,77 (м, 1H), 1,69 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 1,64 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 1,11 (с, 3H), 0,98 (д, J = 2,9 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,89.

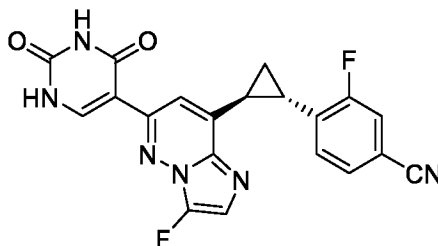
Пример 309. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2109] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

5 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 430,05 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,51–7,25 (м, 4H), 3,04 (дт, J = 9,6, 5,8 Гц, 1H), 2,74 (дт, J = 9,9, 5,5 Гц, 1H), 2,09 (дт, J = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 1,84 (дт, J = 8,3, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -56,92, -75,19.

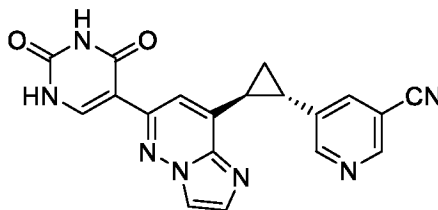
Пример 310. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил.



[2110] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-

15 б)пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 407,00 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 10,2, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,57–7,52 (м, 2H), 7,49 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,11 (дт, J = 9,2, 5,8 Гц, 1H), 2,86–2,77 (м, 1H), 2,23 (ддд, J = 9,0, 6,1, 4,8 Гц, 1H), 1,94–1,85 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,03, -118,11 (дд, J = 10,2, 7,7 Гц), -155,57 (д, J = 7,0 Гц).

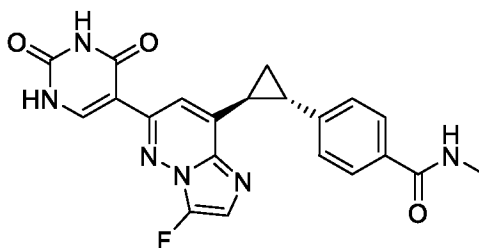
Пример 311. 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)никотинонитрил.



[2111] 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

5 ил)циклопропил)никотинонитрил в виде рацемата получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)никотинонитрил и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–60% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 372,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,67–11,48 (м, 2H), 8,87 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,85 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,21 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 2,98–2,90 (м, 1H), 2,90–2,83 (м, 1H), 2,19 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,94 (дт, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,29.

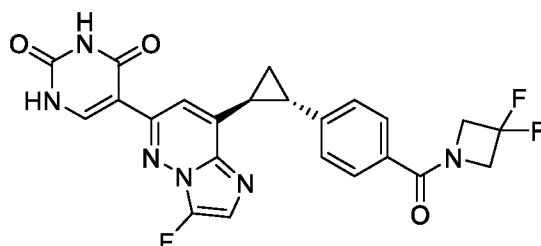
Пример 312. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-N-метилбензамид.



[2112] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-

б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-N-метилбензамид в виде рацемата получали способом, описанным для примера 289, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и азетидина гидрохлорид на 2 М метиламин в ТГФ и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 421,04 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58–11,48 (м, 2H), 8,37 (к, J = 4,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,83–7,74 (м, 2H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,34–7,30 (м, 2H), 2,88 (ддд, J = 9,0, 6,5, 4,8 Гц, 1H), 2,77 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 2,76–2,71 (м, 1H), 2,13 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,85–1,77 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,89, -155,59 (д, J = 7,3 Гц).

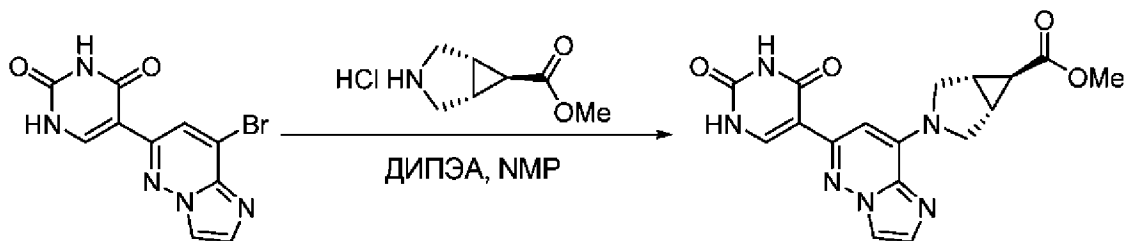
Пример 313. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2113] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 289, но заменяя 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту на рацемическую 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензойную кислоту и азетидина гидрохлорид на 3,3-дифторазетидина гидрохлорид и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 483,01 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,66–7,61 (м, 2H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,38–7,32 (м, 2H), 4,97–4,64 (м, 2H), 4,64–4,26 (м, 2H), 2,92–2,85 (м, 1H), 2,79–2,71 (м, 1H), 2,16 (дт, J = 10,6, 5,5 Гц, 1H), 1,81 (дт, J = 8,7, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -100,10 (п, J = 12,6 Гц), -155,57 (д, J = 7,1 Гц).

[2114] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион разделяли с помощью SFC с использованием 35% EtOH на колонке OJ-H. Пример 313 представлял собой второй пик элюирования. ЭР/МС m/z: 483,02 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,60–11,49 (м, 2H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,67–7,60 (м, 2H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,37–7,31 (м, 2H), 4,84–4,67 (м, 2H), 4,55–4,41 (м, 2H), 2,88 (дд, J = 9,0, 6,5, 4,4 Гц, 1H), 2,78–2,72 (м, 1H), 2,16 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,81 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,18, -100,11 (п, J = 12,6 Гц), -155,56 (д, J = 7,1 Гц).

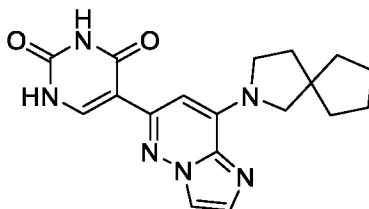
Пример 314. Метил-(1R, 5S,6r)-3-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат.



[2115] В 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (100 мг, 0,33 ммоль) и метил-(1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата гидрохлорид (64 мг, 0,36 ммоль, 1,1 экв.) в NMP (3 мл) добавляли ДИПЭА (0,13 мл, 0,71 ммоль, 2,2 экв.) и смесь нагревали до 130°C. Через 24 часа материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–60% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением метил-(1R,5S,6r)-3-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 369,08 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц,

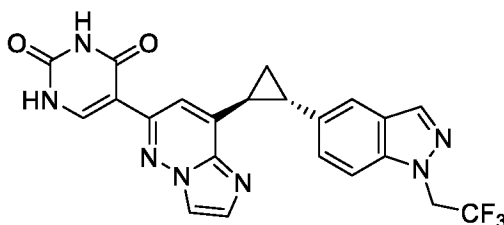
ДМСО-d6) δ 11,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,35 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,45–4,23 (м, 2H), 3,85–3,77 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,32–2,26 (м, 2H), 1,62 (т, J = 3,1 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,90.

Пример 315. 5-(8-(2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



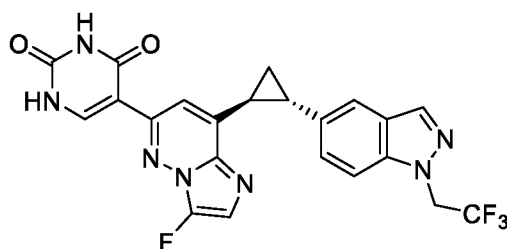
[2116] 5-(8-(2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 314, но заменяя метил-(1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата гидрохлорид на 2-азаспиро[4.4]нонан и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 353,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,39 (с, 1H), 11,36 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,06–8,01 (м, 1H), 7,94 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 3,88–3,49 (м, 4H), 1,91 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,73–1,64 (м, 4H), 1,64–1,51 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,15.

Пример 316. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2117] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 468,00 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62–11,48 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,75 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 5,44 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,96–2,89 (м, 1H), 2,81–2,74 (м, 1H), 2,04 (дт, J = 10,0, 5,3 Гц, 1H), 1,85 (дт, J = 8,6, 5,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,15 (т, J = 9,1 Гц) .

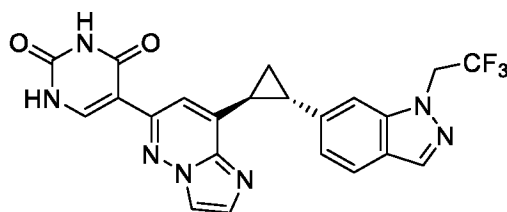
Пример 317. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2118] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 486,00 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58–11,47 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 5,43 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,95 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,76–2,68 (м, 1H), 2,14–2,03 (м, 1H), 1,81 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,16 (т, J = 9,2 Гц), -155,62 (д, J = 7,0 Гц).

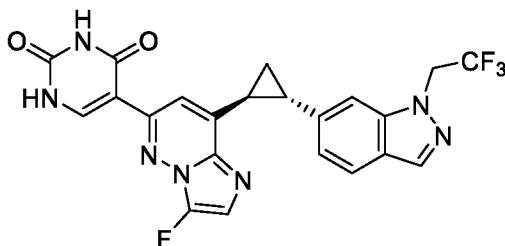
Пример 318. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2119] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 468,00 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,61 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 11,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,06 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,11 (дд, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 5,41 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 2,96 (ддд, J = 9,0, 6,4, 4,3 Гц, 1H), 2,83 (дт, J = 9,9, 5,4 Гц, 1H), 2,08 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,94 (дт, J = 8,5, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,07 (т, J = 9,1 Гц), -75,32.

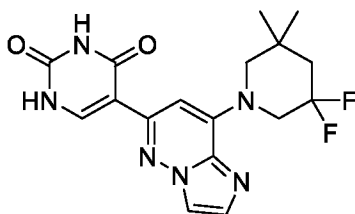
Пример 319. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2120] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 486,00 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58–11,47 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 5,43 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,95 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,76–2,68 (м, 1H), 2,14–2,03 (м, 1H), 1,81 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,16 (т, J = 9,2 Гц), -155,62 (д, J = 7,0 Гц).

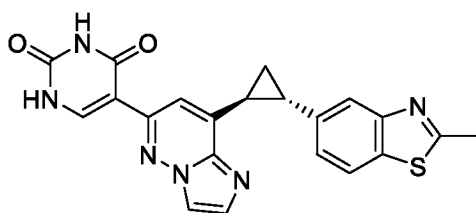
Пример 320. 5-(8-(3,3-дифтор-5,5-диметилпиперидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2121] 5-(8-(3,3-дифтор-5,5-диметилпиперидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-

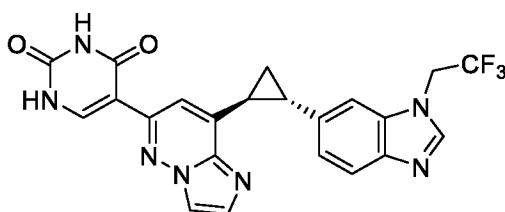
2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 314, но заменяя метил-(1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата гидрохлорид на 3,3-дифтор-5,5-диметилпиперидин, нагреваемый в течение 48 ч, и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (5-90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 377,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,39–11,33 (м, 1H), 8,05 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,64 (т, J = 12,4 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 1,98 (т, J = 15,0 Гц, 2H), 1,03 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,15, -94,90 (п, J = 13,7, 13,3 Гц).

Пример 321. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



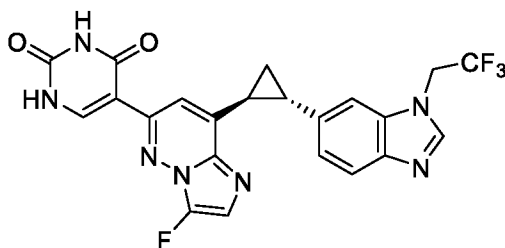
[2122] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 417,02 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,65–11,50 (м, 2H), 8,39 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,00–7,91 (м, 2H), 7,82 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,31 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 2,93 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,83 (ддд, J = 8,7, 5,8, 4,2 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,08 (дт, J = 9,1, 5,3 Гц, 1H), 1,89 (ддд, J = 8,7, 6,4, 5,0 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,16.

Пример 322. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2123] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 468,04 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,61 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 11,57 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,41 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,27 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 5,41 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,96 (ддд, J = 9,1, 6,4, 4,3 Гц, 1H), 2,84–2,75 (м, 1H), 2,06 (дт, J = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 1,95–1,86 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,70 (т, J = 9,2 Гц), -75,38.

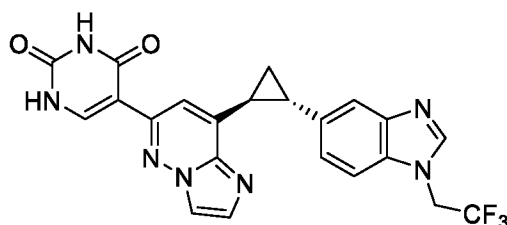
Пример 323. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2124] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–

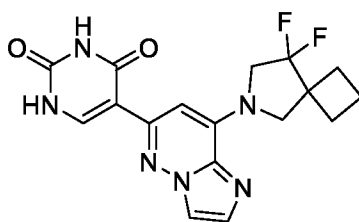
90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 486,00 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58–11,47 (м, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,26 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 5,39 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 3,02 (ддд, J = 9,2, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,73 (дт, J = 9,5, 5,3 Гц, 1H), 2,14 (дт, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 1,84 (дт, J = 8,5, 5,2 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,74 (т, J = 9,1 Гц), -75,32, -155,55 (д, J = 7,0 Гц).

Пример 324. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



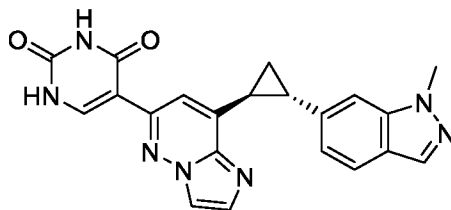
[2125] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 468,03 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,64 (дд, J = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 11,59 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,46 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,65 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 5,43 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,90 (ддд, J = 9,1, 6,4, 4,3 Гц, 1H), 2,86–2,78 (м, 1H), 2,01 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,92 (дт, J = 8,5, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,74 (т, J = 9,2 Гц), -75,37.

Пример 325. 5-(8-(8,8-дифтор-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2126] 5-(8-(8,8-дифтор-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 314, но заменяя метил-(1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата гидрохлорид на 8,8-дифтор-6-азаспиро[3.4]октан и очищали фильтрацией в виде соли HCl. ЭР/МС m/z: 375,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,40 (с, 1H), 11,37 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,42–4,22 (м, 2H), 4,16–3,97 (м, 2H), 2,39–2,28 (м, 2H), 2,10–2,01 (м, 2H), 2,01–1,93 (м, 1H), 1,94–1,79 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -116,97.

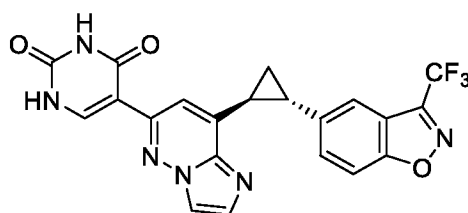
Пример 326. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2127] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

5 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 400,02 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,03 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,98 (дт, J = 9,4, 5,7 Гц, 1H), 2,81 (дт, J = 9,8, 5,4 Гц, 1H), 2,17–2,08 (м, 1H), 1,96–1,87 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,91.

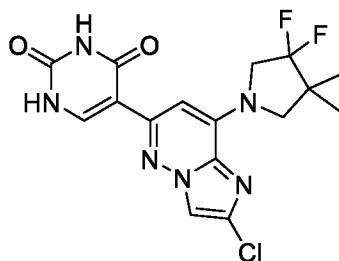
Пример 327. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)бензо[d]изоксазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2128] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)бензо[d]изоксазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

15 б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде рацемата получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на рацемический 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-(трифторметил)бензо[d]изоксазол и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 455,00 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (дд, J = 9,0, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 3,09 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,6 Гц, 1H), 2,87–2,80 (м, 1H), 2,18–2,10 (м, 1H), 1,93 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -62,09, -74,93.

Пример 328. 5-(2-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион.



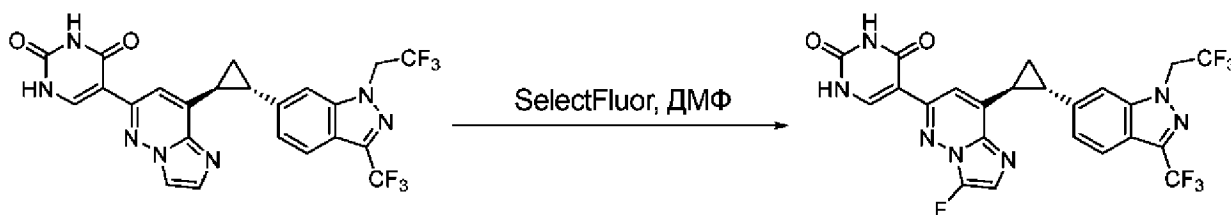
[2129] К 2-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5 -

ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазину (40 мг, 0,09 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли TMSI (0,09 мл, 0,63 ммоль).

Через 4 часа добавляли дополнительное количество TMSI (0,05 мл, 0,35 ммоль). Через еще 17 ч. добавляли MeOH к смеси и твердые вещества выделяли фильтрованием с получением 5-(2-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в виде соли HI.

ЭР/МС *m/z*: 397,00 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,49–11,36 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,54–4,18 (м, 2H), 3,99–3,66 (м, 2H), 1,20 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -115,35 (т, J = 12,8 Гц).

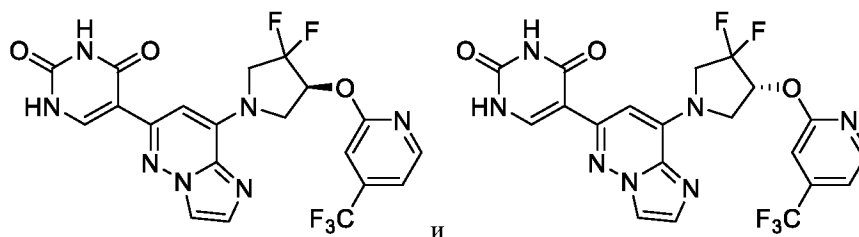
Пример 329. 5-(3-фтор-8-((1*S*,2*S*)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1*H*-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион.



[2130] В раствор из примера 607 (115,6 мг, 0,02 ммоль) в ДМФ (0,7 мл) добавляли SelectFluor (11 мг, 0,03 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. Непосредственную очистку реакционной смеси осуществляли с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (5–90% MeCN/H₂O с 0,1% TFA) с получением 5-(3-фтор-8-((1*S*,2*S*)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1*H*-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. ЭР/МС *m/z*: 554,00 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,63–11,42 (м,

2H), 8,04 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 8,6, 1,1 Гц, 1H), 5,62 (к, J = 9,2, 8,8 Гц, 2H), 3,16–3,06 (м, 1H), 2,88–2,76 (м, 1H), 2,26–2,17 (м, 1H), 1,97–1,82 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,43, -70,03 (т, J = 9,0 Гц), -155,55 (д, J = 7,0 Гц).

Примеры 330 и 331. (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



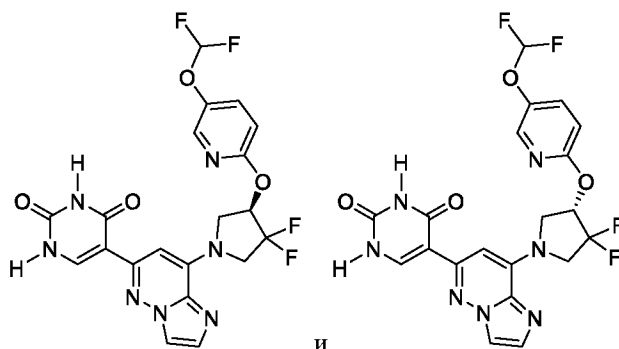
[2131] Раствор 8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (100 мг, 0,19 ммоль) в 1 н. смеси HCl:MeOH, 1:1, (2 мл) нагревали до 80°C. Через 3 часа реакционный растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 5-(8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 496,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,49–11,28 (м, 2H), 8,53 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 5,4, 1,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,01 (дд, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 4,82–4,36 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -64,03, -75,18, -108,34, -119,74 (д, J = 236,7 Гц).

[2132] 5-(8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион очищали с помощью хиральной колонки SFC с получением двух отдельных энантиомеров (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона и (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

Пример 330. (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. ЭР/МС m/z: 496,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,49–11,28 (м, 2H), 8,53 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 5,4, 1,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,01 (дд, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 4,82–4,36 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -64,03, -75,18, -108,34, -119,74 (д, J = 236,7 Гц). И

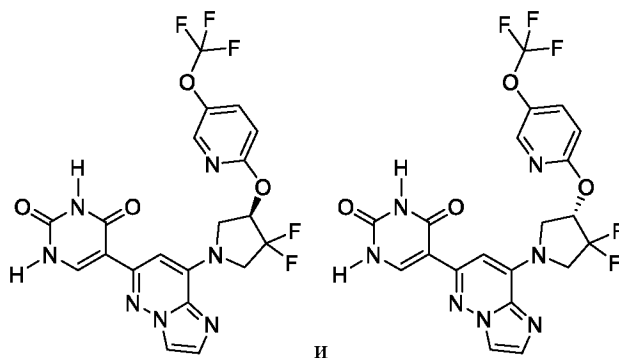
Пример 331. (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. ЭР/МС m/z: 496,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,49–11,28 (м, 2H), 8,53 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 5,4, 1,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,01 (дд, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 4,82–4,36 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -64,03, -75,18, -108,34, -119,74 (д, J = 236,7 Гц).

Примеры 332 и 333. (R)-5-(8-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и (S)-5-(8-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2133] 5-(8-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион очищали на хиральной колонке SFC с получением двух отдельных энантиомеров (R)-5-(8-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона ЭР/МС m/z : 494,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 9,18 (с, 2H), 8,11 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J = 9,0, 3,0$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,98–6,47 (м, 2H), 5,88 (дк, $J = 8,3, 4,3$ Гц, 1H), 4,59–4,32 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил- d_3) δ -77,24, -83,60 (д, $J = 73,9$ Гц), -108,66–-110,24 (м), -121,52–-122,84 (м). и (S)-5-(8-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. ЭР/МС m/z : 494,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 9,18 (с, 2H), 8,11 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J = 9,0, 3,0$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,98–6,47 (м, 2H), 5,88 (дк, $J = 8,3, 4,3$ Гц, 1H), 4,59–4,32 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил- d_3) δ -77,24, -83,60 (д, $J = 73,9$ Гц), -108,66–-110,24 (м), -121,52–-122,84 (м).

Примеры 334 и 335. (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2134] 5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примеров 330 и 331,

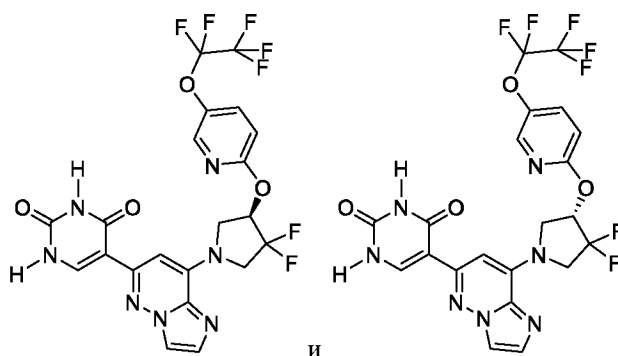
заменяя промежуточное соединение 514 на промежуточное соединение 516, и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ в виде соли TFA.

[2135] 5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион разделяли на хиральной колонке SFC с получением двух
5 отдельных энантиомеров (S)-5-(8-(4-((5-(1,1-дифторэтоксипиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диола и (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диола.

Пример 334. (R)-5-(8-(4-((5-(1,1-трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-
10 ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион ЭР/МС m/z: 512,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,16 (с, 2H), 8,24 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,77–7,70 (м, 1H), 7,68 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,08–6,87 (м, 2H), 5,90 (тт, J = 8,6, 3,9 Гц, 1H), 4,61–4,34 (м, 3H), 4,21 (д, J = 12,4 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -60,13, -77,24 (д, J = 1,5 Гц), -106,81–111,83 (м), -122,07 (д, J = 240,9 Гц).

Пример 335. (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-
b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион ЭР/МС m/z: 512,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-
d₃) δ 9,16 (с, 2H), 8,24 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,77–7,70 (м, 1H),
7,68 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,08–6,87 (м, 2H), 5,90 (тт, J = 8,6, 3,9 Гц, 1H), 4,61–4,34 (м, 3H), 4,21 (д, J = 12,4 Гц,
1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -60,13, -77,24 (д, J = 1,5 Гц), -106,81–111,83 (м), -122,07 (д, J =
20 240,9 Гц).

**Примеры 336 и 337. (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(перфторэтоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-
ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-
(дифторэтоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-
25 2,4(1H,3H)-дион**



[2136] 5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(перфторэтоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-
b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примеров 330 и 331,
заменяя промежуточное соединение 514 на промежуточное соединение 517, и очищали с помощью ОФ-
30 ВЭЖХ в виде соли TFA.

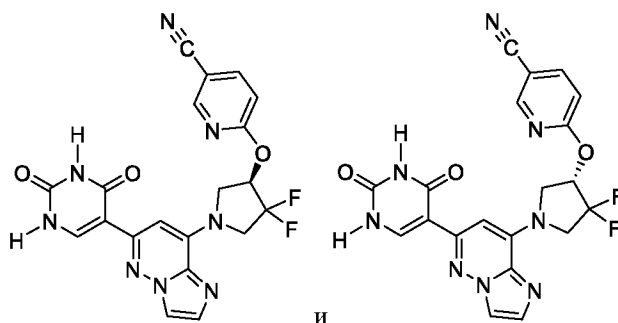
[2137] 5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(перфторэтоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-
b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион очищали на хиральной колонке SFC с получением двух

отдельных энантиомеров (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(перфторэтоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона и (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(перфторэтоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

- 5 Пример 336. (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(перфторэтоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион ЭР/МС m/z: 562,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,17 (с, 2H), 8,23 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 10,3, 2,3 Гц, 2H), 7,13–6,81 (м, 2H), 5,91 (г, J = 4,3 Гц, 1H), 4,54–4,34 (м, 3H), 4,20 (дт, J = 12,3, 2,6 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -77,25, -87,18, -89,01, -108,05–111,75 (м), -120,35–123,36 (м). Пример 337. (S)-
- 10 5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(перфторэтоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион ЭР/МС m/z: 562,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,17 (с, 2H), 8,23 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 10,3, 2,3 Гц, 2H), 7,13–6,81 (м, 2H), 5,91 (г, J = 4,3 Гц, 1H), 4,54–4,34 (м, 3H), 4,20 (дт, J = 12,3, 2,6 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -77,25, -87,18, -89,01, -108,05–111,75 (м), -120,35–123,36 (м).

15

Примеры 338 и 339. (R)-6-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)никотинитрил и (S)-6-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)никотинитрил



20

[2138] 6-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)никотинитрил получали способом, описанным для примеров 330 и 331, заменяя промежуточное соединение 514 на промежуточное соединение 518, и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ в виде соли TFA.

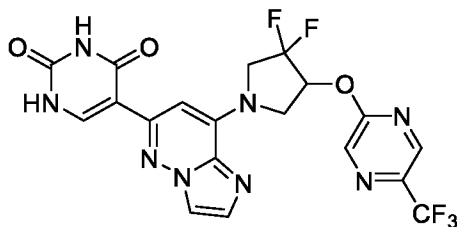
- 25 **[2139]** 6-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)никотинитрил очищали на хиральной колонке SFC с получением двух отдельных энантиомеров (S)-6-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)никотинитрила и (R)-6-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)никотинитрила.
- 30

[2140] Пример 338. (R)-6-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)никотинитрил. ЭР/МС m/z: 453,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,30 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 8,61 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,15–8,02 (м, 2H), 8,02 (д, J =

1,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,04 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,00 (ддт, J = 8,3, 4,9, 3,1 Гц, 1H), 4,46 (тд, J = 18,2, 10,3 Гц, 3H), 4,19 (дт, J = 12,1, 2,7 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -77,23, -109,58 (д, J = 241,9 Гц), -121,92 (д, J = 241,8 Гц).

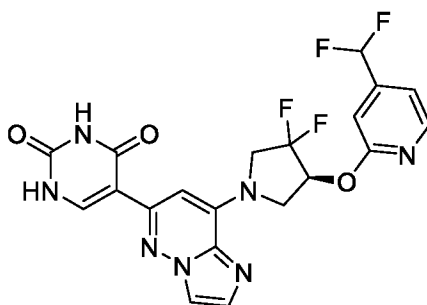
[2141] (S)-6-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)никотинитрил. ЭР/МС m/z: 453,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,30 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 8,61 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,15–8,02 (м, 2H), 8,02 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,04 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,00 (ддт, J = 8,3, 4,9, 3,1 Гц, 1H), 4,46 (тд, J = 18,2, 10,3 Гц, 3H), 4,19 (дт, J = 12,1, 2,7 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -77,23, -109,58 (д, J = 241,9 Гц), -121,92 (д, J = 241,8 Гц).

Пример 340. 5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2142] 5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 330, но заменяя 8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ в виде соли ТФА. ЭР/МС m/z: 497,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,22 (с, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,45 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,04–5,84 (м, 1H), 4,61–4,37 (м, 3H), 4,26 (дт, J = 12,5, 2,7 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -68,01, -77,26, -106,97–111,19 (м), -118,61–123,19 (м).

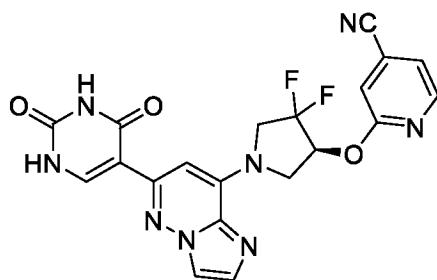
Пример 341. (S)-5-(8-(4-((4-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2143] (S)-5-(8-(4-((4-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-

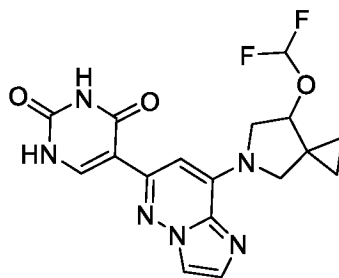
циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на (S)-8-4-((4-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 478,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,09 (д, J = 14,7 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,99–6,51 (м, 2H), 5,95 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,49 (тд, J = 20,8, 8,3 Гц, 3H), 4,23 (д, J = 12,4 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -77,27, -108,96–109,60 (м), -117,17 (д, J = 55,4 Гц), -121,70–122,36 (м).

Пример 342. 2-[(3S)-1-[6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]оксипиридин-4-карбонитрил



[2144] 2-[(3S)-1-[6-(2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ил]оксипиридин-4-карбонитрил способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на (S)-2-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)изоникотинитрил и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 453,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,12 (д, J = 15,2 Гц, 2H), 8,41 (дд, J = 5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,03–7,93 (м, 1H), 7,89 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 5,2, 1,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,92 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 4,67–4,33 (м, 3H), 4,26 (д, J = 12,8 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -77,18, -109,11 (д, J = 246,1 Гц), -120,61–123,05 (м).

Пример 343. 5-[8-[7-(дифторметокси)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион

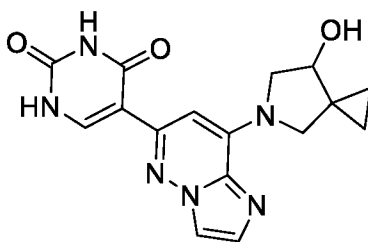


[2145] 5-(8-(7-(дифторметокси)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 342, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 7-(дифторметокси)-5-азаспиро[2.4]гептан и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ в

виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 391,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,11 (с, 2H), 7,99 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,48 (т, J = 75,5 Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,36 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,11 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 3,64 (м, 1H), 1,11–0,83 (м, 3H), 0,79 (дт, J = 10,0, 5,0 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -77,04, -80,78–82,87 (м).

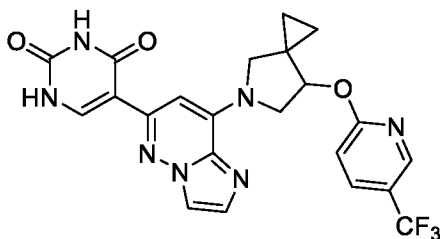
5

Пример 344. 5-[8-(7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



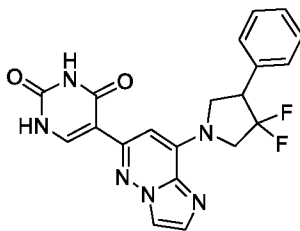
- [2146] 5-(8-(7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ол. ЭР/МС m/z: 341,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,37 (дд, J = 10,7, 4,1 Гц, 2H), 8,04 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 3,79 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 2,58–2,51 (м, 4H), 0,89 (дт, J = 11,1, 5,0 Гц, 1H), 0,66 (дт, J = 16,5, 5,5 Гц, 3H).

Пример 345. 5-[8-[7-[5-(трифторметил)-2-пиридил]окси]-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



- [2147] 5-(8-(7-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(7-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b] и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 486,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,20 (д, J = 33,4 Гц, 2H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,05–7,98 (м, 1H), 7,96 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,03–6,84 (м, 2H), 4,79 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,21 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 4,17–4,01 (м, 2H), 3,34 (к, J = 7,8 Гц, 1H), 2,80–2,62 (м, 1H), 2,41 (к, J = 10,8 Гц, 1H), 2,35–2,19 (м, 1H), 1,68 (дк, J = 11,9, 8,8 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -62,59, -77,09.

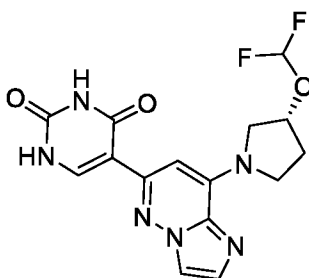
Пример 346. 5-(8-(3,3-дифтор-4-фенилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2148] 5-(8-(3,3-дифтор-4-фенилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-

2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 442, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 3,3-дифтор-4-фенилпирролидин, заменяя 3,3,4,4-тетрафторпирролидин, и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ. ЭР/МС m/z: 411,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,51–11,28 (м, 2H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,47–7,22 (м, 6H), 6,68 (с, 1H), 4,52 (д, J = 30,3 Гц, 2H), 4,18 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,10, -108,01.

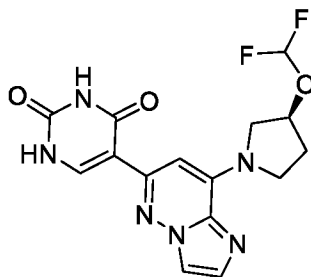
Пример 347. (R)-5-(8-(3-(диформетокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2149] (R)-5-(8-(3-(диформетокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-

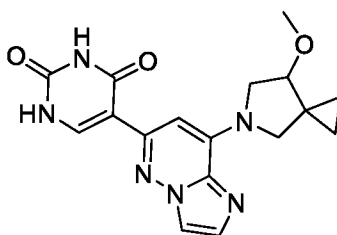
2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на (R)-8-(3-(диформетокси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ. ЭР/МС m/z: 365,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,50–11,10 (м, 2H), 8,06 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,05–6,50 (м, 2H), 5,16–4,90 (м, 1H), 2,26 (ддд, J = 19,5, 10,7, 8,0, 4,0 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,33, -81,14 (д, J = 75,5 Гц).

Пример 348. (S)-5-(8-(3-(дифторметокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



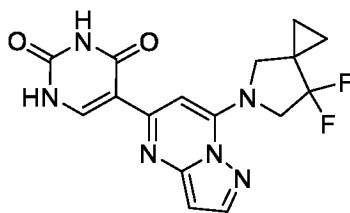
[2150] (S)-5-(8-(3-(дифторметокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на (S)-8-(3-(дифторметокси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 365,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,16 (с, 2H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,50 (т, J = 75,3 Гц, 1H), 5,02 (п, J = 3,7 Гц, 1H), 4,12 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 3,90 (к, J = 9,5, 9,0 Гц, 2H), 2,32 (тт, J = 6,1, 3,7 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -77,12, -83,13 (дд, J = 75,2, 5,4 Гц).

Пример 349. 5-(8-(7-метокси-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



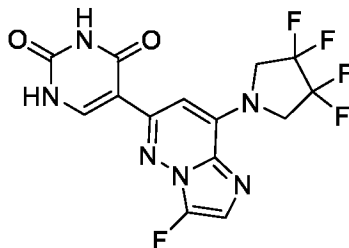
[2151] 5-(8-(7-метокси-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 442, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 7-метокси-5-азаспиро[2.4]гептан. ЭР/МС m/z: 355,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,38 (дд, J = 10,5, 4,1 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 3,52 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 2,70 (с, 1H), 2,18 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 2,02–1,81 (м, 1H), 1,04–0,93 (м, 1H), 0,84 (дт, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H), 0,74–0,54 (м, 2H).

Пример 350. 5-(7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



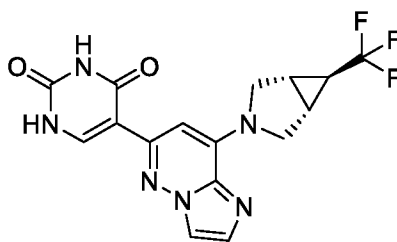
[2152] 5-(7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин. ЭР/МС m/z: 361,14. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,04 (с, 1H), 11,74 (с, 1H), 8,56 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 1,25–0,88 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -107,89.

Пример 351. 5-(3-фтор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



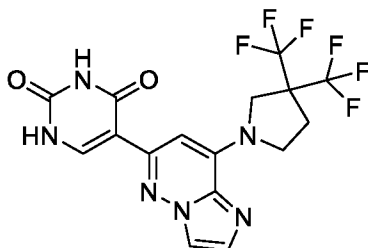
[2153] 5-(3-фтор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 389,00. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56–11,23 (м, 2H), 7,99 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,65 (т, J = 12,4 Гц, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,91, -122,77, -122,72–122,93 (м), -155,26 (д, J = 7,6 Гц).

Пример 352. 5-(8-((1R,5S,6r)-6-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2154] 5-(8-((1R,5S,6r)-6-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 442, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на (1R,5S,6r)-6-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан. ЭР/МС m/z: 379,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56–11,20 (м, 2H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,76 (д, J = 11,3 Гц, 3H), 2,26 (д, J = 3,2 Гц, 2H), 1,89 (тт, J = 7,4, 3,6 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -63,87 (д, J = 7,5 Гц), -75,07.

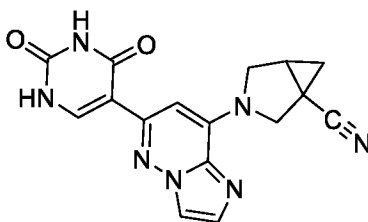
Пример 353. 5-(8-(3,3-бис(трифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2155] 5-(8-(3,3-бис(трифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-

2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 3-8-[3,3-бис(трифторметил)пирролидин-1-ил]-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z : 435,10. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,17 (с, 1H), 8,09 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,09 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,72 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -73,55, -78,07.

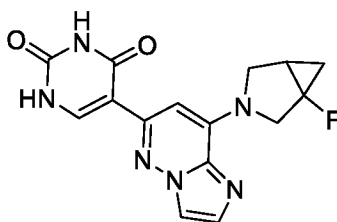
Пример 354. 3-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбонитрил



[2156] 3-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-3-

азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбонитрил получали способом, описанным для примера 442, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбонитрил. ЭР/МС m/z : 336,10. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,39 (д, $J = 18,6$ Гц, 2H), 8,04 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 3,89 (д, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,82–3,73 (м, 1H), 2,60 (дт, $J = 9,0, 5,0$ Гц, 1H), 1,58 (дд, $J = 8,6, 5,4$ Гц, 1H), 1,12 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H).

Пример 355. 5-(8-(1-фтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

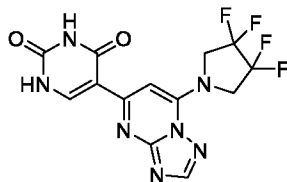


[2157] 5-(8-(1-фтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-

2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 442, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 1-фтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан. ЭР/МС m/z : 329,10. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,42 (с, 2H), 8,11 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,11 (т, $J = 10,6$ Гц, 2H), 3,92 (с,

2H), 2,37–2,19 (м, 1H), 1,63 (ддд, J = 16,5, 11,6, 8,1, 4,4 Гц, 1H), 1,02–0,72 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -199,67.

Пример 356. 5-(7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

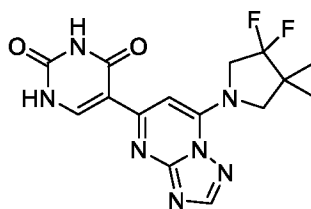


5

[2158] 5-(7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин. ЭР/МС m/z: 372,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 11,55 (с, 1H), 8,48 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,51 (с, 1H), 4,73 (ддд, J = 14,9, 10,2, 3,8 Гц, 5H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -122,69–122,82 (м).

10

Пример 357. 5-(7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

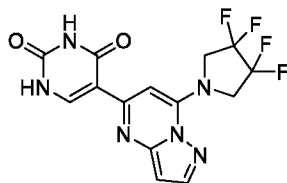


[2159] 5-(7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин. ЭР/МС m/z: 362,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 11,50 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 4,66 (т, J = 12,3 Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 1,06 (дд, J = 4,8, 3,1 Гц, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -107,51 (т, J = 12,5 Гц).

15

20

Пример 358. 5-(7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

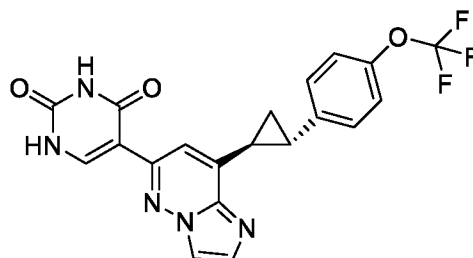


[2160] 5-(3-фтор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-7-

25

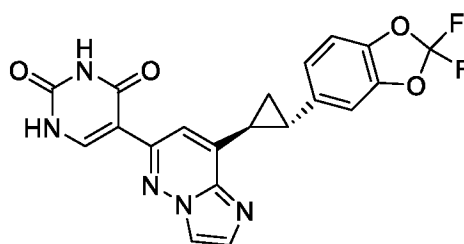
(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин ЭР/МС m/z: 371,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,60 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,49 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,70 (тд, J = 11,3, 10,8, 5,3 Гц, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,06, -122,08 (тд, J = 13,8, 12,6, 5,2 Гц).

5 **Пример 359. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



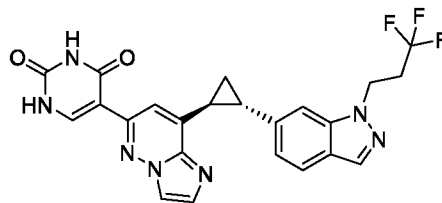
[2161] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 430,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,27 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,44–7,33 (м, 2H), 7,29–7,20 (м, 2H), 2,88–2,71 (м, 2H), 2,03–1,81 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -60,15, -77,61.

Пример 360. 5-(8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



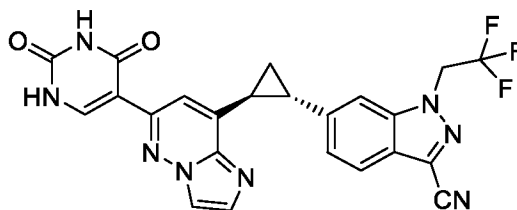
[2162] 5-(8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 426,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54 (с, 2H), 8,32 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,41–7,28 (м, 2H), 7,15 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 2,93–2,82 (м, 1H), 2,72 (ддд, J = 9,0, 5,9, 4,3 Гц, 1H), 2,09 (дт, J = 8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,79 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -49,75 (д, J = 2,3 Гц), -74,85.

Пример 361. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



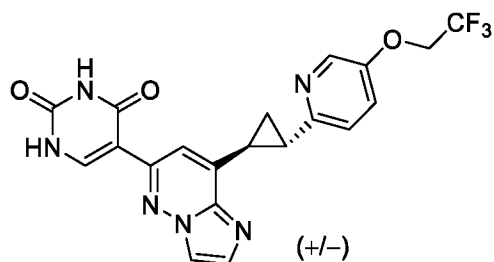
[2163] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 482,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,45 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,24–8,13 (м, 3H), 8,09 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,00 (дд, J = 8,8, 1,4 Гц, 1H), 4,70 (тд, J = 7,0, 1,8 Гц, 2H), 2,98 (кв, J = 10,9, 6,9 Гц, 2H), 2,81 (к, J = 4,6 Гц, 1H), 2,70 (ддд, J = 11,0, 6,5, 4,3 Гц, 1H), 2,54 (с, 0H), 2,06–1,98 (м, 1H), 1,90 (дк, J = 9,5, 6,6, 5,7 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -66,76 (т, J = 10,9 Гц), -77,25 (д, J = 6,6 Гц).

Пример 362. 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-карбонитрил



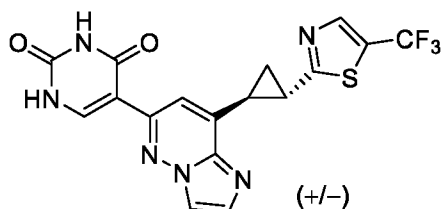
[2164] 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-карбонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-карбонитрил. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 493,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,40 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,09 (с, 2H), 7,84 (д, J = 9,4 Гц, 2H), 7,73 (д, J = 13,1 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,29 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 3,13 (дд, J = 7,3, 4,7 Гц, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -71,88 (т, J = 8,7 Гц), -76,87.

Пример 363. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



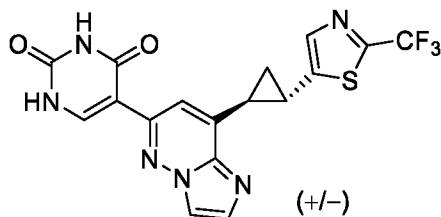
[2165] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 445,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,54 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,34 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,23–8,11 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,65–7,44 (м, 2H), 4,66 (к, J = 8,4 Гц, 2H), 3,20 (дт, J = 9,3, 5,2 Гц, 1H), 2,82 (ддд, J = 9,1, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,02 (ддд, J = 8,9, 6,3, 5,2 Гц, 1H), 1,92–1,87 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -75,34 (т, J = 8,4 Гц), -77,10.

Пример 364. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2166] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5-(трифторметил)тиазол. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 421,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,44 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,12 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 2,31–1,99 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -55,58, -77,15.

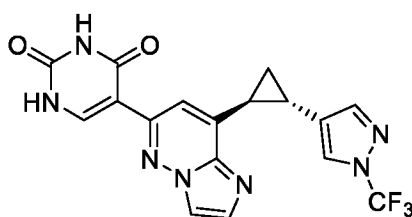
Пример 365. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2167] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

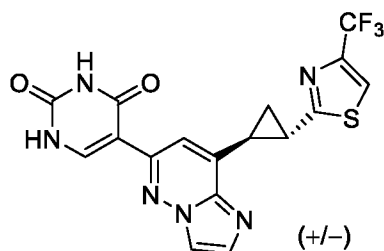
5 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)тиазол. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 421,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 8,34 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,08 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,31 (дт, J = 9,8, 5,4 Гц, 1H), 2,88 (ддд, J = 9,0, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 1,88 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -60,32, -75,15.

Пример 366. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2168] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 404,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,09–7,90 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 2,77 (дк, J = 12,3, 5,9 Гц, 1H), 2,71–2,59 (м, 1H), 2,11–1,91 (м, 1H), 1,79–1,59 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -59,68, -75,03.

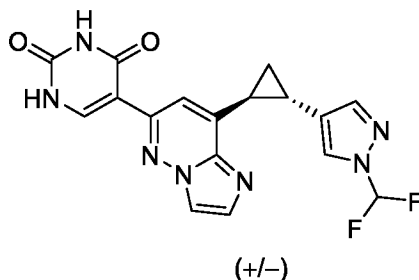
Пример 367. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2169] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

5 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-(трифторметил)тиазол. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 421,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,55 (с, 2H), 8,34 (дд, J = 5,4, 1,2 Гц, 2H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,51 (ддд, J = 8,8, 5,9, 4,3 Гц, 1H), 3,06 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,3 Гц, 1H), 2,27–2,16 (м, 1H), 2,06–1,83 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -62,89, -75,11.

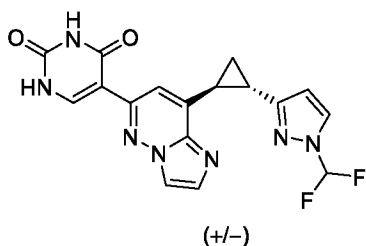
Пример 368. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2170] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

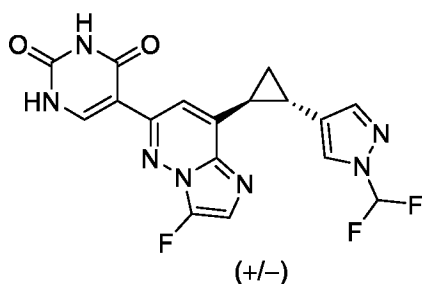
15 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 386,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,53 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,20 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,33 (т, J = 60,0 Гц, 1H), 2,84 (дт, J = 8,6, 5,1 Гц, 1H), 2,51 (ддд, J = 9,2, 6,5, 4,4 Гц, 1H), 1,86–1,64 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -77,11, -95,58, -95,74.

Пример 369. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



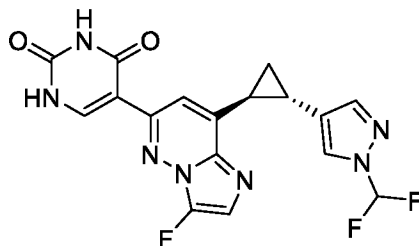
[2171] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 386,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,16 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,95–7,57 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 6,50 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 2,92 (дт, J = 9,1, 5,8 Гц, 1H), 2,88–2,76 (м, 1H), 2,02 (дт, J = 9,5, 4,9 Гц, 1H), 1,81–1,66 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,93, -94,15 (д, J = 2,7 Гц), -94,31.

Пример 370. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2172] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 404,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,93–7,58 (м, 2H), 7,55 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 2,77 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,62 (ддд, J = 8,8, 5,7, 4,3 Гц, 1H), 2,05–1,95 (м, 1H), 1,65 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,20, -93,98, -94,14, -155,65 (д, J = 7,3 Гц).

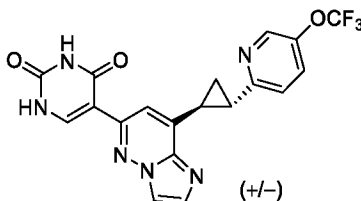
Пример 371. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2173] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-

5 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали путем хирального разделения 8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазина (рацемической смеси) с помощью колонки SFC (пик 1). ЭР/МС m/z: 404,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,93–7,58 (м, 2H), 7,55 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 2,77 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,62 (ддд, J = 8,8, 5,7, 4,3 Гц, 1H), 2,05–1,95 (м, 1H), 1,65 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,20, -93,98, -94,14, -155,65 (д, J = 7,3 Гц).

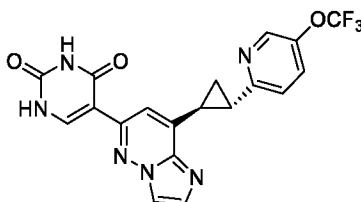
Пример 372. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2174] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

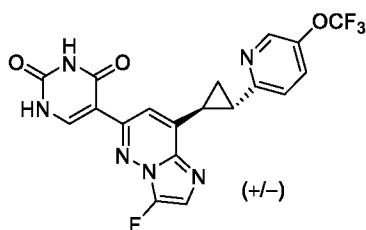
15 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 431,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,85–11,68 (м, 1H), 11,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,89–7,79 (м, 2H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,16–2,96 (м, 2H), 2,05–1,84 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -57,85.

Пример 373. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2175] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали хиральным разделением рацемической смеси 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона с помощью колонки SFC (пик 1). ЭР/МС m/z: 431,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,85–11,68 (м, 1H), 11,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,89–7,79 (м, 2H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,16–2,96 (м, 2H), 2,05–1,84 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -57,85.

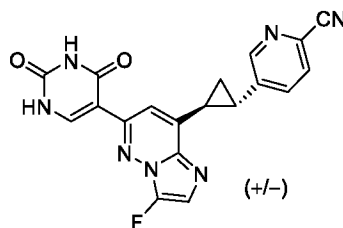
Пример 374. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2176] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 449,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,57–11,51 (м, 2H), 8,60 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,86–7,78 (м, 1H), 7,62 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58–7,48 (м, 2H), 3,12 (ддд, J = 8,7, 5,8, 4,2 Гц, 1H), 2,96 (ддд, J = 9,0, 6,1, 4,1 Гц, 1H), 2,18–2,06 (м, 1H), 1,87 (ддд, J = 9,4, 5,8, 4,0 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -57,86, -75,39, -155,54 (д, J = 7,0 Гц).

[2177]

Пример 375. 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)пиколинонитрил

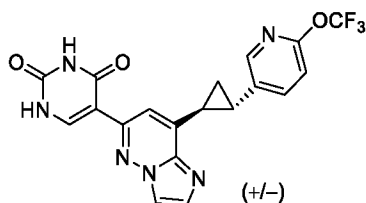


[2178] 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)пиколинонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)пиколинонитрил. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 390,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ

11,56 (д, J = 9,5 Гц, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,01 (дд, J = 16,7, 7,1 Гц, 2H), 7,92 (дд, J = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,60–7,53 (м, 2H), 3,04 (к, J = 6,5, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (дт, J = 9,9, 5,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, J = 10,2, 5,6 Гц, 1H), 1,92 (дт, J = 10,4, 5,7 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,43, -155,57 (д, J = 7,0 Гц).

[2179]

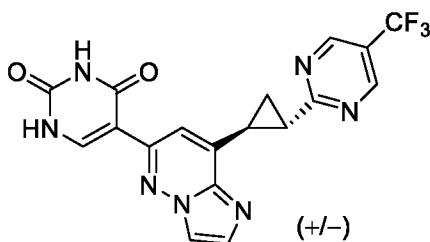
5 **Пример 376. 5-(8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



[2180] 5-(8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 431,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 8,44–8,26 (м, 2H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,95–7,77 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 3,00–2,88 (м, 1H), 2,80 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 2,15 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,85 (дт, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -55,65, -75,08.

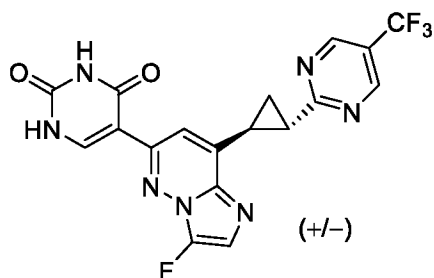
[2181]

Пример 377. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2182] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 416,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56 (д, J = 3,9 Гц, 2H), 9,20 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 3,34–3,01 (м, 2H), 2,30–2,15 (м, 1H), 2,01 (дд, J = 9,4, 5,7, 4,1 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -61,20, -75,17.

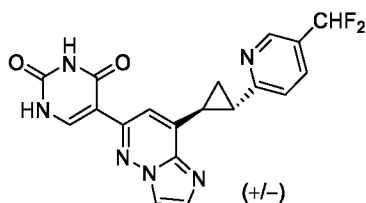
Пример 378. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2183] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

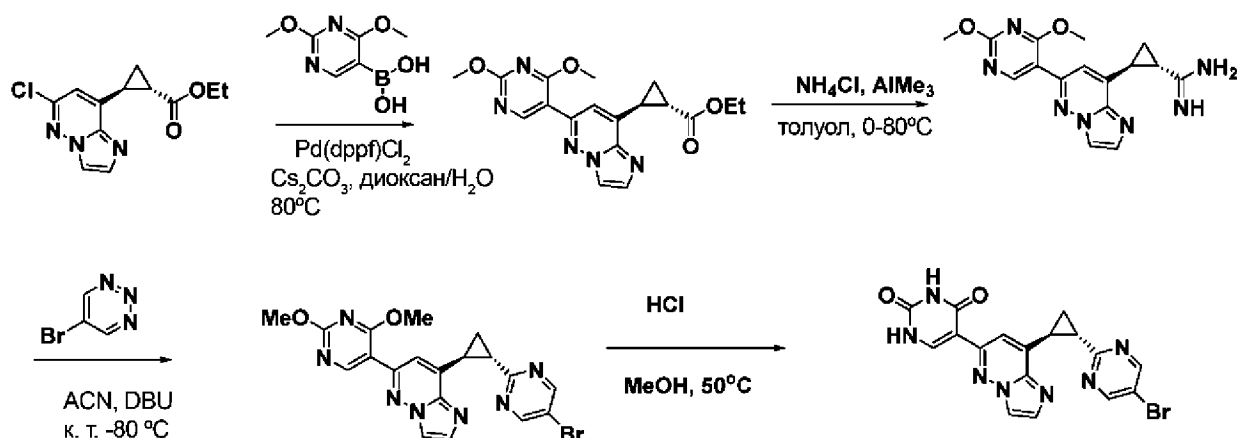
5 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 434,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54 (с, 2H), 9,18 (с, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,56 (т, J = 3,5 Гц, 2H), 3,26 (ддд, J = 9,1, 5,6, 4,1 Гц, 1H), 3,16–3,00 (м, 1H), 2,29 (ддд, J = 8,7, 6,1, 4,0 Гц, 1H), 2,11–1,88 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -61,23, -73,95, -155,48 (д, J = 7,3 Гц).

Пример 379. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2184] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 397,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 8,73 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,00–7,82 (м, 2H), 7,72–7,52 (м, 2H), 7,14 (т, J = 55,4 Гц, 1H), 3,16–2,93 (м, 2H), 2,15–2,01 (м, 1H), 2,00–1,86 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,24 (д, J = 2,2 Гц), -110,86, -111,01.

Пример 380. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пириимидин-2,4(1H,3H)-дион



[2185] Стадия 1. (2,4-диметоксипириимидин-5-ил)бороновую кислоту (1,38 г, 7,53 ммоль), этил-
 5 (1S,2S)-2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропанкарбоксилат (2 г, 7,53 ммоль),
 железо;циклопин-2,4-диен-1-ил(дифенил)фосфан;дихлорметан;дихлорпалладий (615 мг, 0,75 ммоль),
 карбонат цезия (4,9 г, 15,1 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (4 мл) в микроволновой пробирке
 и загружали аргон, реакционную смесь нагревали при 80 градусах в течение 1 ч. Реакционную смесь
 фильтровали и фильтрат выпаривали. Остаток очищали на колонке combi-flash с получением этил-(1S,2S)-
 10 2-(6-(2,4-диметоксипириимидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропан-1-карбоксилата. ЭР/МС
 m/z: 370,20.

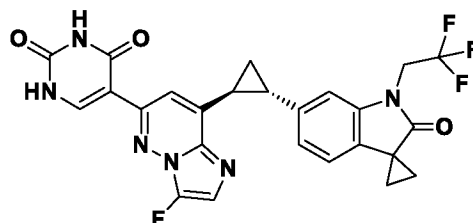
[2186] Стадия 2. Суспензию хлорида аммония (0,45 г, 8,53 ммоль) в толуоле (10 мл) медленно
 смешивали с 2 М раствором триметилалюминия (0,615 г, 8,53 ммоль) в толуоле при 0°C. После завершения
 выделения газа смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Затем добавляли этил-(1S,2S)-2-(6-(2,4-
 15 диметоксипириимидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропан-1-карбоксилат (0,7 г, 1,9 ммоль) и
 нагревали при 100 градусов в течение 2 ч. Гасили реакционную смесь с помощью MeOH. Фильтровали,
 промывали MeOH, выпаривали растворитель и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением
 (1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипириимидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропан-1-
 карбоксимидаида. ЭР/МС m/z: 340,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 8,94 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,24
 20 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,65 (с, 1H), 4,09 (д, J = 16,3 Гц, 6H), 3,46 (дд, J = 9,8,
 5,4 Гц, 1H), 2,61 (дт, J = 10,5, 5,6 Гц, 1H), 2,04 (дт, J = 9,3, 6,2 Гц, 1H), 1,94 (т, J = 4,2 Гц, 1H).

[2187] Стадия 3. 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,3 г, 2 ммоль) добавляли к (1S,2S)-2-[6-(2,4-
 диметоксипириимидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропанкарбоксамидину (0,34 г, 1 ммоль) в
 АЦН (5 мл), реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин., затем добавляли 5-бромтриазина,
 25 реакционную смесь нагревали при 80 градусах в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали с
 помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 8-((1S,2S)-2-(5-бромпиридин-2-
 ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипириимидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 454,10.

[2188] Стадия 4. Раствор 8-((1S,2S)-2-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипириимидин-
 5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (21 мг, 0,046 ммоль) растворяли в 1 н. HCl/MeOH (1:1) (2 мл) и нагревали до
 80°C в течение 1 часа. Затем растворитель выпаривали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением
 30 5-[8-((1S,2S)-2-(5-бромпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пириимидин-2,4-диона.

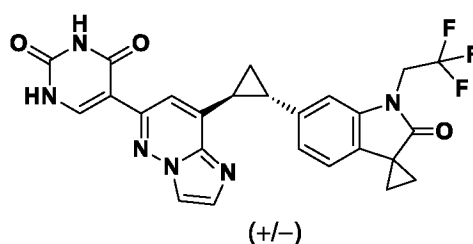
ЭР/МС m/z : 426,00. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,59 (дд, $J = 11,6, 4,2$ Гц, 2H), 8,93 (с, 2H), 8,43 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 3,03 (ддт, $J = 10,2, 6,4, 3,3$ Гц, 2H), 2,11 (ддд, $J = 9,0, 7,1, 3,5$ Гц, 1H), 1,93 (ддд, $J = 8,3, 6,2, 4,2$ Гц, 1H).

5 **Пример 381. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



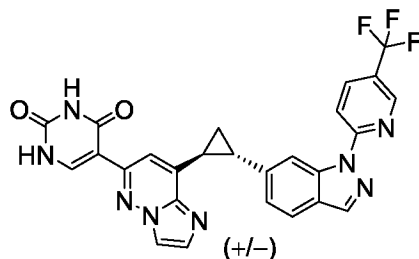
[2189] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z : 527,20. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 9,21 (с, 2H), 8,03 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,41 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,03–6,89 (м, 3H), 4,51 (к, $J = 9,2$ Гц, 2H), 2,79 (ддк, $J = 19,6, 9,9, 4,6$ Гц, 2H), 2,06 (дт, $J = 9,1, 5,5$ Гц, 1H), 1,77 (дд, $J = 8,7, 5,5$ Гц, 1H), 1,64 (т, $J = 4,1$ Гц, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил- d_3) δ -71,20 (т, $J = 9,2$ Гц), -77,29, -157,06 (д, $J = 6,8$ Гц).

Пример 382. 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-Оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемат)



[2190] 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-Оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат). ЭР/МС m/z : 509,10. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 9,41 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,18–8,10 (м, 2H), 7,96–7,88 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,01 (дд, $J = 7,8, 1,5$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,56 (к, $J = 9,2$ Гц, 2H), 3,04 (дт, $J = 9,3, 5,3$ Гц, 1H), 2,76–2,66 (м, 1H), 1,94–1,79 (м, 2H), 1,70–1,59 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил- d_3) δ -71,16 (т, $J = 9,1$ Гц), -77,07.

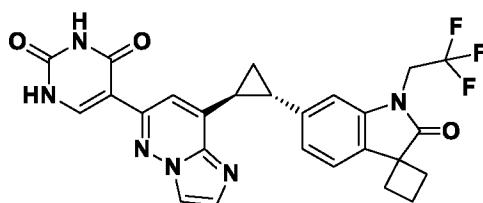
Пример 383. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемат)



[2191] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-

ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]индазол-6-ил]циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемат). ЭР/МС m/z: 531,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,57 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 9,00 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,41–8,33 (м, 2H), 8,18 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,09–8,02 (м, 1H), 7,90 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,31–7,24 (м, 1H), 3,05 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 2,87 (дт, J = 9,5, 5,1 Гц, 1H), 2,18 (дт, J = 10,6, 5,5 Гц, 1H), 1,95 (дт, J = 10,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -60,88, -75,17.

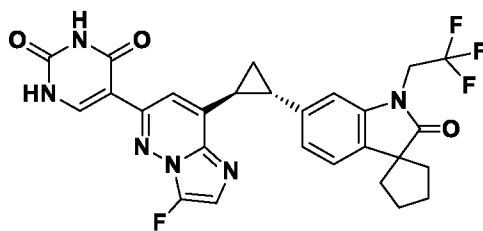
Пример 384. 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-Оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2192] 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-Оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-6'-

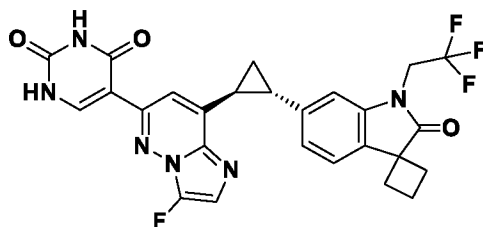
ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 523,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,31 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,16–8,02 (м, 2H), 7,88 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,55 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,51–4,29 (м, 2H), 2,97–2,85 (м, 1H), 2,80–2,66 (м, 1H), 2,60–2,46 (м, 2H), 2,45–2,17 (м, 4H), 1,90–1,73 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -71,20 (т, J = 9,1 Гц), -76,96.

Пример 385. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



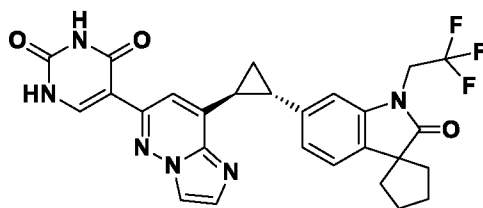
[2193] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 555,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,18 (с, 2H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,41 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,43 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,87–2,65 (м, 2H), 2,05 (ддт, J = 13,1, 8,7, 4,5 Гц, 7H), 1,90–1,83 (м, 2H), 1,83–1,65 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -71,20 (т, J = 9,1 Гц), -77,30, -157,08 (д, J = 6,9 Гц).

Пример 386. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



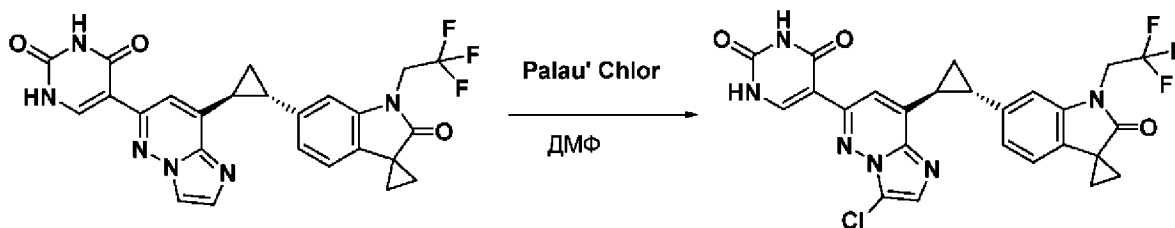
[2194] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 541,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,19 (с, 2H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,41 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,87–2,68 (м, 2H), 2,62–2,46 (м, 2H), 2,47–2,17 (м, 4H), 2,07 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 1,86–1,69 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -71,20 (т, J = 9,1 Гц), -77,29, -157,04 (д, J = 6,8 Гц).

Пример 387. 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



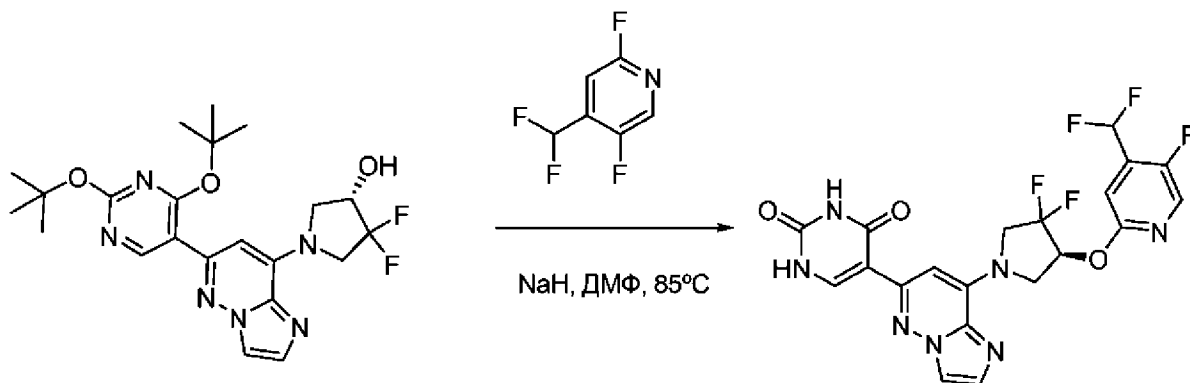
[2195] 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 537,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,33 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,16–8,07 (м, 2H), 7,93–7,83 (м, 2H), 7,25 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,06–6,98 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,45 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,92–2,85 (м, 1H), 2,69 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 2,04 (дд, J = 10,4, 6,1 Гц, 5H), 1,93–1,82 (м, 5H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -71,18 (т, J = 9,2 Гц), -77,04.

Пример 388. 5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2196] К раствору 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (84 мг, 0,165 ммоль) в ДМФ при комнатной температуре добавляли Palau' Chlor (35 мг, 0,165 ммоль) в ДМФ. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., а затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 543,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58–11,50 (м, 2H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,03–6,93 (м, 2H), 4,70 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 2,88 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,3 Гц, 1H), 2,74 (ддд, J = 8,8, 5,9, 4,4 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 1,87–1,74 (м, 1H), 1,66 (к, J = 4,0, 3,1 Гц, 2H), 1,58 (к, J = 4,7, 3,8 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -69,25 (т, J = 9,4 Гц), -75,25.

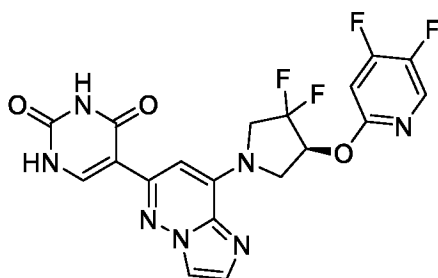
Пример 389. (S)-5-(8-(4-((4-(диформетил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2197] Добавляли NaH (7,5 мг, 0,195 ммоль) в (3S)-1-[6-(2,4-дитрет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]-4,4-дифторпирролидин-3-ол (30 мг, 0,065 ммоль) в ДМФ (2 мл), перемешивали при к. т. в течение 10 мин., затем к реакционной смеси добавляли 4-(диформетил)-2,5-дифторпиридин (21 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 30 мин., затем гасили водой и очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-5-(8-(4-((4-(диформетил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

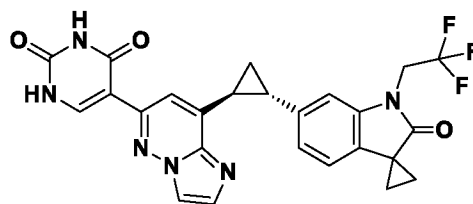
ЭР/МС m/z: 496,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,34 (д, J = 24,1 Гц, 2H), 8,23 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,15–6,80 (м, 2H), 5,90 (к, J = 7,9, 5,8 Гц, 1H), 4,55–4,46 (м, 3H), 4,15 (дт, J = 12,1, 2,7 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -77,27 (д, J = 4,7 Гц), -109,77 (д, J = 240,3 Гц), -119,60 (дд, J = 53,8, 40,3, 5,0 Гц), -122,22 (д, J = 241,8 Гц), -144,87 (т, J = 5,2 Гц).

Пример 390. (S)-5-(8-(4-((4,5-дифторпиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2198] (S)-5-(8-(4-((4,5-дифторпиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 389, но заменяя 4-(диформетил)-2,5-дифтор-пиридин на 2,4,5-трифторпиридин. ЭР/МС m/z: 464,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,34 (д, J = 14,9 Гц, 2H), 8,15–8,07 (м, 1H), 8,05 (дд, J = 4,2, 1,6 Гц, 2H), 7,83 (т, J = 3,5 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,95 (дд, J = 5,5, 1,3 Гц, 1H), 5,42 (тт, J = 5,0, 2,5 Гц, 1H), 4,56–4,35 (м, 3H), 4,35–4,17 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -70,42 (д, J = 23,2 Гц), -77,23, -108,15 (дтд, J = 243,9, 20,3, 8,0 Гц), -120,09–124,78 (м), -154,77 (дд, J = 23,1, 5,4, 2,7 Гц).

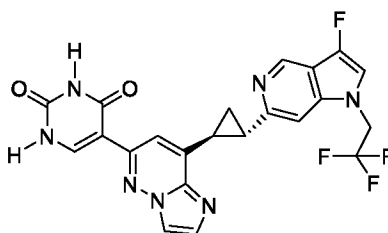
Пример 391. 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2199] 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали посредством хирального разделения ВЭЖХ с помощью SFC (пик 1) с рацемическим 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дионом. ЭР/МС m/z: 509,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,27 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 7,99 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,92 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,50 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,91–2,81 (м, 1H), 2,76 (дт, J = 10,2, 5,5 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 1,73 (дт, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 1,63 (т, J = 3,8 Гц, 4H), 1,30 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -71,19 (т, J = 9,2 Гц)

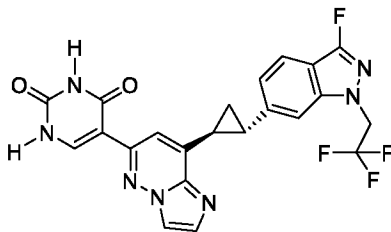
Пример 392. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2200] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-6-

20 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 486,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,57 (дд, J = 10,2, 4,1 Гц, 2H), 9,27 (с, 1H), 8,35 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 5,33 (к, J = 8,9 Гц, 2H), 3,39 (дт, J = 9,5, 5,5 Гц, 1H), 3,00 (ддд, J = 9,2, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,35–2,26 (м, 1H), 2,14–2,04 (м, 25 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,74 (т, J = 9,0 Гц), -75,24 (д, J = 2,8 Гц).

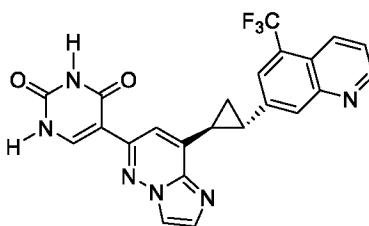
Пример 393. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2201] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

5 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z : 486,2 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,65 (дд, $J = 34,2, 4,1$ Гц, 2H), 8,51 (с, 1H), 8,17–8,08 (м, 2H), 7,89–7,66 (м, 3H), 7,21 (дд, $J = 8,5, 1,2$ Гц, 1H), 5,34 (к, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3,07–2,90 (м, 2H), 2,09–1,93 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -70,24 (т, $J = 9,0$ Гц), -133,85.

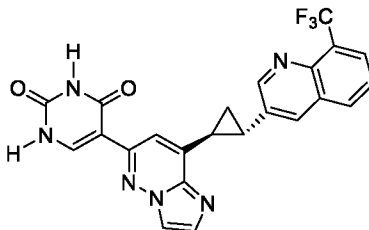
Пример 394. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2202] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

15 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-5-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z : 465,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,60 (д, $J = 10,1$ Гц, 2H), 9,06 (дд, $J = 4,3, 1,5$ Гц, 1H), 8,51–8,40 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,08 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,06–7,97 (м, 2H), 7,76–7,67 (м, 2H), 3,15 (дт, $J = 9,7, 5,6$ Гц, 1H), 3,00 (дт, $J = 9,6, 5,4$ Гц, 1H), 2,20 (дт, $J = 9,9, 5,7$ Гц, 1H), 2,10 (дт, $J = 8,7, 5,7$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -58,50, -75,27 (д, $J = 4,6$ Гц).

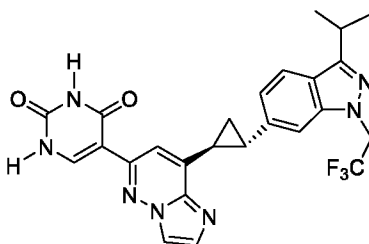
Пример 395. 5-(8-((1S,2S)-2-(8-(трифторметил)хинолин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2203] 5-(8-((1S,2S)-2-(8-(трифторметил)хинолин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

5 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-8-(трифторметил)хинолин. ЭР/МС m/z : 465,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,64–11,56 (м, 2H), 9,05 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,40 (дд, $J = 16,9, 2,0$ Гц, 2H), 8,28–8,21 (м, 1H), 8,11 (дд, $J = 25,4, 6,7$ Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,80–7,71 (м, 2H), 3,06 (дт, $J = 9,4, 5,6$ Гц, 1H), 3,01–2,91 (м, 1H), 2,24 (дт, $J = 9,3, 5,5$ Гц, 1H), 2,07 (дт, $J = 8,5, 5,5$ Гц, 1H).

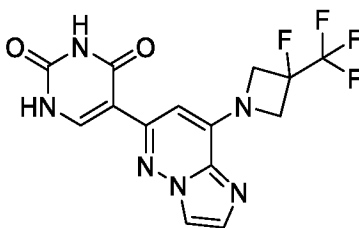
Пример 396. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-изопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2204] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-изопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-

15 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-[(1S,2S)-2-[3-изопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемический). ЭР/МС m/z : 510,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,56 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H), 8,35 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 16,2$ Гц, 2H), 7,07 (дд, $J = 8,4, 1,4$ Гц, 1H), 5,31 (к, $J = 9,1$ Гц, 2H), 3,35 (г, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,98 (ддд, $J = 9,2, 6,3, 4,3$ Гц, 1H), 2,84–2,75 (м, 1H), 2,11 (дк, $J = 12,5, 4,5, 3,7$ Гц, 1H), 1,97–1,87 (м, 1H), 1,37 (д, $J = 7,0$ Гц, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -69,99 (т, $J = 9,1$ Гц), -75,16.

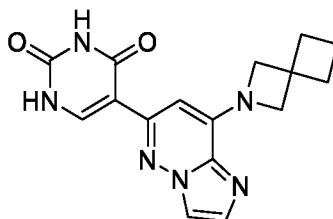
Пример 397. 5-(8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2205] 5-(8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-

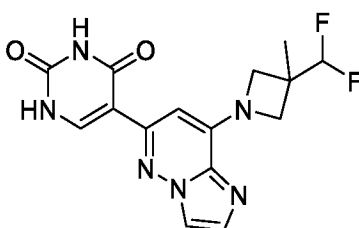
- 5 2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин, и реакцию проводили при 60°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 371,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,51–11,34 (м, 2H), 8,10 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,93–4,71 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,26, -82,92 (д, J = 7,5 Гц), -172,25–172,66 (м).
- 10

Пример 398. 5-(8-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



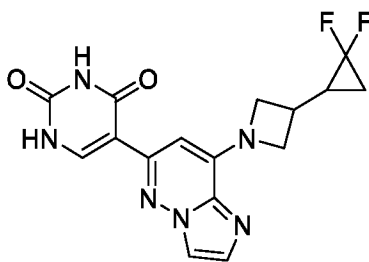
- 15 **[2206]** 5-(8-(2-Азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин, и реакцию проводили при 60°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 325,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,39 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,94 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,34 (с, 4H), 2,23 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 1,82 (п, J = 7,6 Гц, 2H).
- 20

Пример 399. 5-(8-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



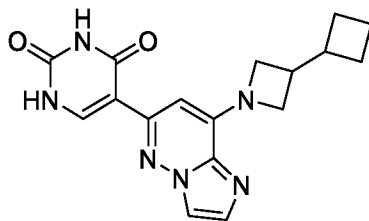
[2207] 5-(8-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин, и реакцию проводили при 60°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС *m/z*: 349,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,53–11,22 (м, 2H), 8,04 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,33 (т, *J* = 56,4 Гц, 1H), 4,38 (шир. с, 2H), 4,11 (шир. с, 2H), 1,41 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -75,21 (д, *J* = 2,9 Гц), -129,98 (д, *J* = 56,3 Гц).

Пример 400. 5-(8-(3-(2,2-дифторциклопропил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



[2208] 5-(8-(3-(2,2-дифторциклопропил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-(3-(2,2-дифторциклопропил)азетидин-1-ил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин, и реакцию проводили при 60°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС *m/z*: 361,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,47–11,32 (м, 2H), 8,05 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,52 (шир. с, 2H), 4,19 (шир. с, 2H), 2,84 (г, *J* = 7,6 Гц, 1H), 2,22 (тт, *J* = 11,4, 7,9 Гц, 1H), 1,63 (тдд, *J* = 12,3, 7,9, 4,5 Гц, 1H), 1,37 (дтд, *J* = 11,5, 7,7, 3,6 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -75,19, -126,51–127,27 (м), -141,33–142,11 (м).

Пример 401. 5-(8-(3-циклобутилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион

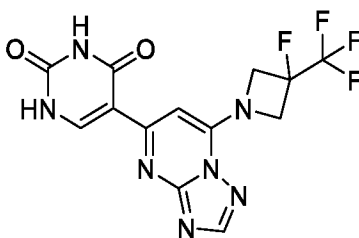


[2209] 5-(8-(3-циклобутилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-(3-циклобутилазетидин-1-ил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин, и реакцию проводили при 60°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью

ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 339,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,45–11,31 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,40 (шир. с, 2H), 3,99 (шир. с, 2H), 2,87 (дк, J = 11,0, 4,1, 2,9 Гц, 1H), 2,66 (п, J = 8,0 Гц, 1H), 2,04 (ддд, J = 14,2, 10,5, 6,1 Гц, 2H), 1,85 (тдд, J = 18,9, 9,5, 4,6 Гц, 2H), 1,77–1,65 (м, 2H).

5

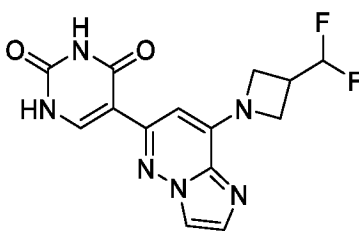
Пример 402. 5-(7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2210] 5-(7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-

ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин, и реакцию проводили при 60°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 372,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,72–11,57 (м, 1H), 11,51 (с, 1H), 8,47 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,98 (дк, J = 22,9, 11,7 Гц, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -74,13, -82,62 (д, J = 7,7 Гц), -172,61.

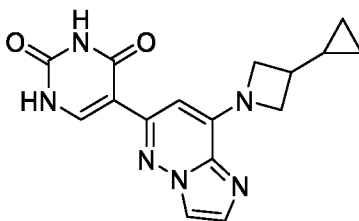
Пример 403. 5-(8-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2211] 5-(8-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-

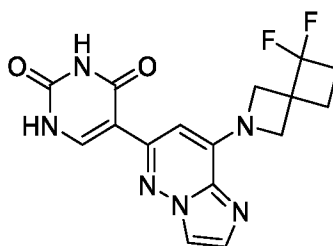
диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин, и реакцию проводили при 70°C в течение 3 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 335,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,46–11,29 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,92 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,43 (т, J = 56,3, 4,3 Гц, 1H), 4,48 (шир. с, 2H), 4,30 (шир. с, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,05, -125,00 (дд, J = 56,4, 14,8 Гц).

Пример 404. 5-(8-(3-циклопропилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



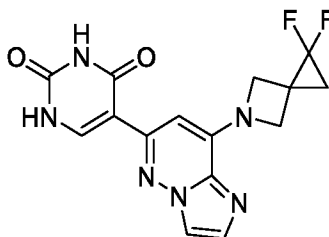
[2212] 5-(8-(3-циклопропилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(3-циклопропилазетидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин, и реакцию проводили при 60°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 325,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,52–11,30 (м, 2H), 8,05 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,47 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,42 (шир. с, 2H), 4,01 (шир. с, 2H), 1,24–0,98 (м, 1H), 0,50 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 0,22 (д, J = 5,0 Гц, 2H).

Пример 405. 5-(8-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2213] 5-(8-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин, и реакцию проводили при 60°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 361,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,50–11,28 (м, 2H), 8,06 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,55 (д, J = 9,9 Гц, 2H), 4,33 (д, J = 9,7 Гц, 2H), 2,60–2,51 (м, 2H), 2,17–2,07 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,25, -101,34.

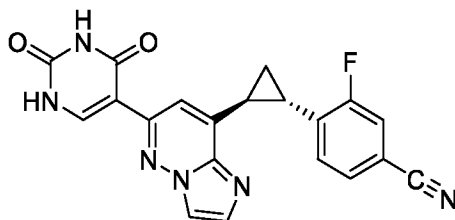
Пример 406. 5-(8-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2214] 5-(8-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-

5 2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-
диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-
ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин, и реакцию проводили при 60°C в течение
16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка
Gemini). ЭР/МС m/z: 347,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,48–11,33 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,94 (д,
10 J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,51 (с, 4H), 1,84 (т, J = 8,9 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ
-75,22, -138,15 (т, J = 9,5 Гц).

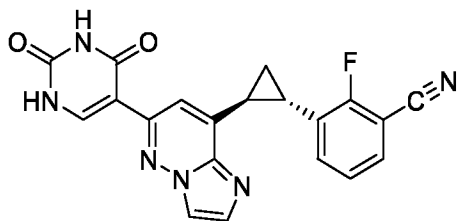
Пример 407. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил



15 **[2215]** 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-
ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для **примера**
1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-
((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-

20 фторбензонитрил, и реакцию проводили при 70°C в течение 3 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ
(10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 389,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц,
ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,93–7,86 (м, 1H), 7,83
(дд, J = 10,2, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,49 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,09–3,00 (м, 1H),
2,86 (ддд, J = 8,9, 6,1, 4,5 Гц, 1H), 2,18 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,91 (ддд, J = 8,9, 6,3, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР
25 (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,21, -117,94 (т, J = 8,9 Гц).

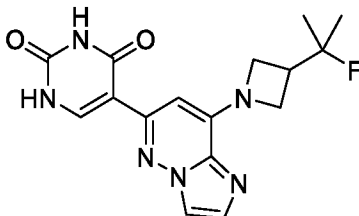
Пример 408. 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил



[2216] 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

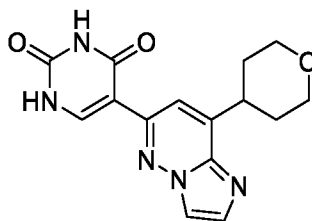
ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил (рацемическую смесь) получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил, и реакцию проводили при 70°C в течение 3 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 389,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,80 (ддд, J = 7,8, 6,1, 1,7 Гц, 1H), 7,71–7,63 (м, 2H), 7,41 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 3,01 (дт, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 2,85–2,77 (м, 1H), 2,13 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,92–1,84 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,19, -115,20.

Пример 409. 5-(8-(3-(2-фторпропан-2-ил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2217] 5-(8-(3-(2-фторпропан-2-ил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-(3-(2-фторпропан-2-ил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин, и реакцию проводили при 60°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 345,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46–11,28 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,92 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,41 (шир. с, 2H), 4,24 (шир. с, 2H), 3,14–2,95 (м, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,31 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,07, -152,62–-153,15 (м).

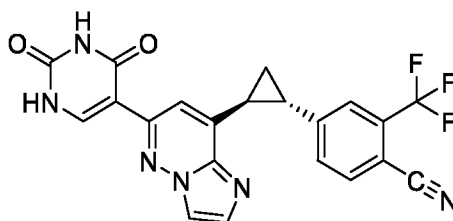
Пример 410. 5-(8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2218] 5-(8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

5 получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин, и реакцию проводили при 60°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 314,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,81 (дд, J = 6,5, 2,0 Гц, 1H), 11,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 4,11–3,93 (м, 2H), 3,64–3,47 (м, 3H), 1,91 (ддд, J = 12,4, 4,0, 1,8 Гц, 2H), 1,77 (кд, J = 12,2, 4,3 Гц, 2H).

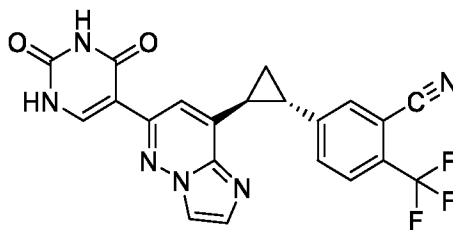
Пример 411. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил



[2219] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил, и реакцию проводили при 70°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 439,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,56 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 2H), 7,78 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 3,06 (ддд, J = 9,1, 6,1, 4,3 Гц, 1H), 2,92 (ддд, J = 9,0, 6,1, 4,3 Гц, 1H), 2,24 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 1,99 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -61,15, -75,21.

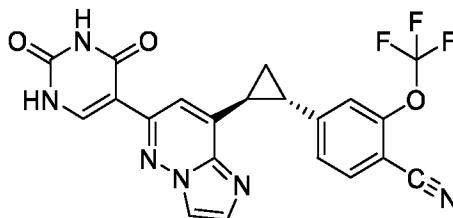
Пример 412. 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил



[2220] 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил, и реакцию проводили при 70°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 439,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,54 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,88–7,78 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 3,07–3,00 (м, 1H), 2,90 (ддд, J = 8,9, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,25 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 1,94 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -60,80, -75,02.

Пример 413. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил

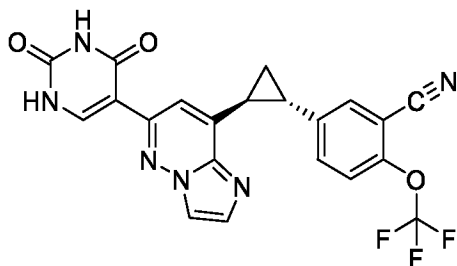


[2221] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-

б]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил, и реакцию проводили при 70°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 455,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,56 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92–7,83 (м, 1H), 7,68–7,58 (м, 2H), 7,51 (дд, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 3,03 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,89 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,3 Гц, 1H), 2,22 (дт, J = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 1,92 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -57,52, -75,23.

Пример 414. 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил



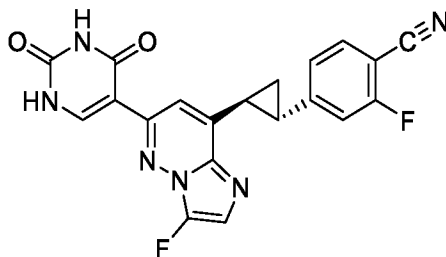
[2222] 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил-(рацемическую смесь) получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-

ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил, и реакцию проводили при 70 °С в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС

m/z: 455,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69–11,45 (м, 2H), 8,37 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 2,93 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,84 (ддд, J = 8,9, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 2,15 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 1,90 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -57,81, -75,22.

Пример 415. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил



[2223] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-

b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил получали способом, описанным для **примера 1**, но

заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-

фторбензонитрил, и реакцию проводили при 70 °С в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-

ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 407,1 [M+H]. ¹H ЯМР

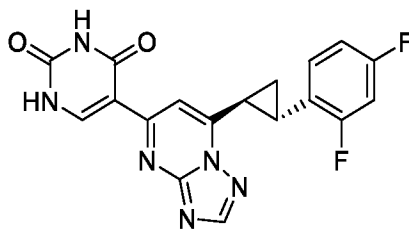
(400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,54 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 8,1, 7,1 Гц, 1H), 7,55 (д, J

= 7,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,48 (дд, J = 11,1, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 2,99 (дт, J = 9,4, 5,4 Гц,

1H), 2,83 (ддд, J = 8,9, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,27 (ддд, J = 8,8, 6,2, 4,9 Гц, 1H), 1,87 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹F

ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,24, -109,46 (дд, J = 11,1, 7,0 Гц), -155,57 (д, J = 7,0 Гц).

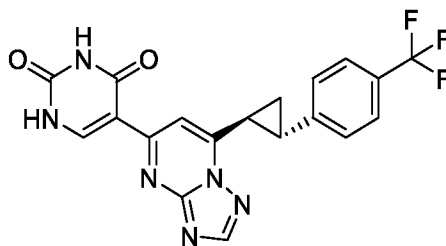
Пример 416. 5-(7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2224] 5-(7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-

- 5 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин, и реакцию проводили при 70°C в течение 3 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 383,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,76 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 11,59 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,50 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,45 (тд, J = 8,8, 6,4 Гц, 1H), 7,25 (ддд, J = 10,7, 9,2, 2,6 Гц, 1H), 7,10 (тд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 2,99 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 2,79 (дт, J = 9,3, 6,0 Гц, 1H), 1,92 (ддт, J = 23,8, 8,7, 5,6 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -112,84 (ддд, J = 15,4, 8,6, 6,4 Гц), -115,28 (тд, J = 9,9, 7,1 Гц).

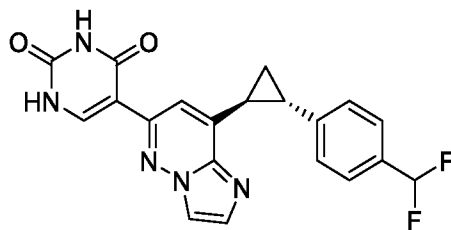
- 15 **Пример 417. 5-(7-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



[2225] 5-(7-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-

- 20 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 415,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,72 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,53 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 3,30–3,23 (м, 2H), 2,95–2,81 (м, 1H), 2,18–2,05 (м, 1H), 2,00–1,90 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -64,48, -77,54.

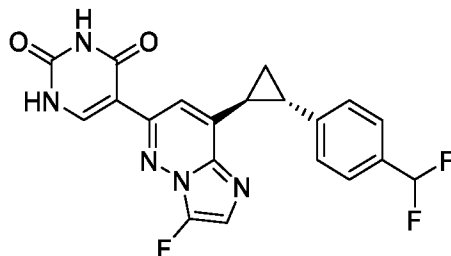
Пример 418. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2226] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 396,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,92–7,86 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,52 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,01 (т, J = 56,0 Гц, 1H), 2,86 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,79 (ддд, J = 8,8, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 2,12–2,04 (м, 1H), 1,82 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,9 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,13, -109,27 (д, J = 56,1 Гц).

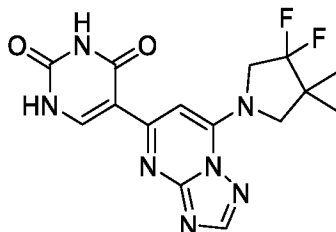
Пример 419. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2227] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-

ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 414,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (д, J = 3,1 Гц, 2H), 8,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,53–7,45 (м, 3H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,00 (т, J = 56,0 Гц, 1H), 2,89 (дт, J = 9,4, 5,6 Гц, 1H), 2,78–2,69 (м, 1H), 2,13 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,79 (дк, J = 12,9, 4,9, 4,4 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,47, -109,28 (д, J = 56,1 Гц), -155,56 (д, J = 7,0 Гц).

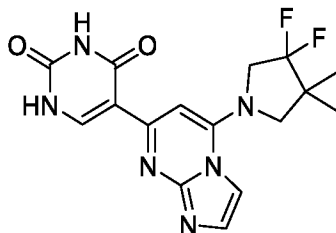
Пример 420. 5-(7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2228] 5-(7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-

ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин, и реакцию проводили при 60°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 364,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 11,50 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,56 (т, J = 13,5 Гц, 2H), 3,89 (с, 2H), 1,22 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,24, -115,21 (т, J = 13,6 Гц).

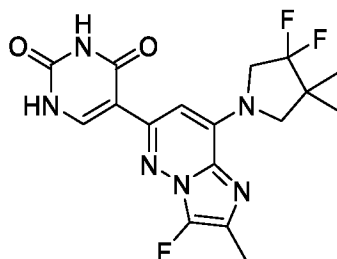
Пример 421. 5-(5-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2229] 5-(5-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил)пиримидин-

2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 5-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-7-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин, и реакцию проводили при 70°C в течение 2 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 363,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,03–11,81 (м, 1H), 11,64 (с, 1H), 8,47 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 4,58 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 1,24 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,15, -115,51 (т, J = 13,2 Гц).

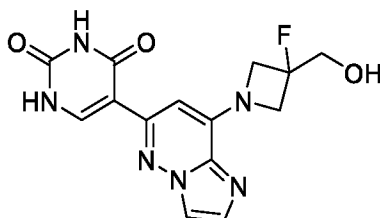
Пример 422. 5-(8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2230] 5-(8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-

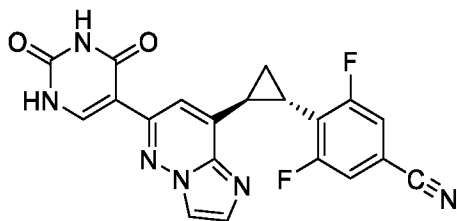
5 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин, и реакцию проводили в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 395,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,42 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,38 (дд, J = 6,1, 2,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,37 (шир. с, 2H), 3,83 (шир. с, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,20 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,17, -115,45, -158,59.

Пример 423. 5-(8-(3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



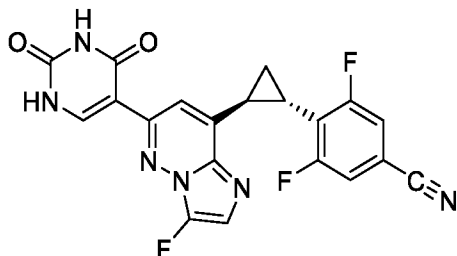
[2231] 5-(8-(3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на (1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метанол, и реакцию проводили при 70°C в течение 16 ч. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 333,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45–11,35 (м, 2H), 8,08 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,52 (д, J = 15,6 Гц, 2H), 4,39 (дд, J = 20,6, 10,6 Гц, 2H), 3,80–3,72 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,32, -157,16 (тт, J = 21,0, 18,4 Гц).

Пример 424. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил



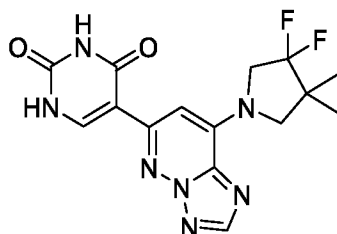
[2232] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 407,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,82–7,77 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 3,02 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 2,95 (ддд, J = 9,3, 6,6, 4,9 Гц, 1H), 2,16 (дт, J = 10,2, 5,5 Гц, 1H), 1,95 (ддд, J = 8,8, 6,6, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,17, -112,26 (д, J = 8,2 Гц).

Пример 425. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил



[2233] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 425,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,82–7,75 (м, 2H), 7,58–7,52 (м, 2H), 3,04–2,95 (м, 2H), 2,19 (дт, J = 9,9, 5,3 Гц, 1H), 1,92 (ддд, J = 8,9, 6,6, 4,7 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,38, -112,20 (д, J = 7,6 Гц), -155,57 (д, J = 7,1 Гц).

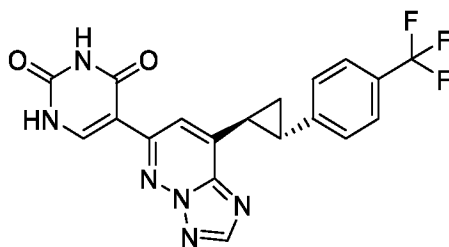
Пример 426. 5-(8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2234] 5-(8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-

5 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 364,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,47 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,05 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,39 (шир. с, 2H), 3,86 (шир. с, 2H), 1,21 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -115,17.

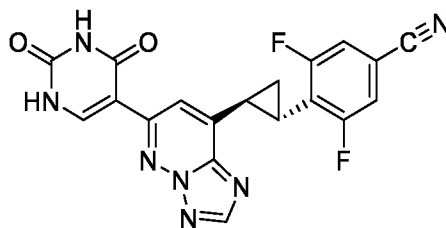
Пример 427. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



15 [2235] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-

ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 415,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,60 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,12 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 3,03 (ддд, J = 9,1, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,80 (ддд, J = 9,0, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 2,25 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,87 (дт, J = 8,7, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -61,26.

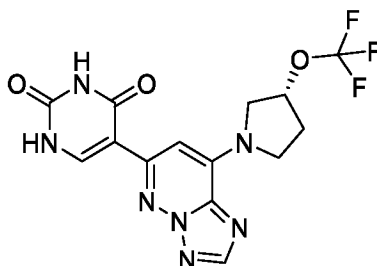
Пример 428. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил



[2236] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-

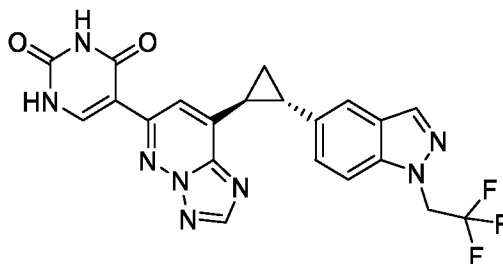
- 5 б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 408,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,59 (д, J = 10,2 Гц, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,12 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 3,02 (ддт, J = 13,4, 8,8, 5,4 Гц, 2H), 2,23 (дт, J = 10,4, 5,2 Гц, 1H), 2,00–1,90 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -112,04 (д, J = 7,6 Гц).
- 10

Пример 429. (R)-5-(8-(3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



- 15 **[2237]** (R)-5-(8-(3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на (R)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-б]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 384,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,32 (дк, J = 6,0, 3,6, 2,9 Гц, 1H), 4,13 (шир. с, 1H), 3,79 (шир. с, 1H), 3,42–3,25 (м, 2H), 2,44–2,27 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -57,32.
- 20

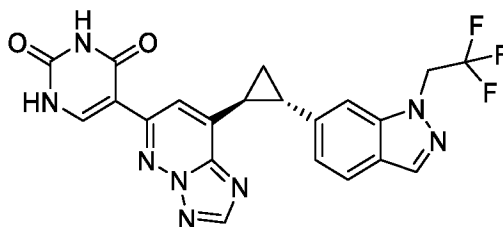
Пример 430. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2238] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-

- 5 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 469,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,65–11,49 (м, 2H), 8,60 (с, 1H), 8,14 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,75 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 5,43 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 3,03 (ддд, J = 9,1, 6,4, 4,4 Гц, 1H), 2,73 (ддд, J = 8,7, 5,8, 4,4 Гц, 1H), 2,17 (дт, J = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 1,86 (ддд, J = 8,8, 6,5, 4,9 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,16 (т, J = 9,2 Гц).

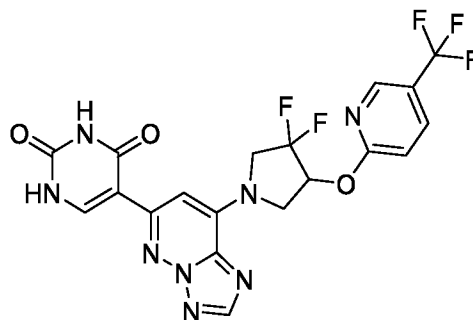
Пример 431. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2239] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-

- 20 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 469,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,67–11,47 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,15 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,76–7,70 (м, 2H), 7,13 (дд, J = 8,5, 1,2 Гц, 1H), 5,40 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 3,09 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,79 (ддд, J = 8,8, 5,8, 4,3 Гц, 1H), 2,23 (дт, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 1,92 (ддд, J = 8,8, 6,4, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,08 (т, J = 9,1 Гц).

Пример 432. 5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

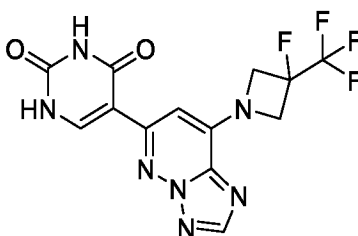


[2240] 5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-

- 5 [1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 497,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,48 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 8,70 (дт, J = 2,1, 1,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,19 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,04 (т, J = 4,3 Гц, 1H), 4,73–4,35 (м, 3H), 4,20 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -60,56, -108,00 (д, J = 241,1 Гц), -119,20 (д, J = 238,2 Гц).

Пример 433. 5-(8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

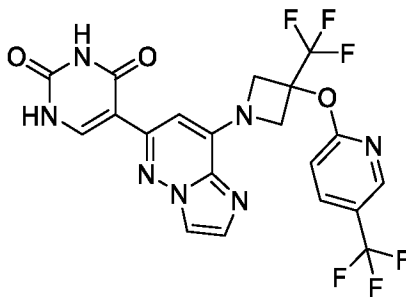
15



[2241] 5-(8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-

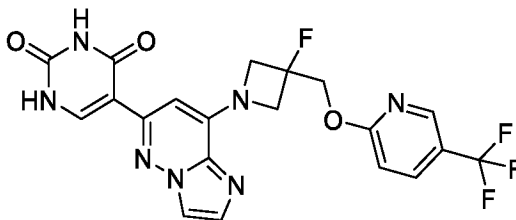
- 20 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 372,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,50 (с, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,06 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,86 (дк, J = 25,4, 11,8 Гц, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -82,83 (д, J = 7,6 Гц), -172,26–172,72 (м).

Пример 434. 5-(8-(3-(трифторметил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



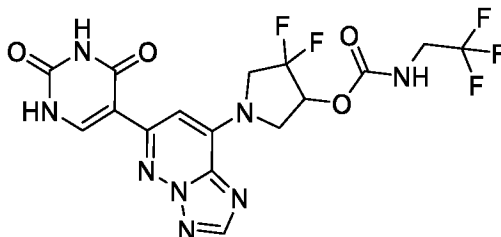
[2242] 5-(8-(3-(трифторметил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(трифторметил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 514,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,47–11,33 (м, 2H), 8,65 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,94 (шир. с, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -60,70, -75,39, -78,68.

Пример 435. 5-(8-(3-фтор-3-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



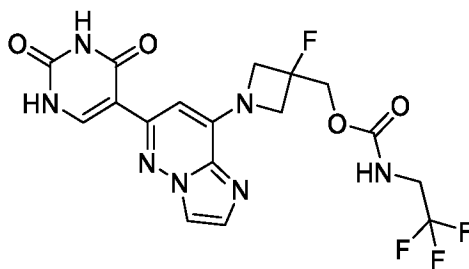
[2243] 5-(8-(3-фтор-3-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-фтор-3-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 478,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,49–11,29 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,12 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,94 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,87 (д, J = 23,1 Гц, 2H), 4,69 (д, J = 17,2 Гц, 2H), 4,54 (дд, J = 21,4, 10,7 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -60,47, -75,32, -155,75 (дт, J = 42,3, 21,3 Гц).

Пример 436. 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат



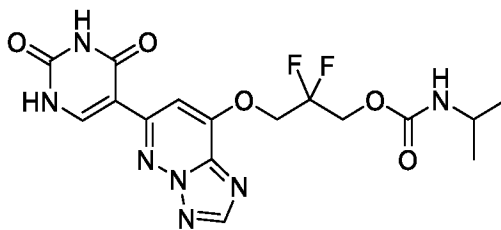
[2244] 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-
5 4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат получали в виде рацемической смеси способом,
описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-
имидазо[1,2-b]пиридазин на 1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-
4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–
90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 477,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц,
10 DMSO-d₆) δ 11,50 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,45 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H),
5,55 (с, 1H), 4,64–3,95 (м, 4H), 3,95–3,75 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -71,98 (т, J = 9,5 Гц), -
108,32 (д, J = 251,2 Гц), -119,76 (д, J = 243,5 Гц).

Пример 437. (1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат



[2245] (1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-
фторазетидин-3-ил)метил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат получали способом, описанным для **примера 1**, но
заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на (1-(6-(2,4-
20 диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метил-(2,2,2-
трифторэтил)карбамат. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором
TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 458,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,48–11,26 (м, 2H), 8,22
(т, J = 6,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,70–
4,36 (м, 6H), 3,82 (кд, J = 9,6, 6,3 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -72,03 (т, J = 9,6 Гц), -75,21, -
25 156,20 (п, J = 20,9 Гц).

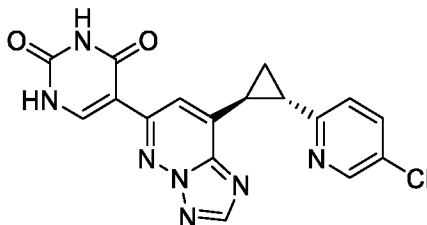
Пример 438. 3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропилизопропилкарбамат



[2246] 3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-

5 ил)окси)-2,2-дифторпропилизопропилкарбамат получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3-((6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропилизопропилкарбамат. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 426,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,73–11,51 (м, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,15 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,42 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,87 (т, J = 12,9 Гц, 2H), 4,49 (т, J = 14,1 Гц, 2H), 3,57 (дк, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,04 (д, J = 6,5 Гц, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -113,57 (п, J = 13,6 Гц).

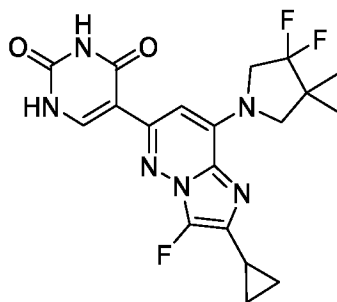
Пример 439. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2247] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-

20 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 382,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,59 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 8,60 (с, 1H), 8,56 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 3,12 (ддд, J = 8,8, 5,9, 4,1 Гц, 1H), 2,96–2,88 (м, 1H), 2,17 (ддд, J = 8,7, 6,0, 4,0 Гц, 1H), 1,88 (ддд, J = 9,6, 5,9, 4,0 Гц, 1H).

Пример 440. 5-(2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

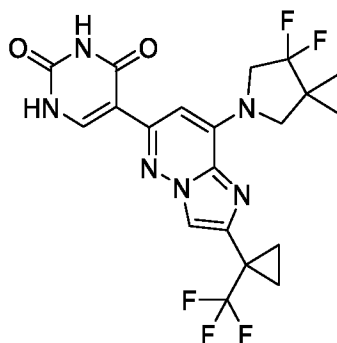


[2248] 5-(2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-

5 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. К смеси 2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазина (60 мг, 0,134 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли йодтриметилсилан (0,19 мл, 1,34 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин., после чего ее концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini) с получением 5-(2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 421,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,41 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,37 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,38 (шир. с, 2H), 3,76 (шир. с, 2H), 2,02 (тт, J = 8,3, 5,0 Гц, 1H), 1,19 (с, 6H), 0,95 (дт, J = 8,3, 2,8 Гц, 2H), 0,92–0,84 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,28, -115,44 (т, J = 13,9 Гц), -159,35.

15

Пример 441. 5-(8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

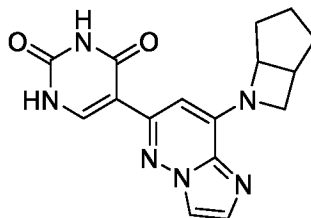


[2249] 5-(8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 440**, но заменяя 2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 471,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,41 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,38 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц,

25

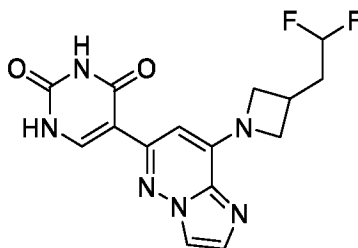
1H), 6,60 (с, 1H), 4,42 (шир. с, 2H), 3,76 (шир. с, 2H), 1,40 (т, J = 3,8 Гц, 4H), 1,20 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -68,12, -75,41, -115,39 (т, J = 13,8 Гц).

Пример 442. 5-(8-(6-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



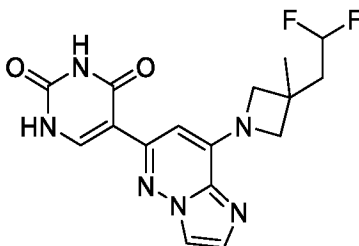
[2250] 5-(8-(6-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (50 мг, 0,162 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли ДИПЭА (0,034 мл, 0,195 ммоль), затем 6-азабицикло[3.2.0]гептан (0,018 мл, 0,179 ммоль). Сосуд герметизировали и нагревали до 130°C в течение 4 ч, после чего добавляли еще 6-азабицикло[3.2.0]гептан (0,018 мл, 0,179 ммоль). Смесь нагревали до 130°C в течение 2 часов, а затем охлаждали до к. т. Очистку проводили с помощью хроматографии на ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini) с получением 5-(8-(6-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 325,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,36 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 11,33 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,91 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,07 (шир. с, 1H), 4,36 (шир. с, 1H), 3,13 (к, J = 10,8, 8,7 Гц, 1H), 2,23 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 1,89–1,74 (м, 4H), 1,55 (к, J = 10,9, 9,3 Гц, 2H).

Пример 443. 5-(8-(3-(2,2-дифторэтил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2251] 5-(8-(3-(2,2-дифторэтил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 442**, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 3-(2,2-дифторэтил)азетидина 2,2,2-трифторацетат. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 349,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,38 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 11,35 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,33–5,97 (м, 1H), 4,49 (шир. с, 2H), 4,11 (шир. с, 2H), 3,08–2,97 (м, 1H), 2,30–2,21 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,87, -116,56 (дт, J = 56,1, 18,3 Гц).

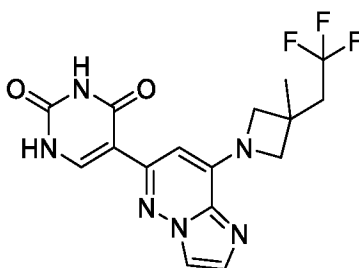
Пример 444. 5-(8-(3-(2,2-дифторэтил)-3-метилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2252] 5-(8-(3-(2,2-дифторэтил)-3-метилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-

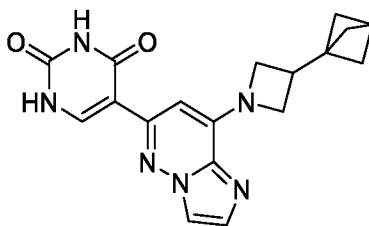
- 5 2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 442**, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 3-(2,2-дифторэтил)-3-метил-азетидина гидрохлорид. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 363,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46–11,23 (м, 2H), 8,03 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,26 (тт, J = 55,8, 4,8 Гц, 1H), 4,23 (шир. с, 2H), 4,05 (шир. с, 2H), 2,28 (тд, J = 18,0, 4,7 Гц, 2H), 1,43 (с, 3H).
10 ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,15, -114,55 (дт, J = 56,0, 17,9 Гц).

Пример 445. 5-(8-(3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



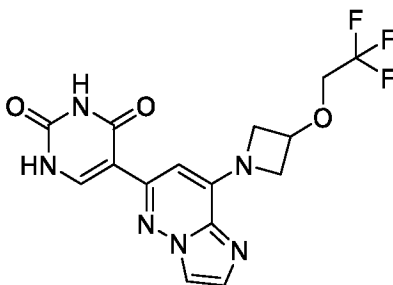
- 15 **[2253]** 5-(8-(3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-
2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 442**, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на
3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)азетидина гидрохлорид. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90%
MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 381,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-
d₆) δ 11,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,38–11,31 (м, 1H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J =
20 1,2 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,27 (шир. с, 2H), 4,09 (шир. с, 2H), 2,80 (к, J = 12,0 Гц, 2H), 1,47 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР
(376 МГц, ДМСО-d₆) δ -60,86 (т, J = 11,9 Гц), -75,09.

Пример 446. 5-(8-(3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



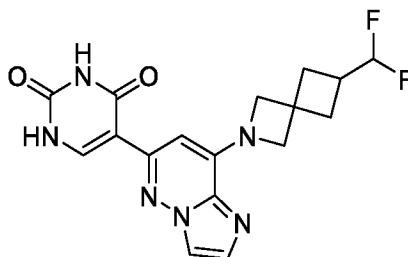
[2254] 5-(8-(3-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 442**, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 3-(1-бицикло[1.1.1]пентанил)азетидина 2,2,2-трифторацетат. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 351,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,42–11,33 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,36 (шир. с, 2H), 4,06 (шир. с, 2H), 2,87 (ддт, J = 10,8, 8,2, 4,2 Гц, 1H), 1,80–1,68 (м, 7H).

Пример 447. 5-(8-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



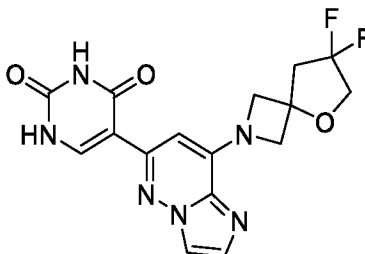
[2255] 5-(8-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера **442**, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидина гидрохлорид. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 383,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,40 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,69 (тт, J = 6,6, 3,7 Гц, 1H), 4,60 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 4,28–4,13 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -73,39 (т, J = 9,3 Гц), -75,09.

Пример 448. 5-(8-(6-(дифторметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



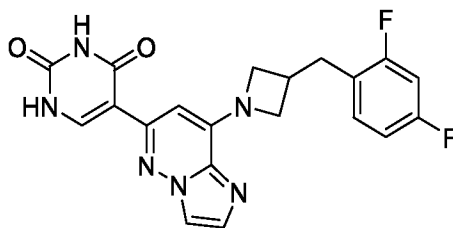
[2256] 5-(8-(6-(дифторметил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера **442**, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 6-(дифторметил)-2-азаспиро[3.3]гептана гидрохлорид. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 375,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,36 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,08 (тд, J = 57,2, 4,1 Гц, 1H), 4,34 (br d, J = 36,5 Гц, 4H), 2,74–2,62 (м, 1H), 2,42–2,34 (м, 2H), 2,30–2,19 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,94, -123,55 (дд, J = 57,1, 16,1 Гц).

Пример 449. 5-(8-(7,7-дифтор-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2257] 5-(8-(7,7-дифтор-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера **442**, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 7,7-дифтор-5-окса-2-азаспиро[3.4]октана 2,2,2-трифторацетат. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 377,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,44–11,32 (м, 2H), 8,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,56 (шир. с, 2H), 4,40 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 4,10 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 2,87 (т, J = 14,4 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,21, -100,84 (п, J = 13,7 Гц).

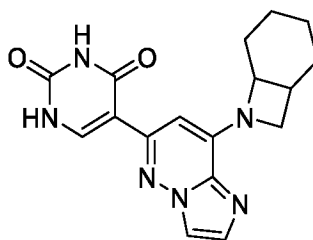
Пример 450. 5-(8-(3-(2,4-дифторбензил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2258] 5-(8-(3-(2,4-дифторбензил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-

5 2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера **442**, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 3-[(2,4-дифторфенил)метил]азетидина гидрохлорид. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 411,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,43–11,32 (м, 2H), 8,05 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43 (тд, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,22 (тд, J = 9,9, 2,6 Гц, 1H), 7,05 (тд, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,43 (шир. с, 2H), 4,08 (шир. с, 10 2H), 3,09 (г, J = 6,9 Гц, 1H), 3,00 (д, J = 7,8 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,22, -113,33 (ддд, J = 15,7, 8,8, 6,7 Гц), -114,36 (к, J = 8,5 Гц).

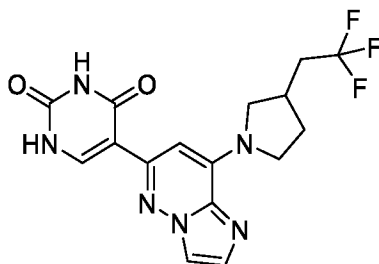
Пример 451. 5-(8-(7-азабицикло[4.2.0]октан-7-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2259] 5-(8-(7-азабицикло[4.2.0]октан-7-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-

дион получали способом, описанным для примера **442**, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 7-азабицикло[4.2.0]октан. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 339,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,38 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,73–4,62 (м, 1H), 4,29 (т, 20 J = 8,6 Гц, 1H), 4,18–4,12 (м, 1H), 2,91–2,80 (м, 1H), 2,06–1,85 (м, 2H), 1,85–1,51 (м, 4H), 1,51–1,34 (м, 2H).

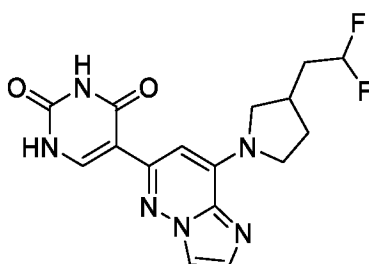
Пример 452. 5-(8-(3-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2260] 5-(8-(3-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-

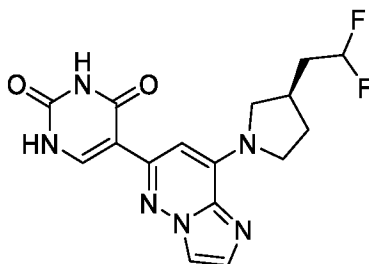
- 5 2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для **примера 442**, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 3-(2,2,2-трифторэтил)пирролидина гидрохлорид. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 381,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,47–11,19 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,69 (шир. с, 2H), 3,50 (шир. с, 2H), 2,57 (м, 3H), 2,28–2,15 (м, 1H), 1,78 (т, J = 10,6 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -63,82 (т, J = 11,3 Гц), -75,16 (д, J = 3,3 Гц).
- 10

Пример 453. 5-(8-(3-(2,2-дифторэтил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



- 15 **[2261]** 5-(8-(3-(2,2-дифторэтил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для **примера 442**, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 3-(2,2-дифторэтил)пирролидина гидрохлорид. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 363,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,48–11,23 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,21 (тт, J = 56,3, 4,4 Гц, 1H), 3,70 (шир. с, 2H), 3,44 (шир. с, 2H), 2,48–2,39 (м, 1H), 2,26–2,15 (м, 1H), 2,15–1,98 (м, 2H), 1,80–1,65 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,23, -115,09 (дтд, J = 56,7, 18,6, 6,6 Гц).
- 20

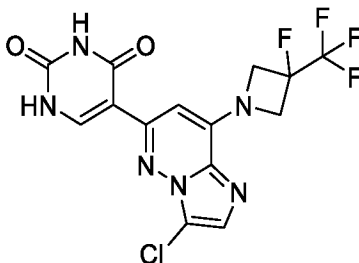
Пример 454. (R)-5-(8-(3-(2,2-дифторэтил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2262] (R)-5-(8-(3-(2,2-дифторэтил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-

5 2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 442**, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на (3R)-3-(2,2-дифторэтил)пирролидина гидрохлорид. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 363,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,44–11,28 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,21 (тт, J = 56,4, 4,4 Гц, 1H), 3,72 (м, 2H), 3,60–3,23 (м, 2H), 2,48–2,41 (м, 1H), 2,26–2,15 (м, 1H), 2,15–1,98
10 (м, 2H), 1,74 (дк, J = 12,0, 9,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,27, -115,09 (дтд, J = 56,5, 18,5, 5,9 Гц).

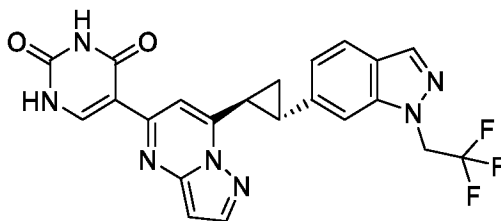
Пример 455. 5-(3-хлор-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2263] 5-(3-хлор-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 442**, но заменяя 6-

15 азабицикло[3.2.0]гептан на 3-фтор-3-(трифторметил)азетидина гидрохлорид. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 405,0
20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 11,43 (дд, J = 6,2, 2,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,97–4,73 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,15, -82,88 (д, J = 7,6 Гц), -172,18--172,69 (м).

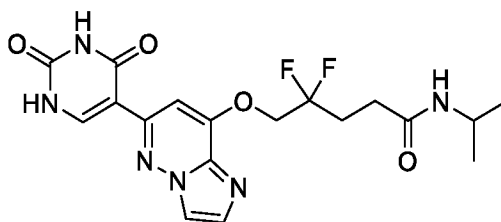
Пример 456. 5-(7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2264] 5-(7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-

- 5 а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. 5-бром-7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (120 мг, 0,275 ммоль), (2,4-дитрет-бутоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (88,5 мг, 0,330 ммоль), карбонат цезия (269 мг, 0,825 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (22,5 мг, 0,0275 ммоль) взвешивали в сосуде для микроволновой обработки и добавляли диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл). Смесь дегазировали N₂ и сосуд закрывали и нагревали до 80°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре еще 20 мин., затем концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 468,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62 (дд, J = 6,4, 2,0 Гц, 1H), 11,52 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,19–8,07 (м, 2H), 7,80–7,65 (м, 3H), 7,18 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,41 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 3,15 (ддд, J = 8,3, 6,6, 4,5 Гц, 1H), 2,84–2,74 (м, 1H), 1,95 (ддд, J = 8,3, 6,6, 1,5 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,08 (т, J = 9,0 Гц), -75,62.

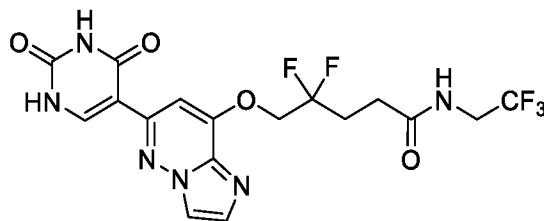
Пример 457. 5-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-изопропилпентанамид



[2265] 5-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-изопропилпентанамид получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-((6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-изопропилпентанамид.

- 25 Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 423,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,66–11,48 (м, 2H), 8,33 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,88–7,80 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 4,75 (т, J = 12,7 Гц, 2H), 3,86–3,77 (м, 1H), 2,43–2,27 (м, 4H), 1,03 (д, J = 6,5 Гц, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,17, -105,77 (тт, J = 17,7, 12,2 Гц).

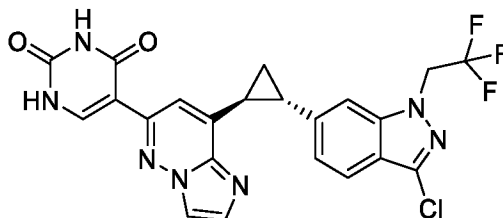
Пример 458. 5-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-(2,2,2-трифторэтил)пентанамид



[2266] 5-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-

5 дифтор-N-(2,2,2-трифторэтил)пентанамид получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 5-((6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-(2,2,2-трифторэтил)пентанамид. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС *m/z*: 463,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,56 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 8,69 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,76 (т, J = 12,7 Гц, 2H), 3,91 (кд, J = 9,9, 6,3 Гц, 2H), 2,49–2,31 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -71,26–-71,51 (м), -75,07, -106,02 (дд, J = 26,1, 17,2, 12,4 Гц).

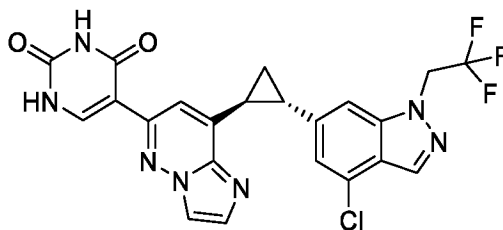
Пример 459. 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



[2267] 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]

20 пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-((1*S*,2*S*)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС *m/z*: 502,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,55 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 8,33 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,25 (дд, J = 8,5, 1,2 Гц, 1H), 5,44 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 3,04 (дд, J = 9,3, 6,1, 4,3 Гц, 1H), 2,87–2,79 (м, 1H), 2,17 (дт, J = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 1,93 (дт, J = 8,5, 5,2 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -70,17 (т, J = 9,0 Гц), -75,13.

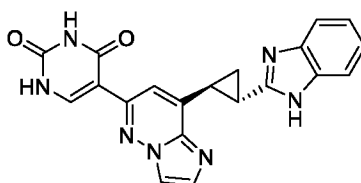
Пример 460. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2268] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

5 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 1**, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 502,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,52 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 5,45 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 3,04 (дт, J = 9,4, 5,4 Гц, 1H), 2,82 (дт, J = 10,0, 5,5 Гц, 1H), 2,17 (дт, J = 10,6, 5,2 Гц, 1H), 1,96–1,88 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,09 (т, J = 9,1 Гц), -74,90.

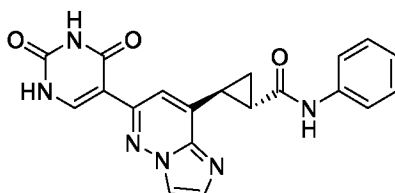
Пример 461. 5-(8-((1S,2S)-2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2269] 5-(8-((1S,2S)-2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

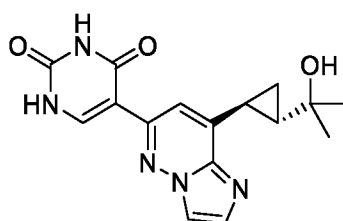
ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 386,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,81 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 11,62 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,20–8,07 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,76 (дт, J = 6,7, 3,3 Гц, 2H), 7,53 (дд, J = 6,1, 3,1 Гц, 2H), 3,50 (тд, J = 7,4, 4,4 Гц, 1H), 3,32–3,22 (м, 1H), 2,48 (д, J = 10,8 Гц, 2H).

Пример 462. (1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-N-фенилциклопропан-1-карбоксамид



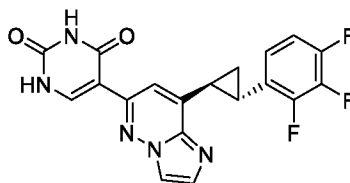
[2270] (1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-N-фенилциклопропан-1-карбоксамид получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на (1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-N-фенилциклопропан-1-карбоксамид (рацемическую смесь) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 389,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,65–11,53 (м, 2H), 10,43 (с, 1H), 8,38 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,64–7,56 (м, 2H), 7,34–7,26 (м, 2H), 7,04 (тд, J = 7,3, 1,2 Гц, 1H), 2,86 (ддд, J = 9,5, 6,1, 4,0 Гц, 1H), 2,82–2,74 (м, 1H), 1,90 (ддд, J = 8,5, 6,2, 3,9 Гц, 1H), 1,68 (ддд, J = 9,3, 5,6, 3,8 Гц, 1H).

10 **Пример 463. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



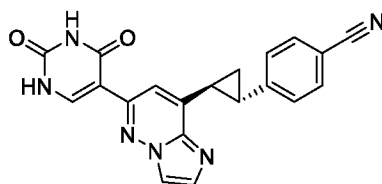
[2271] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)пропан-2-ол (рацемическую смесь) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 328,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,63–11,47 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 2,47 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 1,78–1,67 (м, 1H), 1,41–1,31 (м, 1H), 1,27 (дд, J = 9,2, 4,7 Гц, 1H), 1,21 (с, 3H), 1,19 (с, 3H).

20 **Пример 464. 5-(8-((1S,2S)-2-(2,3,4-трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



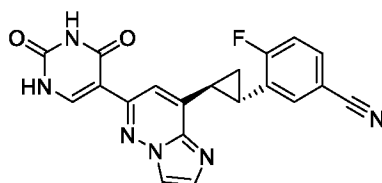
[2272] 5-(8-((1S,2S)-2-(2,3,4-трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для промежуточного соединения 81, но заменяя 8-бром-6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин на 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и рацемический 2-[(1S,2S)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 4,4,5,5-тетраметил-2-((1S,2S)-2-(2,3,4-трифторфенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан, и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 400,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,50 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,00 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,37–7,25 (м, 1H), 7,22–7,12 (м, 1H), 3,02 (дт, J = 10,3, 5,6 Гц, 1H), 2,74 (к, J = 4,4 Гц, 1H), 2,13 (дт, J = 9,9, 5,2 Гц, 1H), 1,79 (дт, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -74,56 (с, 3F), -138,66 (м, 1F), -141,38 (м, 1F), -162,67 (м, 1F).

Пример 465. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил



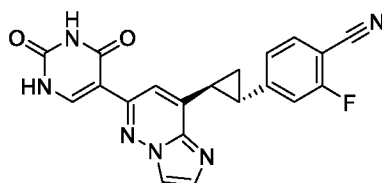
[2273] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 371,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,78 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 2,95–2,86 (м, 1H), 2,83 (дт, J = 9,8, 5,4 Гц, 1H), 2,16 (дт, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H), 1,86 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H).

Пример 466. 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-фторбензонитрил



[2274] 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-фторбензонитрил получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-фторбензонитрил и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 389,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,86 (дд, J = 7,1, 2,1 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J = 8,5, 4,8, 2,1 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,43 (дд, J = 10,0, 8,5 Гц, 1H), 3,02 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,5 Гц, 1H), 2,88–2,79 (м, 1H), 2,13 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 2,02–1,85 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,18 (с, 3F), -110,52 (п, J = 5,4 Гц, 1F).

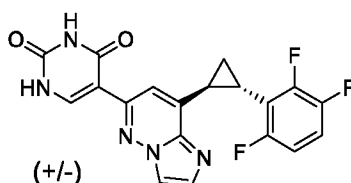
Пример 467. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил



[2275] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-

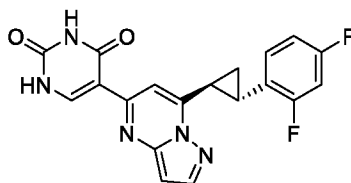
циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 4-((1*S*,2*S*)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС *m/z*: 389,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,54 (д, *J* = 4,2 Гц, 2H), 8,32 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,90–7,81 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,47 (дд, *J* = 11,0, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J* = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,23 (дт, *J* = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 1,89 (дт, *J* = 8,8, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -75,15 (с, 3F), -109,51 (дд, *J* = 11,1, 7,1 Гц, 1F).

Пример 468. 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(2,3,6-трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



[2276] В реакционный сосуд, содержащий 5-(8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (124 мг, 0,40 ммоль, 1,2 экв.), рацемический 4,4,5,5-тетраметил-2-((1*S*,2*S*)-2-(2,3,6-трифторфенил)циклопропил)-1,3,2-диоксаборолан (100 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.), CataCXium A Pd G3 (12 мг, 0,017 ммоль, 5 мол.%) и K₃PO₄ (214 мг, 1,0 ммоль, 3 экв.) добавляли смесь только что дегазированной смеси диоксан/вода (1,98 мл, соотношение 5:1) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, развели смесью ДМФ/вода, фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). 400,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,54 (м, 2H), 8,33 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (кд, *J* = 9,5, 5,0 Гц, 1H), 7,13 (тдд, *J* = 9,5, 4,1, 2,1 Гц, 1H), 2,99–2,89 (м, 2H), 2,12 (дт, *J* = 9,7, 5,3 Гц, 1H), 1,89 (ддд, *J* = 8,6, 6,8, 4,7 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -75,03 (с, 3F), -119,95 (ддт, *J* = 14,7, 9,3, 4,3 Гц, 1F), -139,15–139,84 (м, 1F), -143,41 (дддд, *J* = 21,7, 14,5, 10,1, 4,1 Гц, 1F).

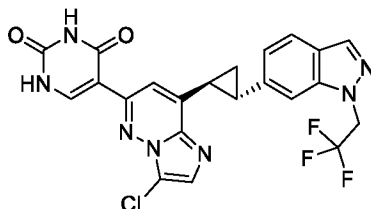
Пример 469. 5-(7-((1*S*,2*S*)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



[2277] 5-(7-((1*S*,2*S*)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 7-((1*S*,2*S*)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение всего 1 часа до обработки и очистки с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС *m/z*: 382,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,64–11,54 (м, 1H), 11,50 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,33 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 8,20 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,46 (тд, *J*

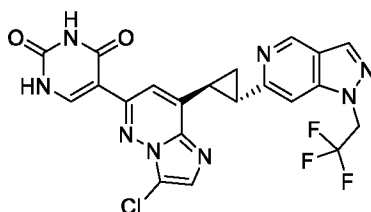
= 8,8, 6,5 Гц, 1H), 7,24 (ддд, J = 10,7, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,15–7,03 (м, 1H), 6,65 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,06 (ддд, J = 8,8, 6,1, 4,7 Гц, 1H), 2,71–2,61 (м, 1H), 1,93–1,77 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,08 (с, 3F), -113,08 (ддд, J = 15,2, 8,8, 6,4 Гц, 1F), -115,44 (тд, J = 9,8, 7,0 Гц, 1F).

Пример 470. 5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



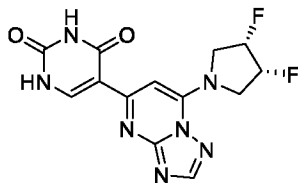
[2278] В раствор 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (25 мг, 0,043 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (0,5 мл) добавляли Palau' Chlor (9 мг, 0,043 ммоль, 1 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов, затем разводили смесью ДМФ/вода и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 502,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63–11,49 (м, 2H), 8,15 (с, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77–7,67 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,12 (дд, J = 8,5, 1,1 Гц, 1H), 5,40 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 3,01 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,81 (ддд, J = 8,9, 5,9, 4,4 Гц, 1H), 2,16 (дт, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 1,95–1,84 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,08 (т, J = 9,2 Гц, 3F), -75,40 (с, 3F).

Пример 471. 5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



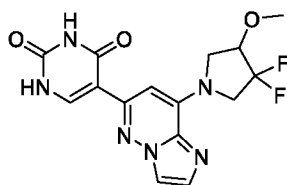
[2279] 5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 470, но заменяя 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион на рацемический 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 503,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58–11,51 (м, 2H), 9,14 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 5,46 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 3,19 (к, J = 7,4, 6,2 Гц, 1H), 3,06 (ддд, J = 9,8, 6,0, 4,1 Гц, 1H), 2,16 (дт, J = 9,4, 5,0 Гц, 1H), 2,01 (дт, J = 9,6, 4,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,14 (т, J = 9,2 Гц, 3F), -74,82 (с, 3F).

Пример 472. 5-(7-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



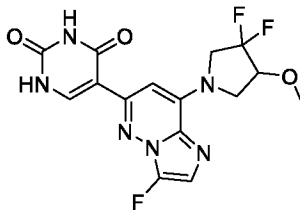
[2280] 5-(7-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 7-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 336,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,71–11,57 (м, 1H), 11,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 5,56 (дт, J = 11,4, 4,9 Гц, 1H), 5,49–5,35 (м, 1H), 4,35 (д, J = 17,4 Гц, 2H), 4,13 (т, J = 16,5 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,17 (с, 3F), -205,98 (м, 2F).

Пример 473. 5-(8-(3,3-дифтор-4-метоксипирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2281] 5-(8-(3,3-дифтор-4-метоксипирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 442, но заменяя 6-азабицикло[3.2.0]гептан на 3,3-дифтор-4-метоксипирролидина гидрохлорид и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 365,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,41 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,39–11,34 (м, 1H), 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,45 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,35–4,20 (м, 2H), 4,05–3,85 (м, 2H), 3,48 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,14 (с, 3F), -107,10 (д, J = 234,7 Гц, 1F), -121,69 (д, J = 235,0 Гц, 1F).

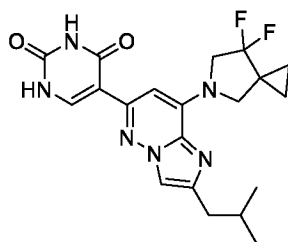
Пример 474. 5-(8-(3,3-дифтор-4-метоксипирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2282] 5-(8-(3,3-дифтор-4-метоксипирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 8-(3,3-дифтор-4-

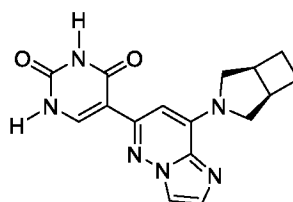
метоксипирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 383,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,43 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,42–11,36 (м, 1H), 7,96 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,35–4,22 (м, 2H), 4,15 (с, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,48 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -107,22 (д, J = 237,3 Гц, 1F), -121,87 (д, J = 236,2 Гц, 1F), -155,44 (д, J = 7,3 Гц, 1F).

Пример 475. 5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-2-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



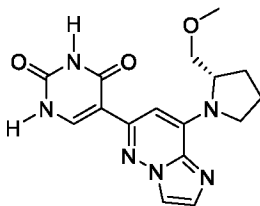
[2283] 5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-2-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин и выделяли фильтрацией в виде соли гидрохлорида. ЭР/МС m/z: 417,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,42 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 7,95 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,57 (т, J = 12,4 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 2,58 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,03 (дк, J = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 1,08–1,02 (м, 2H), 1,00 (т, J = 3,1 Гц, 2H), 0,93 (д, J = 6,6 Гц, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -107,32 (т, J = 12,5 Гц, 2F).

Пример 476. 5-(8-(цис-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2284] 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион (45 мг, 0,15 ммоль), 3-азабицикло[3.2.0]гептана гидрохлорид (33 мг, 0,25 ммоль) и ДИПЭА (0,10 мл, 0,60 ммоль) объединяли в NMP (0,3 мл) и перемешивали при 120°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали, разводили водой, TFA и MeCN и очищали ОФ-ВЭЖХ (5–40% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(цис-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде соли TFA. ЭР/МС m/z: 325,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,37 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,08 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 2,24 (дт, J = 9,6, 5,7 Гц, 2H), 1,74 (кд, J = 6,6, 3,9 Гц, 2H).

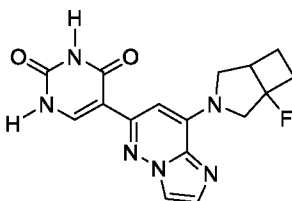
Пример 477. (S)-5-(8-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2285] (S)-5-(8-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-

2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на (S)-2-(метоксиметил)пирролидин. ЭР/МС m/z: 343,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,36 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,57 (дд, J = 9,5, 3,7 Гц, 1H), 3,39 (дд, J = 9,4, 7,5 Гц, 1H), 3,33–3,22 (м, 4H), 2,15–1,70 (м, 4H).

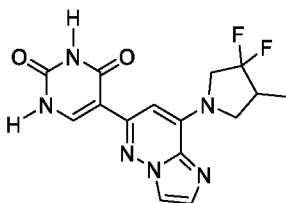
Пример 478. 5-(8-(1-фтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2286] 5-(8-(1-фтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-

2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 1-фтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан. ЭР/МС m/z: 343,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45–11,30 (м, 2H), 8,10 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,50 (т, J = 15,5 Гц, 1H), 3,88 (дд, J = 11,5, 6,4 Гц, 1H), 3,24 (ддт, J = 23,4, 15,5, 7,3 Гц, 1H), 2,48–2,31 (м, 2H), 2,22–2,06 (м, 1H), 1,34 (п, J = 9,7 Гц, 1H).

Пример 479. 5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

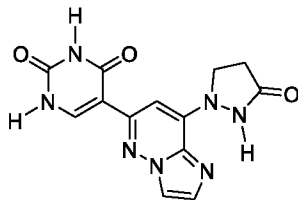


[2287] 5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-

2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 3,3-дифтор-4-метилпирролидин. ЭР/МС m/z: 349,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,41 (д, J = 1,9

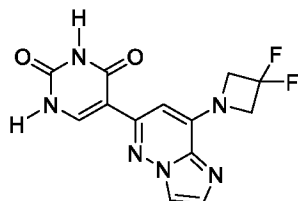
Гц, 1H), 11,40–11,30 (м, 1H), 8,06 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,53–4,17 (м, 4H), 2,85 (дк, J = 17,7, 8,9, 8,1 Гц, 1H), 1,15 (д, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 480. 5-(8-(3-оксопиразолидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



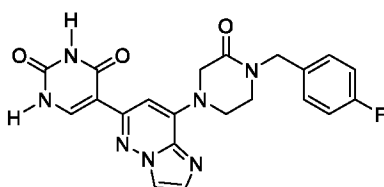
[2288] 5-(8-(3-оксопиразолидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на пиразолидин-3-он. ЭР/МС m/z: 314,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45 (с, 2H), 10,83 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,98 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 2,77–2,65 (м, 2H).

Пример 481. 5-(8-(3,3-дифторазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2289] 5-(8-(3,3-дифторазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 3,3-дифторазетидин. ЭР/МС m/z: 321,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,43 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,40 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,79 (т, J = 12,3 Гц, 4H).

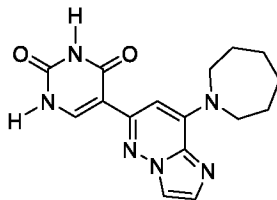
Пример 482. 5-(8-(4-(4-фторбензил)-3-оксопиперазин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2290] 5-(8-(4-(4-фторбензил)-3-оксопиперазин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 1-(4-фторбензил)пиперазин-2-он. ЭР/МС m/z: 436,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,44 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,40 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H),

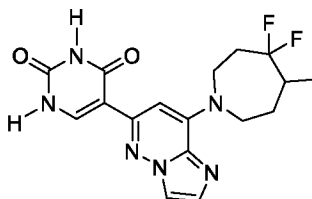
7,35 (дд, J = 8,6, 5,6 Гц, 2H), 7,23–7,13 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 4,59 (д, J = 2,8 Гц, 4H), 4,37 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,50–3,40 (м, 2H).

Пример 483. 5-(8-(азепан-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



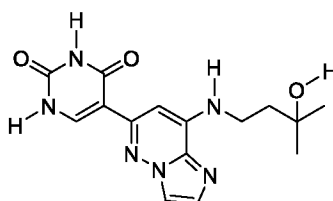
[2291] 5-(8-(азепан-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на азепан. ЭР/МС m/z: 327,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,37 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,34 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,07 (с, 4H), 1,89–1,72 (м, 4H), 1,52 (п, J = 2,7 Гц, 4H).

Пример 484. 5-(8-(4,4-дифтор-5-метилазепан-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2292] 5-(8-(4,4-дифтор-5-метилазепан-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 4,4-дифтор-5-метилазепан. ЭР/МС m/z: 377,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,55 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,37–4,21 (м, 1H), 4,19–3,92 (м, 2H), 3,91–3,71 (м, 1H), 2,45–2,17 (м, 3H), 2,03–1,82 (м, 2H), 0,99 (д, J = 6,9 Гц, 3H).

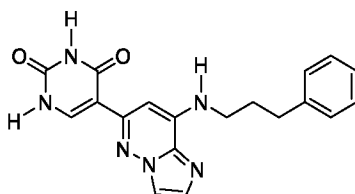
Пример 485. 5-(8-((3-гидрокси-3-метилбутил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2293] 5-(8-((3-гидрокси-3-метилбутил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 4-амино-2-

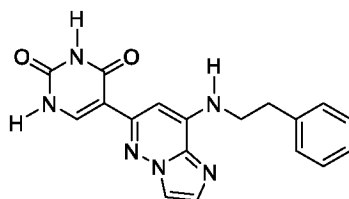
метилбутан-2-ол. ЭР/МС m/z: 331,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,43 (с, 1H), 11,41 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,43 (т, J = 4,2 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,41–3,32 (м, 2H), 1,77 (дд, J = 8,7, 6,4 Гц, 2H), 1,18 (с, 6H).

5 **Пример 486. 5-(8-((3-фенилпропил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



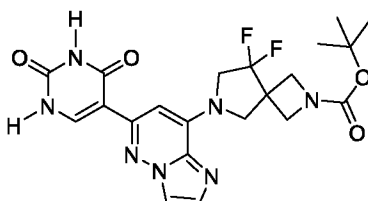
[2294] 5-(8-((3-фенилпропил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 3-фенилпропан-1-амин. ЭР/МС m/z: 363,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,50–11,27 (м, 2H), 8,12 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,53 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,32–7,22 (м, 4H), 7,22–7,16 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 3,38–3,27 (м, 2H), 2,77–2,65 (м, 2H), 1,97 (тд, J = 8,6, 8,1, 6,2 Гц, 2H).

Пример 487. 5-(8-(фенетиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



15 [2295] 5-(8-(фенетиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 2-фенилэтан-1-амин. ЭР/МС m/z: 349,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,43 (с, 1H), 11,39 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,46 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,3 Гц, 4H), 7,23 (к, J = 4,3 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 2,98 (к, J = 7,4, 7,0 Гц, 2H), 2,49 (м, 2H).

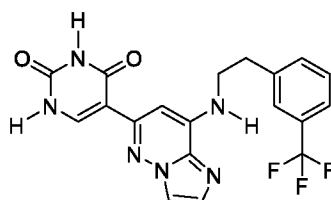
Пример 488. трет-бутил-6-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат



25 [2296] трет-бутил-6-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат получали способом, описанным для примера 476,

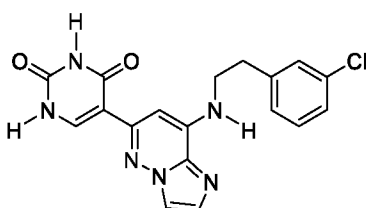
но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на трет-бутил-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат.
ЭР/МС m/z: 475,9 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,12–3,91 (м, 4H), 1,40 (с, 9H).

5 **Пример 489. 5-(8-((3-(трифторметил)фенетил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



10 [2297] 5-(8-((3-(трифторметил)фенетил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 2-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин. ЭР/МС m/z: 417,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,13 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,62 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,60–7,49 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 3,62 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 3,08 (т, J = 7,2 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ -61,49, -74,74.

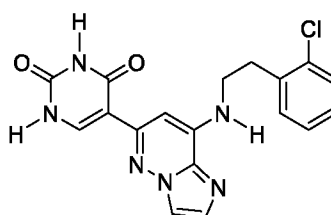
Пример 490. 5-(8-((3-хлорфенетил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



15 [2298] 5-(8-((3-хлорфенетил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 2-(3-хлорфенил)этан-1-амин. ЭР/МС m/z: 383,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,13 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,41 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,37–7,23 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 3,58 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 7,3 Гц, 2H).

20

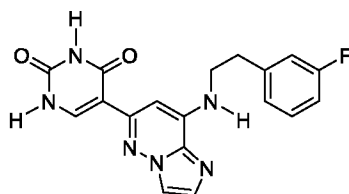
Пример 491. 5-(8-((2-хлорфенетил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



25 [2299] 5-(8-((2-хлорфенетил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 2-(2-

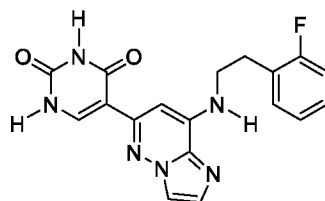
хлорфенил)этан-1-амин. ЭР/МС m/z : 383,1 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + D_2O) δ 8,09 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,50–7,38 (м, 2H), 7,33–7,23 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 3,57 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 3,14–3,05 (м, 2H).

5 **Пример 492. 5-(8-((3-фторфенетил)амино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



10 [2300] 5-(8-((3-фторфенетил)амино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 2-(3-фторфенил)этан-1-амин. ЭР/МС m/z : 367,2 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + D_2O) δ 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,40–7,30 (м, 1H), 7,23–7,11 (м, 2H), 7,09–7,01 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 3,58 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,99 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6 + D_2O) δ -74,59, -113,99—114,12 (м)

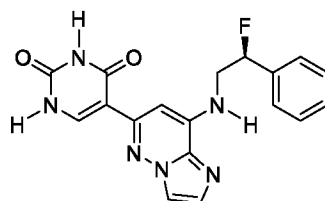
Пример 493. 5-(8-((2-фторфенетил)амино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



15 [2301] 5-(8-((2-фторфенетил)амино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 2-(2-фторфенил)этан-1-амин. ЭР/МС m/z : 367,2 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + D_2O) δ 8,10 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,39 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,29 (к, $J = 6,2$ Гц, 1H), 7,21–7,10 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 3,57 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,00 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6 + D_2O) δ -74,56, -116,41—121,72 (м).

20

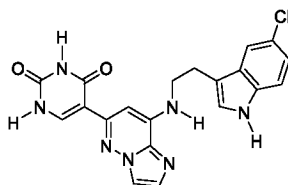
Пример 494. (S)-5-(8-((2-фтор-2-фенилэтил)амино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



25 [2302] (S)-5-(8-((2-фтор-2-фенилэтил)амино)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на (S)-2-фтор-

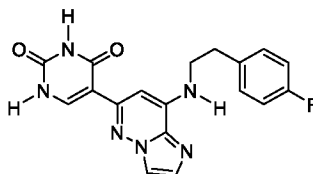
2-фенилэтан-1-амин. ЭР/МС m/z: 367,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,11 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,56–7,36 (м, 5H), 7,00 (с, 1H), 5,96–5,75 (м, 1H), 3,97–3,73 (м, 2H).

Пример 495. 5-(8-((2-(5-хлор-1H-индол-3-ил)этил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



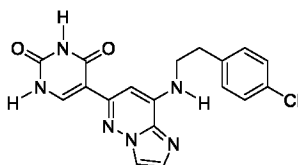
[2303] 5-(8-((2-(5-хлор-1H-индол-3-ил)этил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 2-(5-хлор-1H-индол-3-ил)этан-1-амин. ЭР/МС m/z: 422,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,04 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,64–7,62 (м, 1H), 7,58 (д, J = 20,3 Гц, 2H), 7,42–7,29 (м, 3H), 7,17–7,02 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,65–3,54 (м, 2H), 3,06 (т, J = 7,3 Гц, 2H).

Пример 496. 5-(8-((4-фторфенетил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



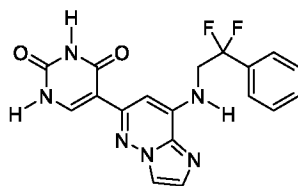
[2304] 5-(8-((4-фторфенетил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 2-(4-фторфенил)этан-1-амин. ЭР/МС m/z: 367,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,07 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,34 (дд, J = 8,6, 5,6 Гц, 2H), 7,12 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (с, 1H), 3,53 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,95 (т, J = 7,4 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ -74,45, -117,41.

Пример 497. 5-(8-((4-хлорфенетил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



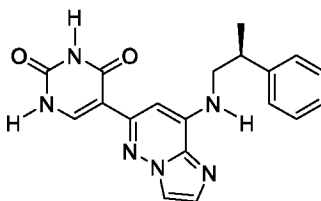
[2305] 5-(8-((4-хлорфенетил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 2-(4-хлорфенил)этан-1-амин. ЭР/МС m/z: 383,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,03 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,40–7,28 (м, 4H), 6,84 (с, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,95 (т, J = 7,4 Гц, 2H).

Пример 498. 5-(8-((2,2-дифтор-2-фенилэтил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



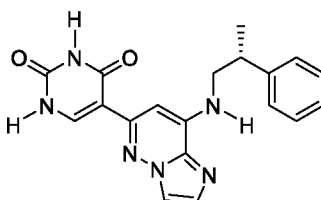
[2306] 5-(8-((2,2-дифтор-2-фенилэтил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на 2,2-дифтор-2-фенилэтан-1-амин. ЭР/МС m/z : 385,1 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8,13 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,64–7,57 (м, 2H), 7,56–7,48 (м, 3H), 7,09 (с, 1H), 4,35–4,11 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ -74,81, -99,32.

Пример 499. (S)-5-(8-((2-фенилпропил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



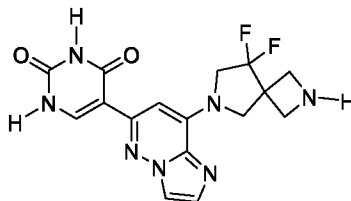
[2307] (S)-5-(8-((2-фенилпропил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на (S)-2-фенилпропан-1-амин. ЭР/МС m/z : 363,2 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8,11 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,37–7,28 (м, 4H), 7,26–7,18 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,57–3,44 (м, 2H), 3,22 (к, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,29 (д, $J = 6,9$ Гц, 3H).

Пример 500. (R)-5-(8-((2-фенилпропил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



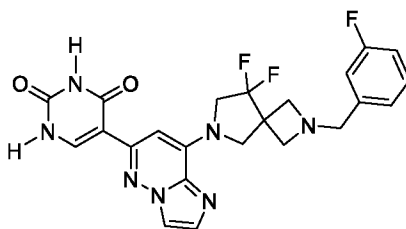
[2308] (R)-5-(8-((2-фенилпропил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 476, но заменяя 3-азабицикло[3.2.0]гептан на (R)-2-фенилпропан-1-амин. ЭР/МС m/z : 363,2 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8,11 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,37–7,28 (м, 4H), 7,26–7,18 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,57–3,44 (м, 2H), 3,22 (к, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,29 (д, $J = 6,9$ Гц, 3H).

Пример 501. 5-(8-(8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



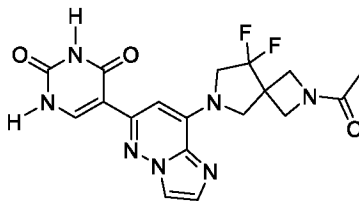
[2309] К суспензии трет-бутил-6-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (148 мг, 0,31 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 4 М водн. HCl (0,8 мл) и реакционную смесь перемешивали при 45°C. Через 3 часа метанол удаляли под вакуумом и оставшуюся реакционную смесь лиофилизировали. Полученные твердые вещества промывали MeOH и сушили под вакуумом с получением 5-(8-(8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде соли бис-HCl. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,54–4,33 (м, 4H), 4,20 (каж. к, J = 11,8 Гц, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ -115,45. ЭР/МС m/z: 376,2 [M+H].

Пример 502. 5-(8-(8,8-дифтор-2-(3-фторбензил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



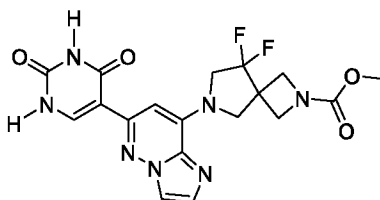
[2310] К суспензии бис-HCl 5-(8-(8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (15 мг, 0,034 ммоль), 3-фторбензальдегида (12,5 мг, 0,10 ммоль) и ДИПЭА (13 мг, 0,10 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (35,5 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 30 минут. Смесь охлаждали, разводили водой и TFA и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(8,8-дифтор-2-(3-фторбензил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде соли TFA. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,53 (тд, J = 8,0, 6,1 Гц, 1H), 7,45–7,35 (м, 2H), 7,32 (тд, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,64–4,15 (м, 10H). ЭР/МС m/z: 484,1 [M+H].

Пример 503. 5-(8-(2-ацетил-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



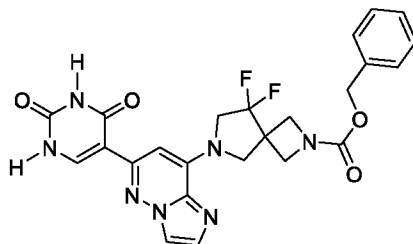
[2311] В раствор 5-(8-(8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона бис-НСl (15 мг, 0,034 ммоль) и пиридина (21 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ангидрид уксусной кислоты (20 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество ангидрида уксусной кислоты (20 мг, 0,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще 4 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха, обрабатывали водн. 1 М раствором LiOH (0,5 мл) и ДМФ (0,5 мл), перемешивали в течение 10 мин., затем разводили TFA и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (MeCN/H₂O градиент с модификатором TFA) с получением 5-(8-(2-ацетил-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в качестве соли TFA. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,43 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 4,35 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,32–4,23 (м, 3H), 4,04 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 1,81 (с, 3H). ЭР/МС m/z: 418,2 [M+H].

Пример 504. Метил-6-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат



[2312] Метил-6-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат получали способом, описанным для примера 503, но заменяя ангидрид уксусной кислоты на метил-хлорформиат. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,06 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,53–4,32 (м, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,13–4,00 (м, 4H), 3,59 (с, 3H). ЭР/МС m/z: 434,2 [M+H].

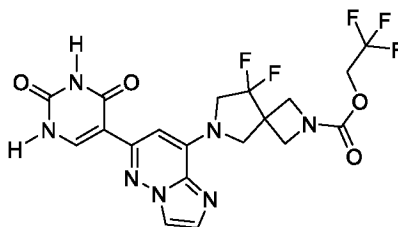
Пример 505. Бензил-6-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат



[2313] В раствор 5-(8-(8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона бис-НСl (7 мг, 0,016 ммоль) и ДИПЭА (6 мг, 0,046 ммоль) в ДМФ (0,3 мл) добавляли N-(бензилоксикарбонил)оксисукцинимид (4,9 мг, 0,020 ммоль). Через 30 мин. реакцию смесь разводили водным раствором ТФА и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором ТФА) с получением бензил-6-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата в виде соли ТФА.

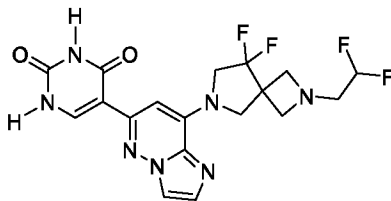
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,08 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,41–7,30 (м, 5H), 6,62 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,53–4,36 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,14 (с, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ -75,16, -116,95. ЭР/МС m/z: 510,1 [M+H].

Пример 506. 2,2,2-трифторэтил-6-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат



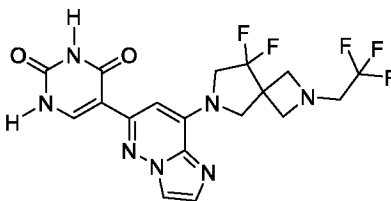
[2314] 2,2,2-трифторэтил-6-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат получали способом, описанным для примера 505, но заменяя N-(бензилоксикарбонил)оксисукцинимид на N-(2,2,2-трифторэтоксикарбонил)оксисукцинимид. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,84–4,62 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,26–4,11 (м, 4H). ЭР/МС m/z: 502,2 [M+H].

Пример 507. 5-(8-(2-(2,2-дифторэтил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



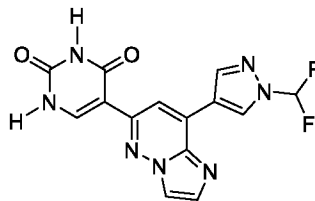
[2315] В раствор трет-бутил-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (75 мг, 0,30 ммоль) и ДИПЭА (87 мг, 0,67 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (97 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 20 мин., затем концентрировали досуха. Остаток обрабатывали водным раствором NH₄Cl (1 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (1 мл). Органическую фракцию сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал растворяли в ДХМ (1 мл) и обрабатывали TFA (0,5 мл). Через 10 мин. реакцию смесь снова концентрировали досуха. Добавляли 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион (116 мг, 0,34 ммоль), ДИПЭА (0,16 г, 1,2 ммоль) и NMP (0,6 мл), и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и удаляли избыток ДИПЭА под вакуумом. Реакционную смесь разводили водой и TFA и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(2-(2,2-дифторэтил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде соли TFA. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,30 (тт, J = 54,0, 3,5 Гц, 1H), 4,43 (с, 4H), 4,36 (д, J = 11,1 Гц, 2H), 4,26 (д, J = 10,9 Гц, 2H), 3,73 (т, J = 15,1 Гц, 2H). ЭР/МС m/z: 440,2 [M+H].

Пример 508. 5-(8-(8,8-дифтор-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



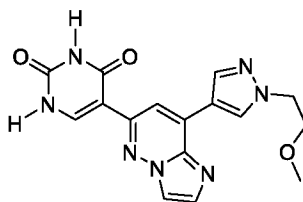
[2316] 5-(8-(8,8-дифтор-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 507, но заменяя 2,2-дифторэтил-трифторметансульфонат на 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфонат. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,35 (т, J = 13,7 Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,68 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 3,53 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 3,35 (к, J = 10,2 Гц, 2H). ЭР/МС m/z: 458,2 [M+H].

Пример 509. 5-(8-(1-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



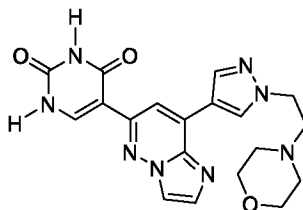
[2317] 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион (45 мг, 0,15 ммоль), 1-(диформетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (71 мг, 0,29 ммоль), карбонат калия (40 мг, 0,29 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (5,4 мг, 0,0073 ммоль) объединяли в ДМФ:вода (3:1, 0,5 мл), дегазировали аргоном и перемешивали при 120°C в течение 20 минут. Смесь охлаждали, разводили водой (0,5 мл) и MeCN (0,5 мл) и осажденный продукт собирали фильтрацией. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,96 (д, J = 66,7 Гц, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,20 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,99 (т, J = 58,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 1,2 Гц, 1H). ЭР/МС m/z: 346,1 [M+H].

Пример 510. 5-(8-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



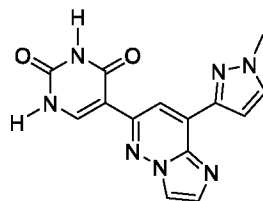
[2318] 5-(8-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 509, но заменяя 1-(диформетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол на (1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту. Желаемый продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 11,49 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,80 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,41 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,75 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H). ЭР/МС m/z: 354,2 [M+H].

Пример 511. 5-(8-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



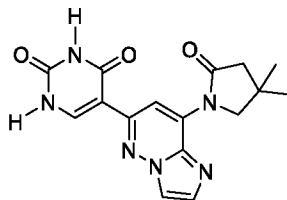
[2319] 5-(8-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 509, но заменяя 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол на 4-(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)морфолин. Желаемый продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,54 (с, 2H), 11,52 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,30 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,81 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,72 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,17–3,90 (м, 4H), 3,19 (с, 4H). ЭР/МС m/z: 409,2 [M+H].

Пример 512. 5-(8-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2320] 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион (20 мг, 0,065 ммоль), 1-метил-3-(трибутилстаннил)-1H-пиразол (48 мг, 0,13 ммоль), карбонат цезия (42 мг, 0,13 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (2,4 мг, 0,0033 ммоль) смешивали с ДМФ (0,3 мл), дегазировали аргоном и перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали, промывали гексанами (2 × 1 мл), разводили водой и TFA и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде соли TFA. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,57 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,09 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H). ЭР/МС m/z: 310,1 [M+H].

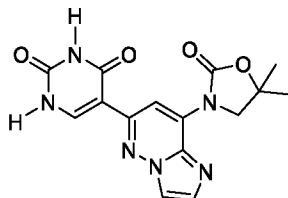
Пример 513. 5-(8-(4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2321] 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион (25 мг, 0,081 ммоль), 4,4-диметилпирролидин-2-он (18 мг, 0,16 ммоль), карбонат цезия (79 мг, 0,24 ммоль) и Xantphos Pd G3 (3,9 мг, 0,0041 ммоль) объединяли в ДМФ (0,5 мл), дегазировали аргоном и перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали, разводили водой и TFA и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде соли TFA. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,56–11,52 (м, 1H),

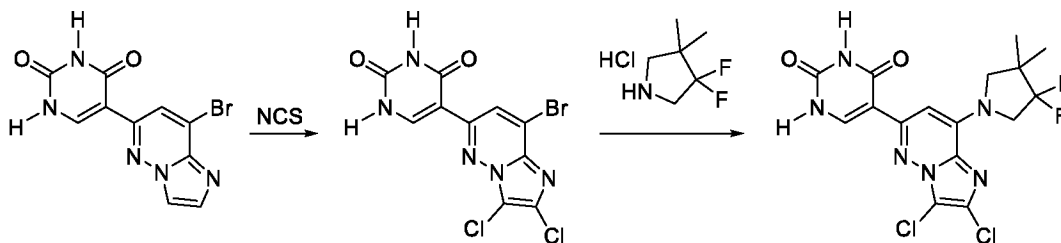
11,51 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,33 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 2,46 (с, 2H), 1,21 (с, 6H). ЭР/МС m/z: 341,2 [M+H].

Пример 514. 5-(8-(5,5-диметил-2-оксооксазолидин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2322] 5-(8-(5,5-диметил-2-оксооксазолидин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 513, но заменяя 4,4-диметилпирролидин-2-он на 5,5-диметил-2-оксооксазолидин-2-он. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,49 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,29 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 1,53 (с, 6H). ЭР/МС m/z: 343,1 [M+H].

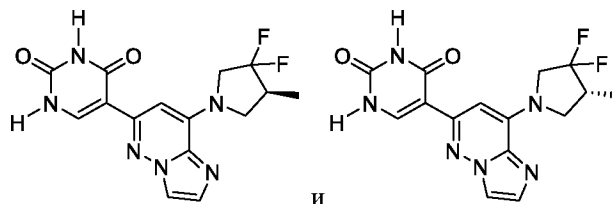
Пример 515. 5-(2,3-дихлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2323] 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион (72 мг, 0,23 ммоль) и N-хлорсукцинимид (53 мг, 0,40 ммоль) объединяли в ДМФ (1 мл) и перемешивали в течение ночи при 50°C. Смесь гасили водным раствором Na₂S₂O₃ (0,3 мл), перемешивали в течение 15 мин., затем разводили дополнительным количеством воды (1 мл), добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. 5-(8-бром-2,3-дихлоримидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион собирали фильтрованием и сушили под вакуумом. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,30 (с, 1H), 8,12 (с, 1H). ЭР/МС m/z: 377,9 [M+H].

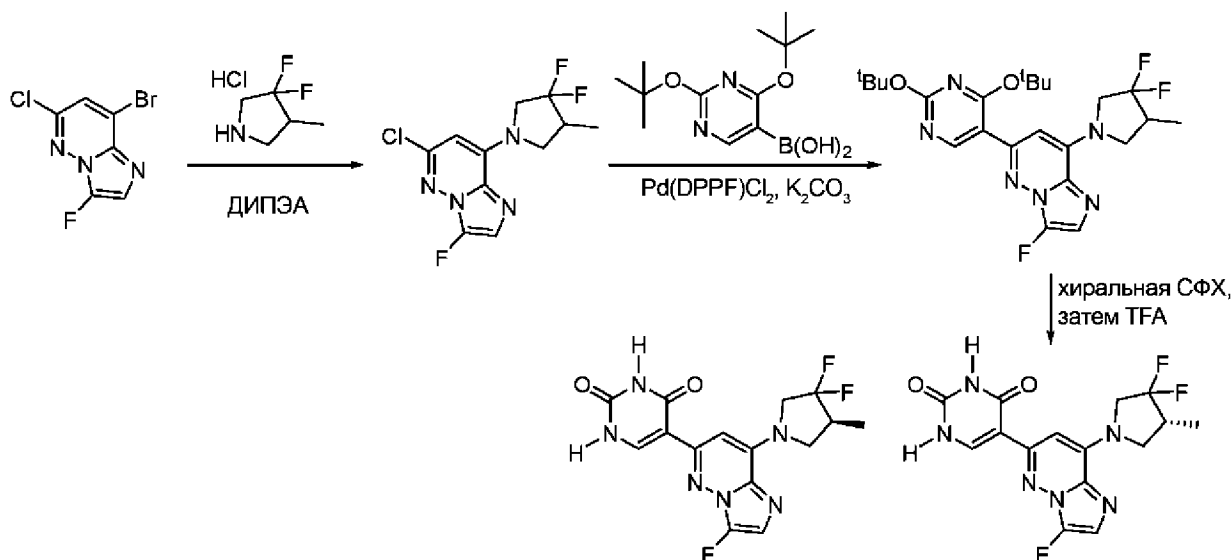
[2324] Полученные твердые вещества объединяли с 3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидина гидрохлоридом (37 мг, 0,22 ммоль), ДИПЭА (0,1 мл, 0,58 ммоль) и NMP (0,5 мл) и перемешивали при 120°C в течение 25 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили водой и TFA. Осажденные твердые вещества собирали, растворяли в ДМФ и очищали ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(2,3-дихлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63–11,35 (м, 2H), 8,01 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,21 (с, 6H). ЭР/МС m/z: 431,1 [M+H].

Примеры 516 и 517. (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



- 5 [2325] Рац-5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным в примере 476, затем разделяли с помощью хиральной SFC-хроматографии (колонка AD-H, соразтворитель 30% EtOH) с получением энантиомеров (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона и (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,41 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 11,40–11,30 (м, 1H), 8,06 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,53–4,17 (м, 4H), 2,85 (дк, J = 17,7, 8,9, 8,1 Гц, 1H), 1,15 (д, J = 6,9 Гц, 3H). ЭР/МС m/z: 349,2 [M+H].

- 15 **Пример 518 и 519. (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



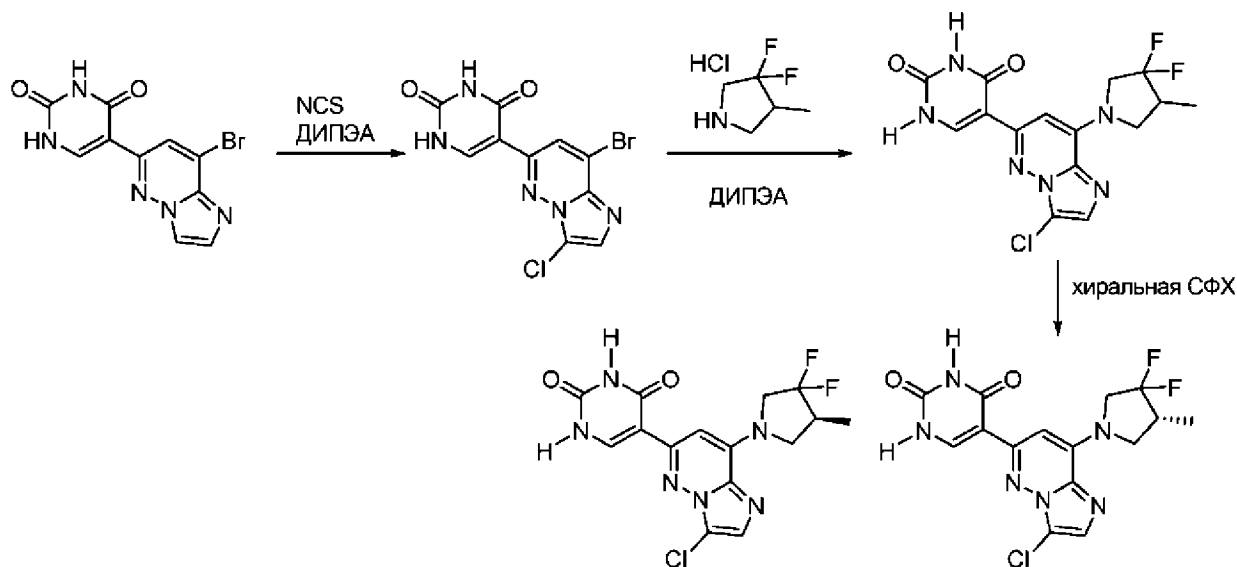
- 20 [2326] 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (220 мг, 0,88 ммоль), 3,3-дифтор-4-метилпирролидина гидрохлорид (159 мг, 1,0 ммоль) и ДИПЭА (0,46 мл, 2,6 ммоль) объединяли в MeCN (2 мл) и перемешивали при 80°C в течение 35 минут. Смесь охлаждали, разводили водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водн. NH₄Cl и соевым раствором, сушили над Na₂O₄ и концентрировали под вакуумом с получением 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазина. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,17 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,31

(с, 3H), 3,66 (с, 1H), 2,73 (тт, J = 16,3, 8,1 Гц, 1H), 1,28–1,20 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ - 110,09 (к, J = 9,6 Гц), -110,71 (тд, J = 9,9, 6,9 Гц), -152,96 (д, J = 7,2 Гц). ЭР/МС m/z: 291,2 [M+H].

[2327] 6-хлор-8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (291 мг, 0,88 ммоль), (2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (483 мг, 1,8 ммоль), карбонат калия (335 мг, 2,42 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид (52 мг, 0,07 ммоль) объединяли в смеси диоксан:вода (5:1, 5 мл), дегазировали аргоном и перемешивали при 105°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали и добавляли дополнительное количество (2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (483 мг, 1,8 ммоль), карбоната калия (335 мг, 2,42 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорида (52 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном и продолжали перемешивание при 105°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали, разводили EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (3% EtOAc в гексанах → 20% EtOAc в гексанах) с получением 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазина. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,69 (с, 1H), 7,19 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,60–4,14 (м, 3H), 3,70–3,56 (м, 1H), 2,74 (тт, J = 16,2, 8,1 Гц, 1H), 1,69 (с, 9H), 1,68 (с, 9H), 1,27 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ЭР/МС m/z: 479,1 [M+H].

[2328] Энантиомеры 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазина затем разделяли с помощью хиральной SFC-хроматографии (колонок AD-H, сорастворитель 5% EtOH-NH₃) и обрабатывали TFA (0,2 мл) в ДХМ/MeCN (1:1, 1 мл). Через 30 минут реакционную смесь концентрировали с получением энантиомеров (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона и (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,44 (с, 1H), 11,41 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,52 (с, 1H), 2,86 (дт, J = 18,0, 8,9 Гц, 1H), 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -109,94 (д, J = 225,7 Гц), -113,75 (д, J = 222,6 Гц), -155,51 (д, J = 7,3 Гц). ЭР/МС m/z: 367,2 [M+H].

Пример 520 и 521. (S)-5-(3-хлор-8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и (R)-5-(3-хлор-8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

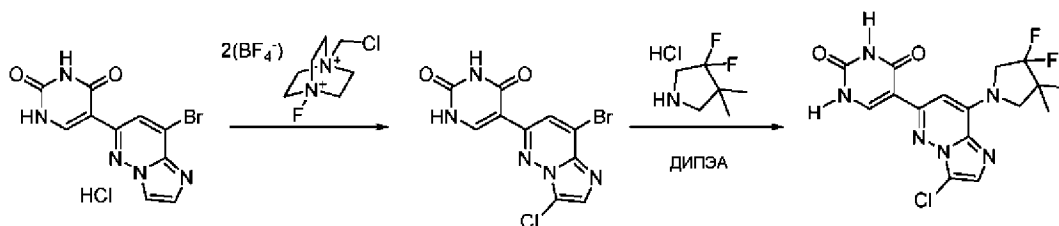


5 **[2329]** 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-диона гидрохлорид (72 мг, 0,21 ммоль) и ДИПЭА (0,23 мл, 1,3 ммоль) объединяли в ДМФ (1 мл). Добавляли N-хлорсукцинимид (27 мг, 0,20 ммоль) и реакцию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли дополнительную аликвоту N-хлорсукцинимид (27 мг, 0,20 ммоль) и перемешивание продолжали при 30°C в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили водн. Na₂S₂O₃ (0,3 мл), перемешивали в течение 2 мин., затем
10 разводили дополнительным количеством воды (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. 5-(8-бром-3-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион собирали фильтрованием и сушили под вакуумом. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,22 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,97 (с, 1H). ЭР/МС m/z: 344,0 [M+H].

[2330] 5-(8-бром-3-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион (49 мг, 0,10 ммоль),
15 гидрохлорид 3,3-дифтор-4-метилпирролидина (36 мг, 0,23 ммоль) и ДИПЭА (0,09 мл, 0,50 ммоль) объединяли в NMP (0,5 мл) и перемешивали при 125°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали, разводили водой и TFA, очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,00 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,61–4,16 (м, 3H), 3,52 (с, 1H), 2,94–2,79 (м, 1H), 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ЭР/МС m/z: 383,2 [M+H].
20

[2331] Затем энантиомеры 5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона затем разделяли с помощью хиральной SFC-хроматографии (колонка AD-H, сорастворитель 35% EtOH-TFA) и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением энантиомеров (S)-5-(3-хлор-8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона и (R)-5-(3-хлор-8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,00 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,61–4,16 (м, 3H), 3,52 (с, 1H), 2,94–2,79 (м, 1H), 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ЭР/МС m/z: 383,2 [M+H].
25

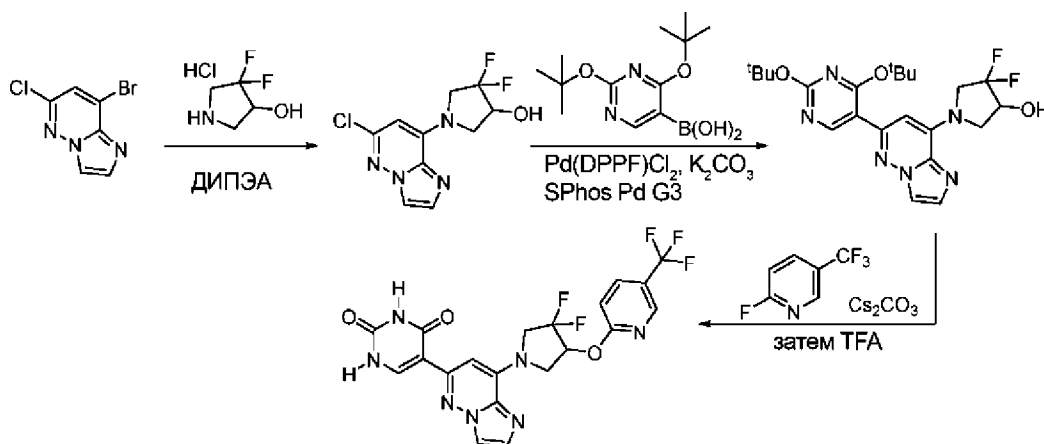
Пример 522. 5-(3-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



[2332] 5-(8-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1*H*-пиримидин-2,4-диона гидрохлорид (50 мг, 0,16 ммоль) объединяли с *N*-фторметилтриэтилендиамин-бис(тетрафторборат) (115 мг, 0,32 ммоль) в ДМФ и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водн. Na₂S₂O₃ (0,3 мл), перемешивали в течение 15 мин., затем разводили дополнительным количеством воды (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. 5-(8-бром-3-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1*H*-пиримидин-2,4-дион собирали фильтрованием и сушили под вакуумом. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,62 (с, 2*H*), 8,24 (с, 1*H*), 8,11 (с, 1*H*), 7,98 (с, 1*H*). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆ + D₂O) δ 8,22 (с, 1*H*), 8,12 (с, 1*H*), 7,97 (с, 1*H*). ЭР/МС *m/z*: 344,0 [*M*+*H*].

[2333] 5-(8-бром-3-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1*H*-пиримидин-2,4-дион (36 мг, 0,11 ммоль), гидрохлорид 3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидина (27 мг, 0,16 ммоль) и ДИПЭА (0,04 мл, 0,21 ммоль) объединяли в NMP (0,5 мл) и перемешивали при 120°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали, разводили водой и TFA, очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(3-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,99 (с, 1*H*), 7,69 (с, 1*H*), 6,67 (с, 1*H*), 4,39 (с, 2*H*), 3,85 (с, 2*H*), 1,20 (с, 6*H*). ЭР/МС *m/z*: 397,2 [*M*+*H*].

Пример 523. 5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



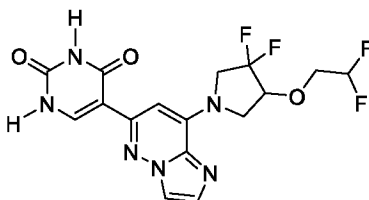
[2334] 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин (650 мг, 2,8 ммоль), гидрохлорид 4,4-дифторпирролидин-3-ола (490 мг, 3,1 ммоль) и ДИПЭА (1,5 мл, 8,4 ммоль) смешивали в MeCN (5 мл) и перемешивали при 55°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали, разводили водой и экстрагировали ДХМ.

Органический слой промывали водн. NH_4Cl и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Очистка с использованием колоночной флэш-хроматографии (10% EtOAc $\rightarrow$ 50% EtOAc в гексанах) обеспечивала получение 1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС m/z: 275,2 [M+H].

- 5 [2335] 1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол (708 мг, 2,58 ммоль), (2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (2,77 г, 10,3 ммоль), карбонат калия (1,8 г, 12,9 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (287 мг, 0,39 ммоль) смешивали со смесью диоксан:вода (5:1, 20 мл), дегазировали аргоном и перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и добавляли дополнительное количество (2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (1,5 г, 5,6 ммоль), карбоната калия (1,5 г, 11 ммоль) и SPhos Pd G3 (150 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном и перемешивание продолжали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, разводили EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-колонок с получением 1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,66 (с, 1H), 7,87 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,62–4,32 (м, 3H), 4,26–4,06 (м, 2H), 2,58 (с, 1H), 1,70 (с, 9H), 1,68 (с, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -109,56 (д, J = 242,5 Гц), -123,80–-126,09 (м). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -108,49–-111,08 (м), -123,79–-126,52 (м). ЭР/МС m/z: 463,1 [M+H].

- 15 [2336] 1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол (30 мг, 0,065 ммоль), карбонат цезия (63 мг, 0,19 ммоль) и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин (21 мг, 0,13 ммоль) объединяли в NMP (0,1 мл) и перемешивали при 85°C в течение 80 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали TFA (0,4 мл), затем разводили водой и очищали ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/ H_2O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68 (дд, J = 2,3, 1,2 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,60 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,26–5,95 (м, 1H), 4,91–4,36 (м, 3H), 4,20 (д, J = 12,7 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO-d_6) δ -60,58, -75,26, -107,94 (д, J = 237,8 Гц), -119,52 (д, J = 238,5 Гц). ЭР/МС m/z: 496,1 [M+H].

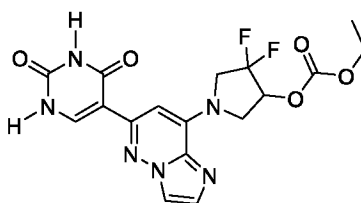
- 30 **Пример 524. 5-(8-(4-(2,2-дифторэтокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



- [2337] 1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол (30 мг, 0,065 ммоль) и гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 7,5 мг, 0,20 ммоль) объединяли в ТГФ (0,8 мл) при 5°C. Через 15 минут добавляли 2,2-дифторэтил трифторметансульфонат (28 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, оставляя медленно нагреваться до

комнатной температуры. Реакционную смесь обрабатывали водой (0,2 мл) и TFA (0,2 мл), концентрировали досуха, затем очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(4-(2,2-дифторэтокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,19 (тт, J = 54,6, 3,5 Гц, 1H), 4,66–4,51 (м, 1H), 4,53–4,38 (м, 1H), 4,37–4,24 (м, 1H), 4,24–4,14 (м, 1H), 4,01 (каж. с, 1H), 3,99 (тд, J = 15,1, 3,6 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ -75,03 (д, J = 2,0 Гц), -107,59 (д, J = 237,3 Гц), -121,91 (д, J = 237,1 Гц), -126,77 (дт, J = 54,5, 15,0 Гц). ЭР/МС m/z: 415,6 [M+H].

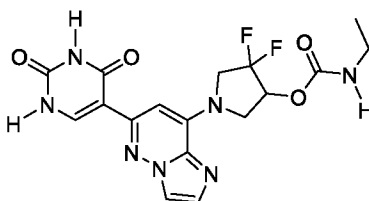
10 **Пример 525. 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил этилкарбонат**



[2338] 1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол (20 мг, 0,043 ммоль) и ДИПЭА (0,05 мл) объединяли в CHCl₃/вода (3:1, 0,5 мл).

15 Добавляли этилхлорформиат (14 мг, 0,13 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 40°C. Через 45 минут реакционную смесь концентрировали досуха, обрабатывали TFA (0,2 мл), очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-илэтилкарбоната. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,62–4,43 (м, 1H), 4,43–4,26 (м, 2H), 4,25–4,11 (м, 3H), 1,24 (т, J = 7,1 Гц, 3H). ЭР/МС m/z: 423,2 [M+H].

20 **Пример 526. 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-илэтилкарбамат**



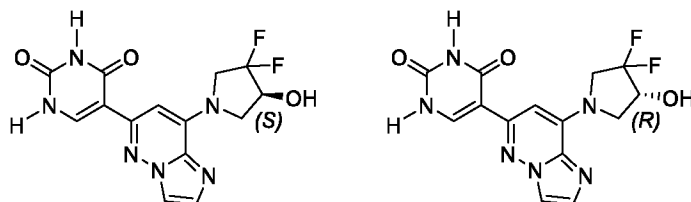
[2339] 1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-

25 дифторпирролидин-3-ол (20 мг, 0,043 ммоль) и ДИПЭА (0,05 мл) объединяли в ДХМ (0,5 мл). Добавляли изоцианат (10 мг, 0,14 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 40°C. Через 45 минут реакционную смесь нагревали до 50°C. Через 1,5 часа реакционную смесь концентрировали досуха, обрабатывали TFA (0,2 мл), очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-илэтилкарбамата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,58 (д, J = 1,2

30

Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,55–5,28 (м, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,42–4,20 (м, 2H), 4,06 (с, 1H), 3,04 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,02 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ЭР/МС m/z: 422,2 [M+H].

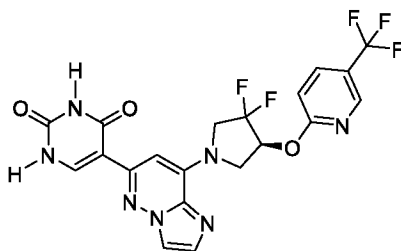
Примеры 527 и 528. (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2340] 1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол разделяли хиральной SFC-хроматографией (колонка AD-H, соразтворитель 10% IPA-NH₃) с получением (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (пик 1), ЭР/МС m/z: 463,3 [M+H] и (R)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (пик 2), ЭР/МС m/z: 422,2 [M+H].

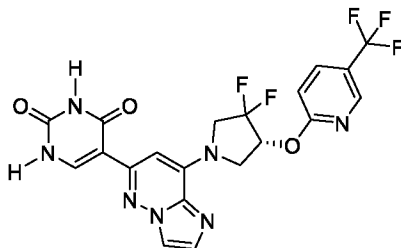
Разделенные энантиомеры обрабатывали с помощью TFA и концентрировали с получением (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,52–4,17 (м, 3H), 4,11 (с, 1H), 3,84 (с, 1H). ЭР/МС m/z: 351,2 [M+H]. и (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,50–4,33 (м, 2H), 4,33–4,18 (м, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,84 (с, 1H). ЭР/МС m/z: 351,2 [M+H].

Пример 529. (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2341] (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 523, но заменяя 1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол на (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,58 (дт, J = 2,8, 0,9 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,09–8,03 (м, 2H), 7,73 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,10–6,01 (м, 1H), 4,64–4,41 (м, 3H), 4,26 (д, J = 12,2 Гц, 1H). ЭР/МС m/z: 496,2 [M+H].

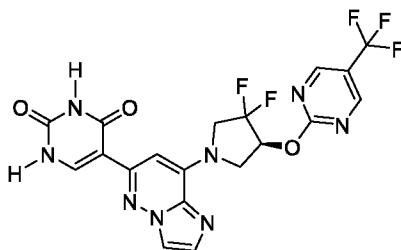
Пример 530. (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2342] (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-

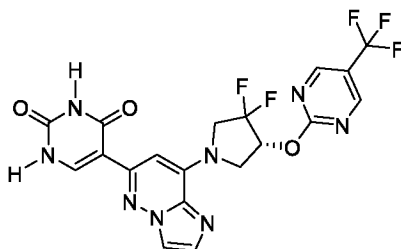
b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 523, но заменяя 1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол на (R)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,69 (дт, J = 1,9, 1,0 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,60 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,18–5,90 (м, 1H), 4,74–4,36 (м, 3H), 4,20 (д, J = 12,8 Гц, 1H). ЭР/МС m/z: 496,1 [M+H].

Пример 531. (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



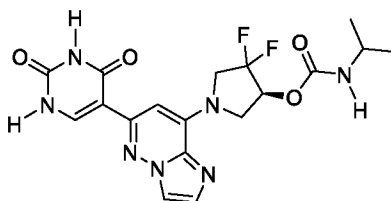
[2343] (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 529, но заменяя 2-фтор-5-(трифторметил)пиримидин на 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,01 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,02 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,16–5,94 (м, 1H), 4,67–4,43 (м, 3H), 4,37 (д, J = 12,9 Гц, 1H). ЭР/МС m/z: 497,1 [M+H].

Пример 532. (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



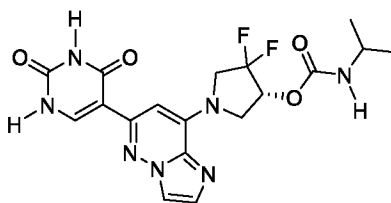
[2344] (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера способом, описанным для примера 530, но заменяя 2-фтор-5-(трифторметил)пиримидин на 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,15–8,86 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,02 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,15–5,93 (м, 1H), 4,73–4,44 (м, 3H), 4,38 (д, J = 13,0 Гц, 1H). ЭР/МС m/z: 497,2 [M+H].

Пример 533. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-изопропилкарбамат



[2345] (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол (51 мг, 0,11 ммоль) объединяли с изопропилизоцианатом (24 мг, 0,28 ммоль) и ДИПЭА (43 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и перемешивали при 35°C. Через 2 часа добавляли дополнительное количество изопропилизоцианата (24 мг, 0,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 45°C. На следующий день добавляли дополнительное количество изопропилизоцианата (24 мг, 0,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха, обрабатывали 0,3 мл TFA в течение 30 мин., затем разводили MeCN и водой и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-илизопропилкарбамата. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,16 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,58–4,24 (м, 3H), 4,13 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,76 (hept, J = 6,6 Гц, 1H), 1,17 (дд, J = 8,1, 6,6 Гц, 6H). ЭР/МС m/z: 436,1 [M+H].

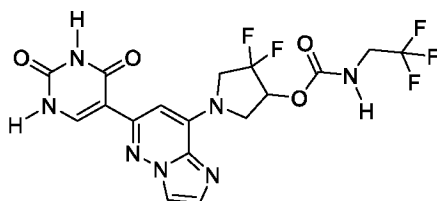
Пример 534. (R)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-илизопропилкарбамат



[2346] (R)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-илизопропилкарбамат способом, описанным для примера 526, но заменяя 1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол на (R)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол и заменяя этилизоцианат на изопропилизоцианат. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,12 (с, 1H), 8,01 (д, J = 1,4 Гц, 1H),

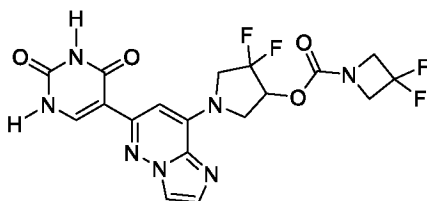
7,65 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,52–5,39 (м, 1H), 4,55–4,42 (м, 1H), 4,42–4,25 (м, 2H), 4,14 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,76 (септ, J = 6,6 Гц, 1H), 1,17 (т, J = 7,1 Гц, 6H). ЭР/МС m/z: 436,1 [M+H].

Пример 535. 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат



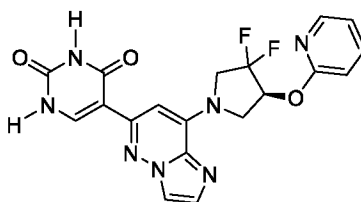
[2347] 1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол (14,5 мг, 0,0314 ммоль) объединяли с ДИПЭА (20 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при 5°C. Добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (8,9 мг, 0,044 ммоль) и давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Через 3 часа добавляли 2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид (8,5 мг, 0,063 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. На следующий день добавляли водный раствор NH₄Cl (1 мл) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Водный слой удаляли, а органический слой промывали водным раствором NaHCO₃ (2×1 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток экстрагировали TFA (0,2 мл). Через 10 минут реакционную смесь разводили MeCN и водой и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамата. {¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,20 (с, 1H), 8,18–8,13 (м, 1H), 7,82 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,57–4,25 (м, 5H), 4,16 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,94–3,71 (м, 1H). ЭР/МС m/z: 476,1 [M+H].}

Пример 536. 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-3,3-дифторазетидин-1-карбоксилат



[2348] 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-3,3-дифторазетидин-1-карбоксилат способом, описанным для примера 535, но заменяя 2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид на 3,3-дифторазетидина гидрохлорид. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,20 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,63–5,46 (м, 1H), 4,56–4,30 (м, 7H), 4,18 (дт, J = 12,5, 2,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -78,14, -103,39 (г, J = 12,0 Гц), -108,90–-111,06 (м), -124,19 (дк, J = 243,5, 8,2, 3,7 Гц). ЭР/МС m/z: 470,1 [M+H].

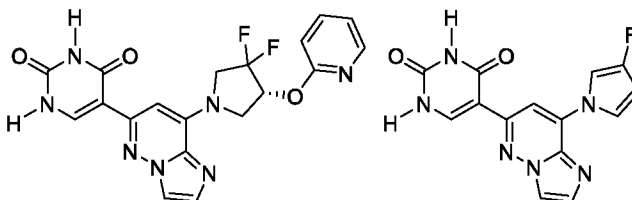
Пример 537. (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2349] (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-

дифторпирролидин-3-ол (9 мг, 0,020 ммоль), гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 2,2 мг, 0,058 ммоль) и 2-фторпиридин (3,8 мг, 0,039 ммоль) объединяли в NMP (0,1 мл) и перемешивали при 85°C в течение 60 минут. Реакционную смесь охлаждали до к. т., обрабатывали TFA (0,3 мл), затем разводили водой и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде соли TFA. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,24–8,17 (м, 3H), 7,89 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J = 8,3, 7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,08 (ддд, J = 7,2, 5,1, 0,9 Гц, 1H), 6,93 (дт, J = 8,3, 0,9 Гц, 1H), 6,09–5,86 (м, 1H), 4,63–4,35 (м, 3H), 4,19 (дт, J = 12,1, 2,6 Гц, 1H). ЭР/МС m/z: 428,1 [M+H].

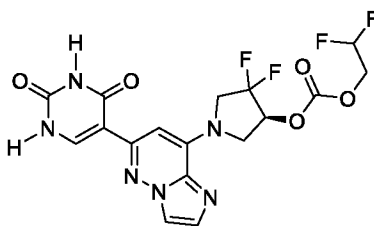
Пример 538 и 539. (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-(3-фтор-1H-пиррол-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-(3-фтор-1H-пиррол-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2350] (R)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-

дифторпирролидин-3-ол (9 мг, 0,020 ммоль), гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 2,2 мг, 0,058 ммоль) и 2-фторпиридин (3,8 мг, 0,039 ммоль) объединяли в NMP (0,1 мл) и перемешивали при 85°C в течение 60 минут. Реакционную смесь охлаждали до к. т., обрабатывали TFA (0,3 мл), затем разводили водой и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде соли TFA. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,38–8,14 (м, 3H), 7,90 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,77–7,68 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,08 (ддд, J = 7,2, 5,1, 0,9 Гц, 1H), 6,93 (дт, J = 8,3, 0,9 Гц, 1H), 6,04–5,91 (м, 1H), 4,58–4,37 (м, 3H), 4,19 (д, J = 11,8 Гц, 1H). ЭР/МС m/z: 428,1 [M+H]. Также выделяли 5-(8-(3-фтор-1H-пиррол-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ + D₂O) δ 8,36 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,18–8,10 (м, 1H), 8,08 (к, J = 2,6 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,84 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,43 (дд, J = 3,5, 1,9 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,18, -161,99–-162,10 (м). ЭР/МС m/z: 313,2 [M+H].

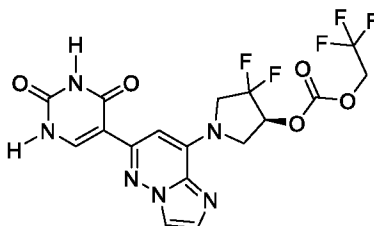
Пример 540. (S)-2,2-дифторэтил-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбонат



[2351] (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-

5 дифторпирролидин-3-ол (7,8 мг, 0,017 ммоль) и ДИПЭА (15 мг, 0,12 ммоль) смешивали в смеси ДХМ/вода (5:1, 0,2 мл). Добавляли 2,2-дифторэтилхлорформиат (11 мл, 0,076 ммоль) и смесь перемешивали при 35°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительно 2,2-дифторэтил хлорформиат (11 мл, 0,076 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут. Реакционную смесь концентрировали, обрабатывали TFA (0,3 мл), затем разводили водой и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с
10 получением чрезмерно ацилированного продукта. Этот продукт обрабатывали концентрированной HCl (2 капли), водой (2 капли) и TFA (0,5 мл) при 70°C в течение ночи, затем повторно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (S)-2,2-дифторэтил-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил) карбоната в виде соли TFA. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,14 (с, 1H), 8,05 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,5 Гц, 1H),
15 6,92 (с, 1H), 6,12 (тт, J = 54,4, 3,6 Гц, 1H), 5,53 (тд, J = 5,5, 2,8 Гц, 1H), 4,63–4,22 (м, 6H). ЭР/МС m/z: 459,2 [M+H].

Пример 541. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил(2,2,2-трифторэтил)карбонат

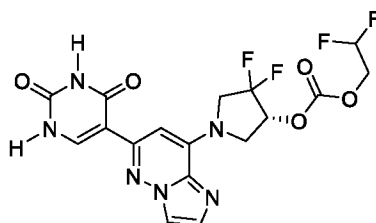


[2352] (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-

20 дифторпирролидин-3-ол (7,8 мг, 0,017 ммоль) и ДИПЭА (15 мг, 0,12 ммоль) смешивали в смеси ДХМ/вода (5:1, 0,2 мл). Добавляли 2,2,2-трифторэтилхлорформиат (11 мг, 0,076 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 1 часа. Добавляли дополнительно 2,2,2-трифторэтилхлорформиат (11 мг,
25 0,076 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут. Реакционную смесь концентрировали, обрабатывали TFA (0,3 мл), затем разводили водой и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением чрезмерно ацилированного продукта. Этот продукт обрабатывали концентрированной HCl (2 капли), водой (2 капли) и TFA (0,5 мл) при 70°C в течение ночи, затем повторно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором
30 TFA) с получением (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбоната в виде соли TFA. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄)

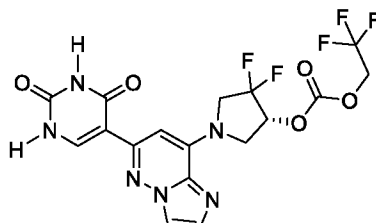
δ 8,14 (с, 1H), 8,05 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,64–5,49 (м, 1H), 4,84–4,71 (м, 2H), 4,61–4,49 (м, 1H), 4,49–4,23 (м, 3H). ЭР/МС m/z: 477,2 [M+H].

Пример 542. (R)-2,2-дифторэтил(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбонат



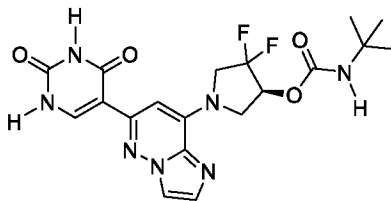
[2353] (R)-2,2-дифторэтил(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбонат получали способом, описанным для примера 540, но заменяя (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол на (R)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,13 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,12 (тт, J = 54,5, 3,6 Гц, 1H), 5,70–5,48 (м, 1H), 4,64–4,23 (м, 6H). ЭР/МС m/z: 459,2 [M+H].

Пример 543. (R)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбонат



[2354] (R)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбонат получали способом, описанным для примера 541, но заменяя (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол на (R)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ол. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,16 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,57 (тд, J = 5,4, 2,7 Гц, 1H), 4,83–4,71 (м, 2H), 4,61–4,48 (м, 1H), 4,48–4,26 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -74,94–-77,33 (м), -78,08, -107,67–-111,41 (м), -124,29 (д, J = 245,9 Гц). ЭР/МС m/z: 477,1 [M+H].

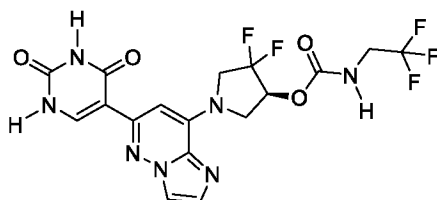
Пример 544. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат



[2355] (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-

дифторпирролидин-3-ол (7 мг, 0,015 ммоль) объединяли с трет-бутилизоцианатом (30 мг, 0,30 ммоль) и ДИПЭА (59 мг, 0,45 ммоль) в 1,2-дСЕ (0,5 мл) и перемешивали при 60°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали еще 6 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха, обрабатывали с помощью 0,3 мл TFA в течение 30 мин., затем разводили MeCN и водой и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамата. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,14 (с, 1H), 8,06 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,56–4,25 (м, 3H), 4,12 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 1,32 (с, 9H). ЭР/МС m/z: 450,1 [M+H].

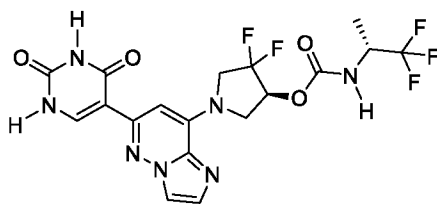
Пример 545. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат



[2356] (S)-1-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-

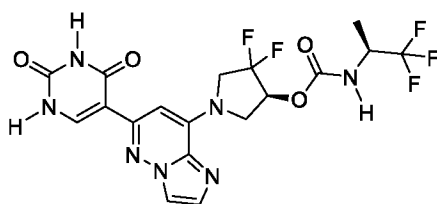
дифторпирролидин-3-ол (50 мг, 0,11 ммоль) объединяли с ДИПЭА (140 мг, 1,1 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при комн. темп. Добавляли 4-нитрофенил хлорформат (52 мг, 0,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. 2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид (73 мг, 0,54 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. На следующий день добавляли водный раствор NH₄Cl (1 мл) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Водный слой удаляли, а органический слой промывали водным раствором NaHCO₃ (2×1 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток экстрагировали TFA (0,2 мл). Через 10 минут реакционную смесь разводили MeCN и водой и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамата. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,21–8,11 (м, 2H), 8,05 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,64–5,37 (м, 1H), 4,57–4,44 (м, 1H), 4,44–4,27 (м, 2H), 4,18 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,91–3,77 (м, 2H). ЭР/МС m/z: 476,2 [M+H].

Пример 546. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамат



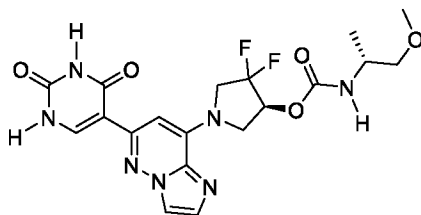
[2357] (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамат способом, описанным для примера 545, но заменяя 2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид на (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,20–8,08 (м, 2H), 8,02 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,63–4,46 (м, 1H), 4,46–4,26 (м, 2H), 4,19 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 1,32 (д, J = 7,2 Гц, 3H). ЭР/МС m/z: 490,2 [M+H].

Пример 547. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамат



[2358] (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамат получали способом, описанным для примера 545, но заменяя 2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид на (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,18 (с, 1H), 8,15 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,59–4,27 (м, 3H), 4,15 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 1,35 (д, J = 7,1 Гц, 3H). ЭР/МС m/z: 490,2 [M+H].

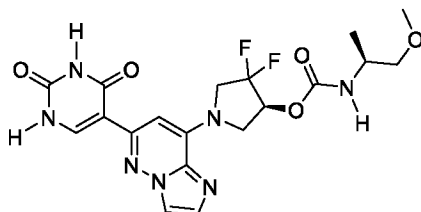
Пример 548. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-((R)-1-метоксипропан-2-ил)карбамат



[2359] (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-((R)-1-метоксипропан-2-ил)карбамат получали способом, описанным для примера 545, но заменяя 2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид на (R)-1-метоксипропан-2-амин гидрохлорид. ¹H

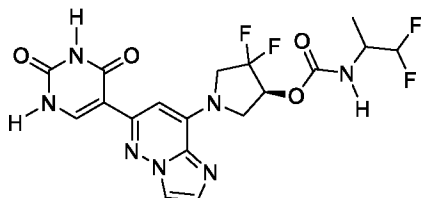
ЯМР (400 МГц, метанол-d4 + CF3COOH) δ 8,33 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,05 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,37 (тд, J = 18,5, 16,7, 6,1 Гц, 3H), 4,10 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,84 (г, J = 6,3 Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 1,14 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ЭР/МС m/z: 466,2 [M+H].

5 **Пример 549. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил((S)-1-метоксипропан-2-ил)карбамат**



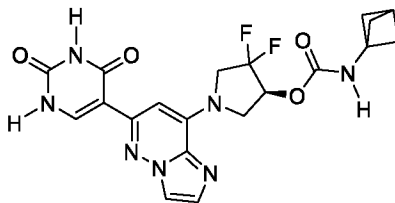
10 [2360] (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-((S)-1-метоксипропан-2-ил)карбамат получали способом, описанным для примера 545, но заменяя 2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид на (S)-1-метоксипропан-2-амин гидрохлорид. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d4 + CF3COOH) δ 8,33 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,05 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,37 (тд, J = 18,5, 16,7, 6,1 Гц, 3H), 4,10 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,84 (г, J = 6,3 Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 1,14 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ЭР/МС m/z: 466,2 [M+H].

15 **Пример 550. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(1,1-дифторпропан-2-ил)карбамат**



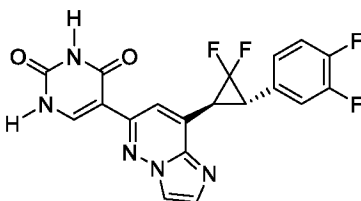
20 [2361] (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(1,1-дифторпропан-2-ил)карбамат получали способом, описанным для примера 545, но заменяя 2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид на 1,1-дифторпропан-2-амин гидрохлорид. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d4 + CF3COOH) δ 8,33 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,03 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 5,83 (тдд, J = 56,1, 9,1, 2,8 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,49–4,29 (м, 3H), 4,20–4,09 (м, 1H), 4,06–3,93 (м, 1H), 1,23 (дд, J = 10,3, 7,0 Гц, 3H). ЭР/МС m/z: 472,2 [M+H].

Пример 551. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-илбицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамат



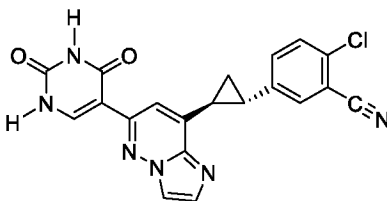
[2362] (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамат получали способом, описанным для примера 545, но заменяя 2,2,2-трифторэтан-1-амин гидрохлорид на бицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорид. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,13 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,59–4,43 (м, 1H), 4,42–4,24 (м, 2H), 4,12 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,05 (с, 6H). ЭР/МС m/z: 460,1 [M+H].

Пример 552. 5-(8-((1S,3S)-3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



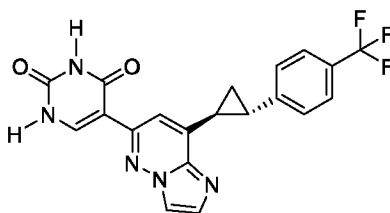
[2363] 5-(8-((1S,3S)-3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,3S)-3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторциклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 418,12 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63–11,50 (м, 2H), 8,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,71–7,61 (м, 1H), 7,55–7,45 (м, 1H), 7,41–7,34 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,25, -132,32–-133,28 (м), -133,74–-134,93 (м), -138,59–-139,01 (м), -140,38–-140,69 (м).

Пример 553. 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил



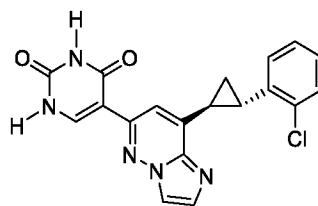
[2364] 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-хлор-5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 405,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,60–11,50 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,92–7,86 (м, 2H), 7,72–7,59 (м, 3H), 2,95–2,85 (м, 1H), 2,85–2,74 (м, 1H), 2,19–2,08 (м, 1H), 1,93–1,80 (м, 1H).

Пример 554. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



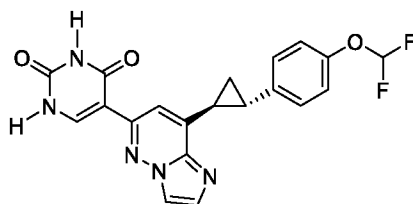
[2365] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 414,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62–11,52 (м, 2H), 8,38 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,97–7,91 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 3H), 7,51–7,44 (м, 2H), 2,94–2,86 (м, 1H), 2,86–2,78 (м, 1H), 2,16–2,04 (м, 1H), 1,91–1,80 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -61,27, -75,21.

Пример 555. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2366] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 380,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,38–8,33 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,46–7,40 (м, 1H), 7,36–7,23 (м, 3H), 2,99–2,86 (м, 1H), 2,62–2,52 (м, 1H), 2,06–1,96 (м, 1H), 1,95–1,85 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,75.

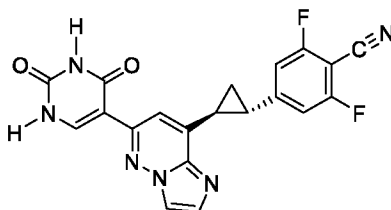
Пример 556. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2367] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

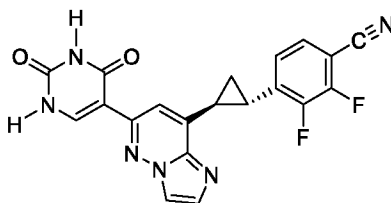
- 5 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z : 412,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,40 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,38–7,29 (м, 2H), 7,18–7,09 (м, 2H), 6,81 (т, $J = 74,1$ Гц, 1H), 10 2,80–2,66 (м, 2H), 1,98–1,88 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,85, -83,91 (д, $J = 74,2$ Гц).

Пример 557. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,6-дифторбензонитрил



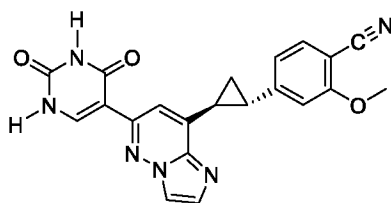
- 15 **[2368]** 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,6-дифторбензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,6-дифторбензонитрил. ЭР/МС m/z : 407,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,40 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,10 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,25–7,15 (м, 2H), 2,92–2,75 (м, 2H), 2,12–1,94 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ - 20 77,95, -107,99 (д, $J = 9,6$ Гц).

Пример 558. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,3-дифторбензонитрил



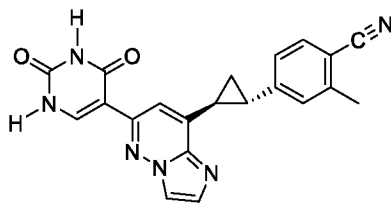
[2369] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,3-дифторбензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,3-дифторбензонитрил. ЭР/МС m/z : 407,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,39 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,09 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,62–7,53 (м, 1H), 7,28–7,19 (м, 1H), 2,99–2,80 (м, 2H), 2,13–1,95 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,96, -135,73–135,87 (м), -143,81–144,01 (м).

Пример 559. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метоксибензонитрил



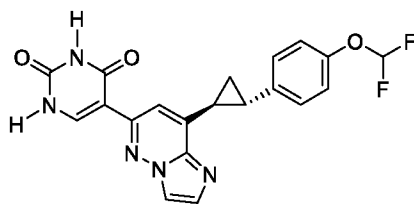
[2370] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метоксибензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метоксибензонитрил. ЭР/МС m/z : 401,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,39 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,57 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,11–7,05 (м, 1H), 7,00–6,92 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,88–2,75 (м, 2H), 2,03–1,96 (м, 2H).

Пример 560. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензонитрил



[2371] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензонитрил. ЭР/МС m/z : 385,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,35 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,03 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,62 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,27–7,20 (м, 1H), 2,86–2,70 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,03–1,89 (м, 2H).

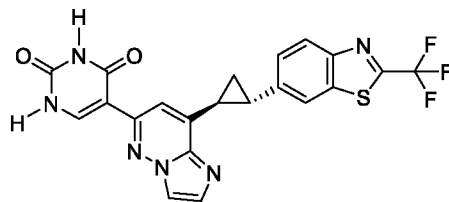
Пример 561. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2372] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-

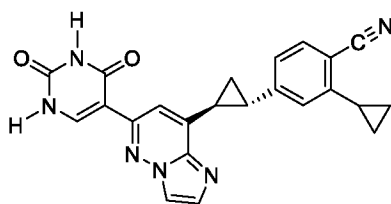
5 ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z : 412,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,36 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,35–7,27 (м, 2H), 7,16–7,08 (м, 2H), 6,79 (т, $J = 74,1$ Гц, 1H), 2,79–2,65 (м, 2H), 1,95–1,85 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,78, -83,90 (д, $J = 74,2$ Гц).

Пример 562. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)бензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2373] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)бензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензо[d]тиазол. ЭР/МС m/z : 471,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,32 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,61 (дд, $J = 8,6, 1,8$ Гц, 1H), 2,96–2,83 (м, 2H), 2,10–1,97 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -63,97, -77,76.

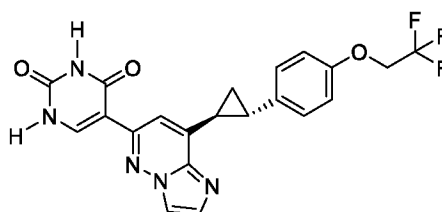
Пример 563. 2-циклопропил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил



[2374] 2-циклопропил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-циклопропил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил.

5 ЭР/МС m/z : 411,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,37 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,06 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,61 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J = 8,1, 1,7$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 2,82–2,71 (м, 2H), 2,29–2,20 (м, 1H), 2,01–1,88 (м, 2H), 1,22–1,09 (м, 2H), 0,94–0,80 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,90.

10 **Пример 564. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)**

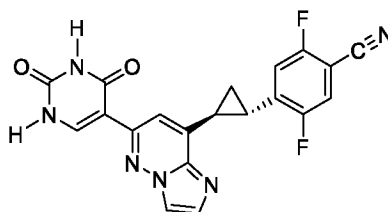


[2375] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но

15 заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z : 444,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,34 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,03 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 4,52 (к, $J = 8,5$ Гц, 2H), 2,76–2,61 (м, 2H), 1,87 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -76,35 (т, $J = 8,5$ Гц), -77,73.

20

Пример 565. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил

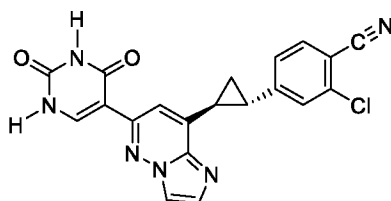


[2376] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил. ЭР/МС m/z : 407,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,60–11,50 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,02 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J = 9,4, 5,4$ Гц, 1H), 7,88 (шир. с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,53 (дд, $J = 10,2, 6,0$ Гц, 1H), 3,14–3,03 (м, 1H),

25

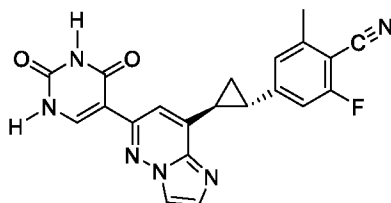
2,96–2,87 (м, 1H), 2,28–2,19 (м, 1H), 2,01–1,90 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -113,84–-113,99 (м), -123,11–-123,32 (м).

Пример 566. 2-хлор-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил



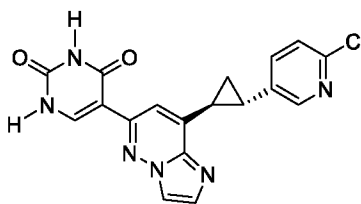
[2377] 2-хлор-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-хлор-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил. ЭР/МС m/z : 405,10 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,36 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,78 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,41 (дд, $J = 8,1, 1,7$ Гц, 1H), 2,92–2,76 (м, 2H), 2,10–1,93 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,86.

Пример 567. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фтор-6-метилбензонитрил



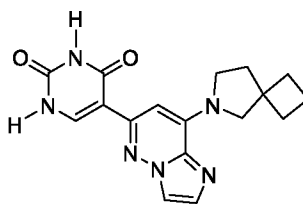
[2378] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фтор-6-метилбензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фтор-6-метилбензонитрил. ЭР/МС m/z : 403,20 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,38 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,07 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,09 (д, $J = 10,2$ Гц, 1H), 2,87–2,80 (м, 1H), 2,79–2,72 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,05–1,91 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,90, -110,59 (д, $J = 10,3$ Гц).

Пример 568. 5-(8-((1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



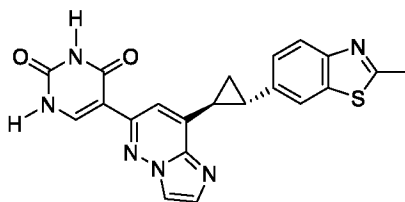
[2379] 5-(8-((1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 381,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,42 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,14 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,71 (дд, J = 8,3, 2,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 2,82–2,71 (м, 2H), 2,03–1,91 (м, 2H).

Пример 569. 5-(8-(6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2380] 5-(8-(6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 339,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,26 (с, 1H), 8,24 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 3,90–3,82 (м, 4H), 2,26–2,14 (м, 4H), 2,16–2,00 (м, 4H).

Пример 570. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)

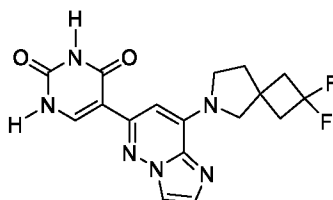


[2381] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-

2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[*d*]тиазол (рацемическую смесь). ЭР/МС *m/z*: 417,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,38 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (дд, *J* = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 2,90–2,84 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,81–2,74 (м, 1H), 2,04–1,95 (м, 2H).

5 [2382]

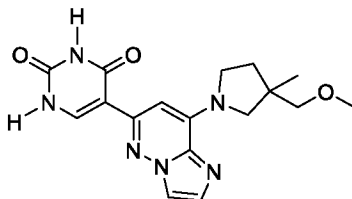
Пример 571. 5-(8-(2,2-дифтор-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



10 [2383] 5-(8-(2,2-дифтор-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-(2,2-дифтор-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 375,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,25 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,93 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,85–2,61 (м, 4H), 2,30 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -91,22--93,35 (м).

15

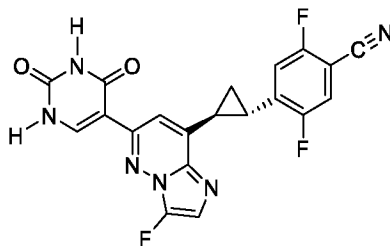
Пример 572. 5-(8-(3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



20 [2384] 5-(8-(3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 357,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,21 (с, 1H), 8,16 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,94 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,85 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 3,58 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,36 (с, 2H), 2,20–2,11 (м, 1H), 1,96–1,83 (м, 1H), 1,23 (с, 3H).

25

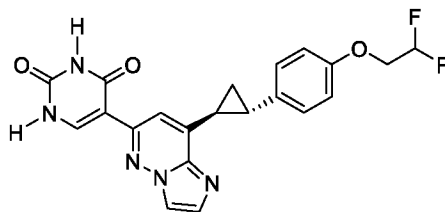
Пример 573. 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил



[2385] 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-

5 б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил. ЭР/МС m/z: 425,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,20 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,57 (дд, J = 9,2, 5,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 9,8, 5,9 Гц, 1H), 3,01–2,93 (м, 1H), 2,92–2,83 (м, 1H), 2,17–2,08 (м, 1H), 1,93–1,85 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -78,16, -115,24–115,40 (м), -124,37–124,55 (м), -157,10 (д, J = 6,7 Гц).

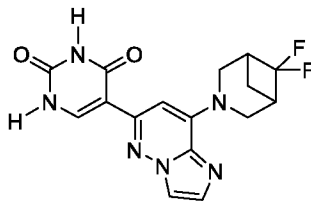
Пример 574. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,2-дифторэтокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2386] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,2-дифторэтокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-

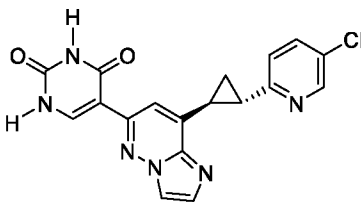
ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(4-(2,2-дифторэтокси)фенил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 426,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,35 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,04 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,15 (тт, J = 55,0, 3,8 Гц, 1H), 4,21 (тд, J = 13,8, 3,8 Гц, 2H), 2,73–2,61 (м, 2H), 1,90–1,82 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,73, -128,19 (дт, J = 54,9, 13,8 Гц).

Пример 575. 5-(8-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



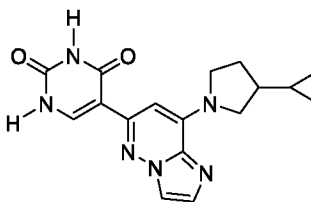
[2387] 5-(8-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан. ЭР/МС m/z : 361,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,22 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,57–4,46 (м, 1H), 4,38–4,24 (м, 1H), 3,79–3,67 (м, 2H), 3,67–3,54 (м, 1H), 3,17–3,06 (м, 1H), 3,02–2,85 (м, 1H), 2,55–2,37 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -95,74–-98,79 (м).

Пример 576. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



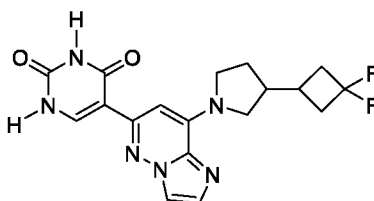
[2388] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z : 381,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54–8,50 (м, 1H), 8,42 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,11 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J = 8,4, 2,5$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J = 8,4, 0,6$ Гц, 1H), 3,09–2,98 (м, 1H), 2,93–2,86 (м, 1H), 2,16–2,08 (м, 1H), 1,96–1,88 (м, 1H).

Пример 577. 5-(8-(3-циклопропилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



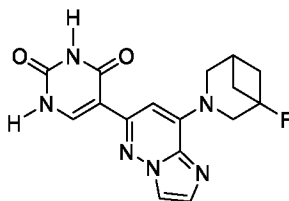
[2389] 5-(8-(3-циклопропилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(3-циклопропилпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 339,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,19 (с, 1H), 8,17–8,09 (м, 1H), 7,86–7,78 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,11–3,90 (м, 2H), 3,87–3,74 (м, 1H), 3,70–3,60 (м, 1H), 2,34–2,20 (м, 1H), 2,02–1,90 (м, 1H), 1,88–1,73 (м, 1H), 0,92–0,76 (м, 1H), 0,62–0,51 (м, 2H), 0,32–0,22 (м, 2H).

Пример 578. 5-(8-(3-(3,3-дифторциклобутил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



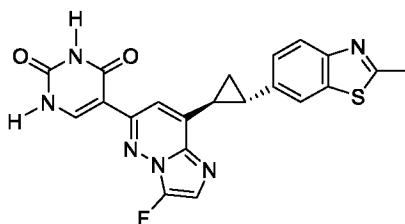
[2390] 5-(8-(3-(3,3-дифторциклобутил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(3-(3,3-дифторциклобутил)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 389,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,24 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,12–3,77 (м, 3H), 3,57–3,48 (м, 1H), 2,84–2,68 (м, 2H), 2,60–2,51 (м, 1H), 2,50–2,34 (м, 2H), 2,35–2,21 (м, 2H), 1,93–1,80 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -84,25–-85,21 (м), -96,91–-98,31 (м).

Пример 579. 5-(8-(1-фтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



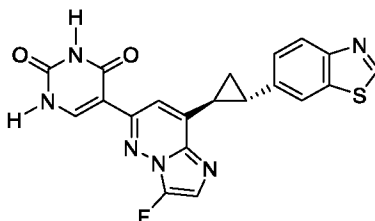
[2391] 5-(8-(1-фтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 3-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-1-фтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан. ЭР/МС m/z: 342,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,23 (с, 1H), 8,19 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,15 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 3,99–3,91 (м, 2H), 2,84–2,68 (м, 1H), 2,53–2,41 (м, 2H), 2,08–1,91 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -143,44–-143,86 (м).

Пример 580. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



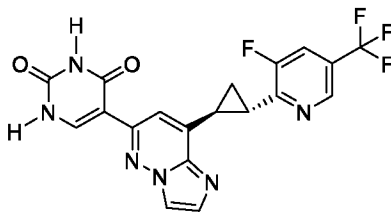
[2392] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензо[d]тиазол (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 435,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56–11,49 (м, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 2,99–2,90 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,82–2,71 (м, 1H), 2,19–2,10 (м, 1H), 1,87–1,79 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -155,60 (д, J = 7,1 Гц).

Пример 581. 5-(8-((1S,2S)-2-(бензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2393] 5-(8-((1S,2S)-2-(бензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 421,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,59–11,50 (м, 2H), 9,33 (с, 1H), 8,07 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,05–7,96 (м, 2H), 7,57 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,44 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 3,03–2,93 (м, 1H), 2,82–2,73 (м, 1H), 2,23–2,11 (м, 1H), 1,91–1,81 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -155,52 (д, J = 7,0 Гц).

Пример 582. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)

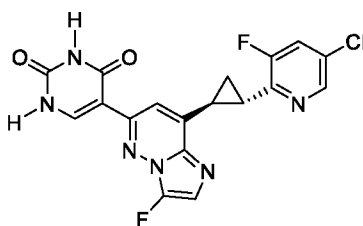


[2394] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

5 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 433,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,71 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,02–7,97 (м, 1H), 7,97–7,90 (м, 2H), 3,22–3,14 (м, 2H), 2,24–2,14 (м, 1H), 2,11–2,02 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -64,00, -77,76, -129,81–130,33 (м).

[2395]

Пример 583. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)

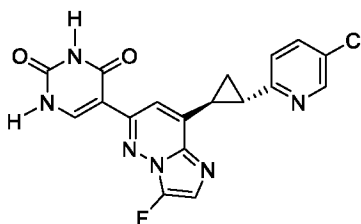


15

[2396] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 417,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,37 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 9,4, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 3,16–2,99 (м, 2H), 2,11–1,97 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -78,15, -129,11 (д, J = 9,2 Гц), -156,91 (д, J = 6,8 Гц).

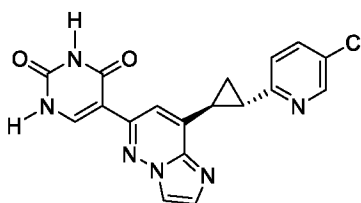
20

Пример 584. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



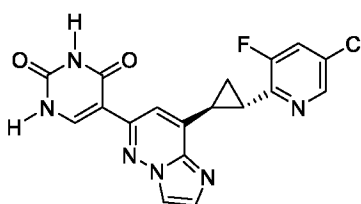
[2397] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 399,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,48 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,74 (дд, *J* = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,53–7,46 (м, 1H), 7,40 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,06–2,97 (м, 1H), 2,94–2,86 (м, 1H), 2,05–1,92 (м, 2H).

Пример 585. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2398] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 381,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,51 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,40 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,10 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J* = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 7,47–7,41 (м, 1H), 3,05–2,96 (м, 1H), 2,92–2,81 (м, 1H), 2,14–2,06 (м, 1H), 1,96–1,85 (м, 1H).

Пример 586. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

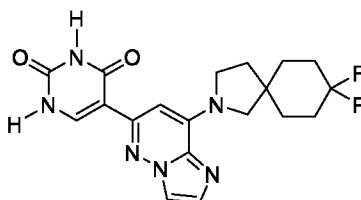


[2399] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-

(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-((1*S*,2*S*)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 399,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,40 (д, *J* = 2,0 Гц, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,09 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,74 (дд, *J* = 9,4, 2,0 Гц, 1H), 3,12–3,01 (м, 2H), 2,19–2,10 (м, 1H), 2,01–1,92 (м, 1H).

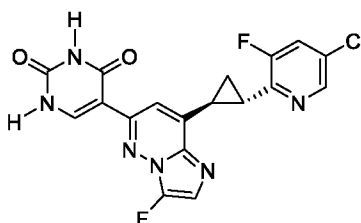
5

Пример 587. 5-(8-(8,8-дифтор-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



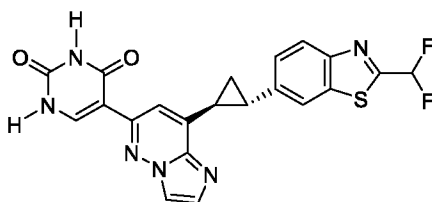
[2400] 5-(8-(8,8-дифтор-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2-азаспиро[4.5]декан. ЭР/МС *m/z*: 403,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,15 (с, 1H), 8,09–8,05 (м, 1H), 7,79–7,71 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 3,99–3,87 (м, 2H), 3,87–3,77 (м, 2H), 2,12–1,91 (м, 6H), 1,85–1,70 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -97,66–-101,57 (м).

Пример 588. 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



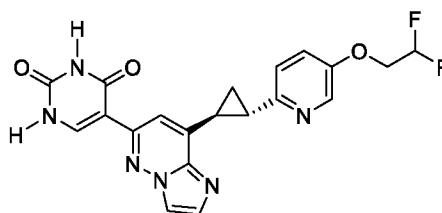
[2401] 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-((1*S*,2*S*)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 417,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,38 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,69 (дд, *J* = 9,4, 2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,15–3,01 (м, 2H), 2,11–1,99 (м, 2H).

Пример 589. 5-(8-((1*S*,2*S*)-2-(2-(дифторметил)бензо[*d*]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



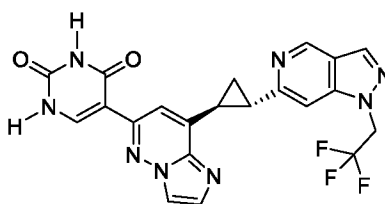
[2402] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)бензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 2-(дифторметил)-6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензо[d]тиазол (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 453,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,12–7,98 (м, 4H), 7,54 (дд, J = 8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,13 (т, J = 54,3 Гц, 1H), 2,97–2,88 (м, 1H), 2,87–2,79 (м, 1H), 2,08–1,97 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,80, -112,83 (д, J = 54,7 Гц).

Пример 590. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



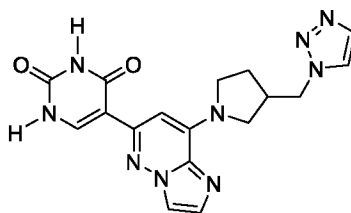
[2403] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(5-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 427,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,05–8,01 (м, 2H), 7,52–7,39 (м, 2H), 6,20 (тт, J = 54,7, 3,7 Гц, 1H), 4,34 (тд, J = 13,8, 3,7 Гц, 2H), 2,09–2,02 (м, 1H), 1,95–1,86 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,81, -128,44 (дт, J = 54,8, 13,8 Гц).

Пример 591. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



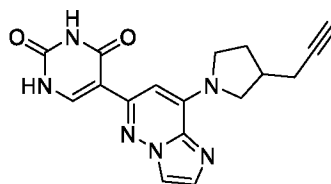
[2404] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 469,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,38 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,44 (к, J = 8,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,34–2,22 (м, 1H), 2,22–2,12 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -72,77 (т, J = 8,6 Гц), -78,01.

Пример 592. 5-(8-(3-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



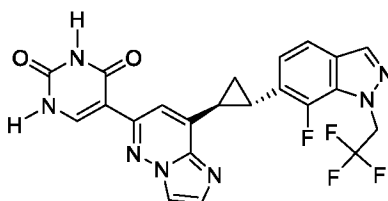
- 5 [2405] 5-(8-(3-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-(3-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 380,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,22 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,11–8,07 (м, 1H), 7,89 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,79–7,76 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 4,65 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 4,06–3,94 (м, 2H), 3,94–3,83 (м, 1H), 3,79–3,65 (м, 1H), 3,16–3,02 (м, 1H), 2,35–2,21 (м, 1H), 2,07–1,93 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,95.

Пример 593. 5-(8-(3-(проп-2-ин-1-ил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



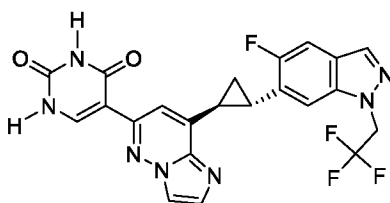
- 15 [2406] 5-(8-(3-(проп-2-ин-1-ил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(3-(проп-2-ин-1-ил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 337,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,11–3,94 (м, 2H), 3,93–3,80 (м, 1H), 3,71–3,61 (м, 1H), 2,73–2,56 (м, 1H), 2,50–2,43 (м, 2H), 2,38 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 2,35–2,25 (м, 1H), 2,07–1,96 (м, 1H).

Пример 594. 5-(8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



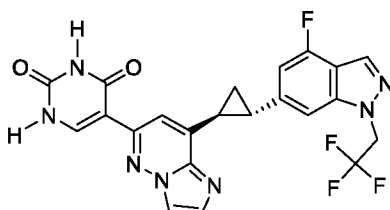
[2407] 5-(8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 486,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,37 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,14 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,06 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 8,4, 6,0 Гц, 1H), 5,22 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,09–2,99 (м, 1H), 2,91–2,80 (м, 1H), 2,08–1,96 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -73,69–-73,79 (м), -77,83, -143,15–-143,26 (м).

10 **Пример 595. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



[2408] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 486,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 5,24 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 2,99–2,90 (м, 1H), 2,80–2,72 (м, 1H), 2,16–2,05 (м, 1H), 2,02–1,94 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -72,97 (т, J = 8,7 Гц), -77,81, -128,41 (дд, J = 10,0, 5,8 Гц).

Пример 596. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

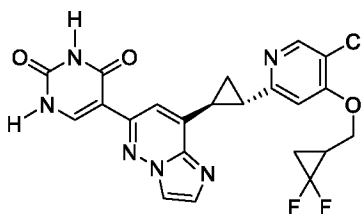


[2409] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 486,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,37 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,16–8,14 (м, 1H), 8,05 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,90–6,84

(м, 1H), 5,22 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 2,98–2,88 (м, 1H), 2,87–2,78 (м, 1H), 2,08–1,95 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -72,90 (т, J = 8,6 Гц), -77,85, -120,87 (д, J = 11,0 Гц).

Пример 597. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин-2-

ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2410] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин-2-

ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь)

получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-

ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-((2,2-

дифторциклопропил)метокси)пиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-

b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z : 487,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,41 (с,

1H), 8,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,08 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,42–4,32 (м, 1H),

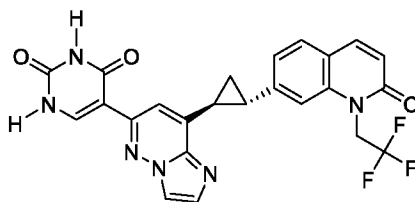
4,32–4,20 (м, 1H), 3,07–2,96 (м, 1H), 2,90–2,82 (м, 1H), 2,32–2,17 (м, 1H), 2,16–2,07 (м, 1H), 1,98–1,90 (м, 1H),

1,77–1,64 (м, 1H), 1,50–1,37 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,97, -131,12–131,83 (м), -145,29–

145,94 (м).

Пример 598. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидрохинолин-7-

ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2411] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-Оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидрохинолин-7-

ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь)

получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-

ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-

b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-2(1H)-он (рацемическую смесь). ЭР/МС

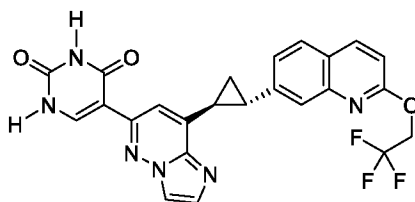
m/z : 495,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,41 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13–8,07 (м, 2H),

7,96 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,29–7,18 (м, 1H), 6,67 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 5,34–

5,10 (м, 2H), 2,96–2,88 (м, 1H), 2,88–2,81 (м, 1H), 2,10–1,98 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -69,85

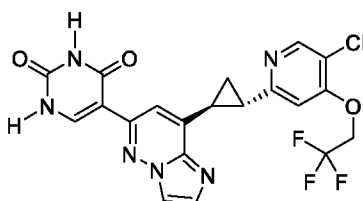
(т, J = 8,7 Гц).

Пример 599. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



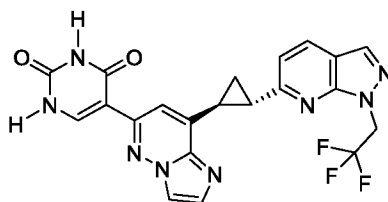
[2412] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 495,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,36–8,32 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,20 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,03–7,99 (м, 2H), 7,82 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75–7,72 (м, 1H), 7,40 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,08–4,97 (м, 2H), 2,94–2,86 (м, 2H), 2,09–1,96 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -75,96 (т, J = 8,7 Гц), -77,74.

Пример 600. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтокс)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



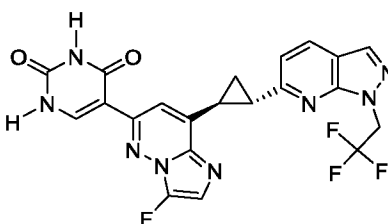
[2413] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтокс)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтокс)пиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 479,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,43 (с, 1H), 8,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 4,84–4,75 (м, 2H), 3,07–2,98 (м, 1H), 2,92–2,78 (м, 1H), 2,16–2,05 (м, 1H), 1,96–1,86 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -76,13 (т, J = 8,2 Гц), -77,93.

Пример 601. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



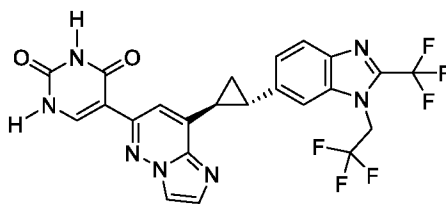
[2414] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 469,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,14 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,35–5,09 (м, 2H), 3,21–3,13 (м, 1H), 3,09–3,00 (м, 1H), 2,29–2,20 (м, 1H), 2,00–1,91 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -72,76 (т, J = 8,8 Гц), -77,73.

Пример 602. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



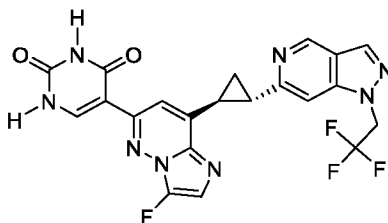
[2415] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 487,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,21 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,12 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,48 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,36–5,08 (м, 2H), 3,27–3,18 (м, 1H), 3,12–3,04 (м, 1H), 2,20–2,12 (м, 1H), 2,07–1,99 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -72,81 (т, J = 8,8 Гц), -78,13, -157,05 (д, J = 6,6 Гц).

Пример 603. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



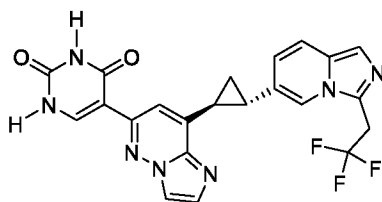
[2416] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z : 536,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,33 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,00 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,81 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,40 (дд, $J = 8,6, 1,6$ Гц, 1H), 5,31 (к, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,00–2,90 (м, 1H), 2,88–2,78 (м, 1H), 2,08–1,95 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -63,38 (к, $J = 5,1$ Гц), -72,15–72,27 (м), -77,80.

Пример 604. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



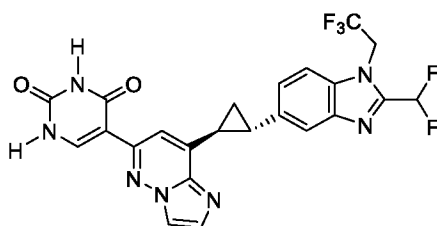
[2417] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z : 487,00 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,37 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,45 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,46 (к, $J = 8,6$ Гц, 2H), 3,29–3,20 (м, 1H), 3,11–3,03 (м, 1H), 2,35–2,26 (м, 1H), 2,19–2,09 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -72,77 (т, $J = 8,6$ Гц), -77,92, -157,20 (д, $J = 7,0$ Гц).

Пример 605. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



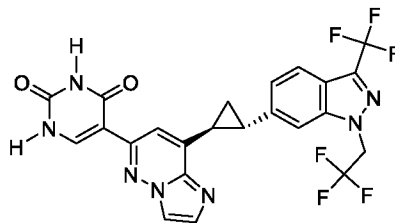
[2418] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 468,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,41 (с, 1H), 8,32 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,99 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,74–7,68 (м, 2H), 6,99 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,31 (к, J = 10,1 Гц, 2H), 2,92–2,70 (м, 2H), 2,01–1,88 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -66,51 (т, J = 10,1 Гц), -77,93.

Пример 606. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2419] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 518,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,08 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,75–7,68 (м, 2H), 7,51–7,46 (м, 1H), 7,21 (т, J = 52,1 Гц, 1H), 5,31 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 2,97–2,89 (м, 1H), 2,84–2,75 (м, 1H), 2,09–1,92 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -72,28–-72,39 (м), -77,83, -117,55–-117,86 (м).

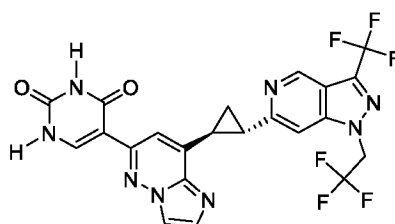
Пример 607. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2420] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол-6-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 536,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,34 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,00 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,40–7,29 (м, 1H), 5,34 (к, J = 8,6 Гц, 2H), 3,00–2,91 (м, 1H), 2,90–2,83 (м, 1H), 2,11–1,97 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -63,29, -72,80 (т, J = 8,6 Гц), -77,82.

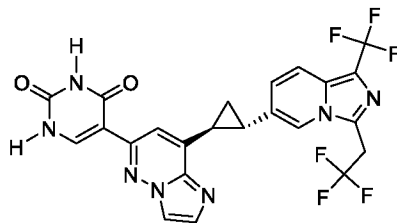
Пример 608. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2421] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь)

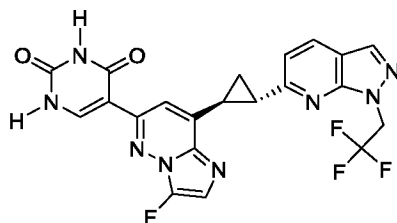
15 получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 537,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,15 (с, 1H), 8,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,08 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 5,45–5,32 (м, 2H), 3,20–3,13 (м, 1H), 3,07–2,99 (м, 1H), 2,29–2,20 (м, 1H), 2,02–1,93 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -63,29, -72,85 (т, J = 8,6 Гц), -77,90.

Пример 609. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-1-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



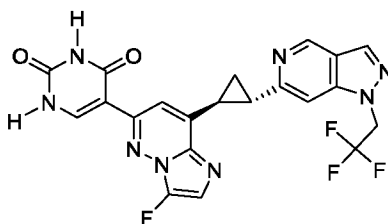
[2422] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-1-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-1-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z : 536,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,42 (с, 1H), 8,36 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,76–7,68 (м, 1H), 7,17–7,08 (м, 1H), 4,20 (к, $J = 10,2$ Гц, 2H), 2,86–2,77 (м, 2H), 2,04–1,89 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -61,40, -66,48 (т, $J = 10,2$ Гц), -77,90.

Пример 610. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2423] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин. ЭР/МС m/z : 487,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,20 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,12 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,43 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,35–5,07 (м, 2H), 3,26–3,20 (м, 1H), 3,11–3,04 (м, 1H), 2,20–2,11 (м, 1H), 2,07–1,98 (м, 1H).

Пример 611. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

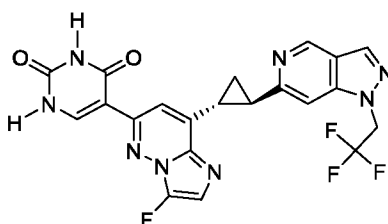


[2424] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин. ЭР/МС m/z: 487,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,42 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,24–8,20 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,47 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,49 (к, *J* = 8,5 Гц, 2H), 3,30–3,25 (м, 1H), 3,15–3,02 (м, 1H), 2,40–2,27 (м, 1H), 2,19–2,11 (м, 1H).

[2425]

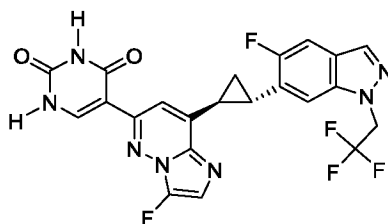
Пример 612. 5-(3-фтор-8-((1R,2R)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2426] 5-(3-фтор-8-((1R,2R)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-

15 ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-((1R,2R)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин. ЭР/МС m/z: 487,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,42 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 8,74 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 8,24–8,19 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,47 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,49 (к, *J* = 8,5 Гц, 2H), 3,11–3,03 (м, 1H), 2,41–2,27 (м, 1H), 2,21–2,09 (м, 1H).

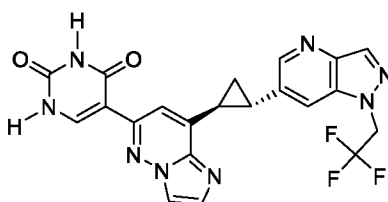
Пример 613. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2427] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 504,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,24 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,63 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 5,32–5,21 (м, 2H), 3,07–2,97 (м, 1H), 2,91–2,81 (м, 1H), 2,08–1,93 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -73,00 (т, J = 8,7 Гц), -78,15, -128,62–128,72 (м), -157,01 (д, J = 6,8 Гц).

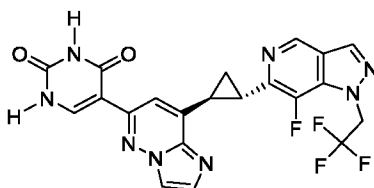
Пример 614. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2428] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-

15 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 469,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,63 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 5,31 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 3,07–2,97 (м, 1H), 2,91–2,84 (м, 1H), 2,21–2,13 (м, 1H), 2,13–2,06 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -72,99 (т, J = 8,7 Гц), -78,12.

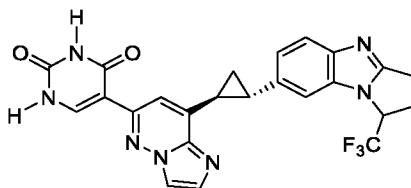
Пример 615. 5-(8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2429] 5-(8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 487,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,90 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,10 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,27 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,24–3,13 (м, 2H), 2,29–2,17 (м, 1H), 2,07–1,97 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -73,70–73,81 (м), -77,98, -155,45–155,76 (м).

Пример 616. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)

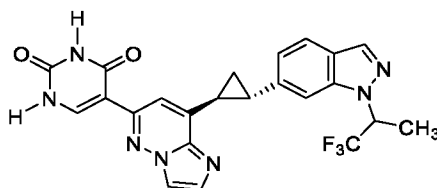


[2430] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-

15 ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 7-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 494,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,46–8,39 (м, 1H), 8,36–8,31 (м, 1H), 8,17–8,09 (м, 1H), 7,80–7,74 (м, 1H), 7,72–7,66 (м, 1H), 7,55–7,45 (м, 1H), 5,76–5,56 (м, 1H), 3,61–3,48 (м, 1H), 3,47–3,35 (м, 1H), 3,33–3,18 (м, 1H), 3,08–2,93 (м, 2H), 2,93–2,80 (м, 1H), 2,11–1,95 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -76,50–76,67 (м), -77,96.

25

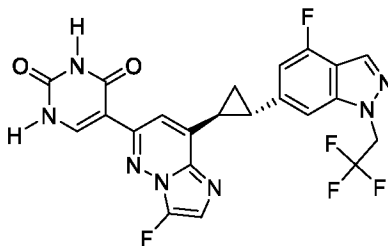
Пример 617. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2431] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

5 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 482,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,41–8,34 (м, 1H), 8,32–8,28 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,07–8,05 (м, 2H), 7,77–7,72 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,20–7,10 (м, 1H), 5,61–5,48 (м, 1H), 2,98–2,88 (м, 1H), 2,86–2,76 (м, 1H), 2,12–2,02 (м, 1H), 2,02–1,94 (м, 1H), 1,90–1,82 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,17 (д, J = 7,1 Гц), -77,26 (д, J = 7,1 Гц), -77,82.

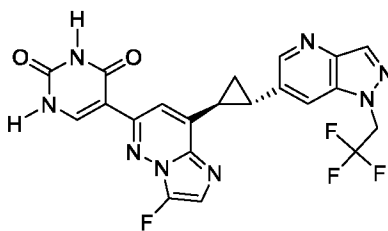
Пример 618. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2432] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-

15 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 504,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,22 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,86 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 5,22 (к, J = 8,8 Гц, 2H), 2,97–2,80 (м, 2H), 2,07–1,97 (м, 1H), 1,95–1,84 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -72,92 (т, J = 8,7 Гц), -78,17, -121,17 (д, J = 11,1 Гц), -156,97 (д, J = 6,7 Гц).

Пример 619. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2433] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-

ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь)

получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-

фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин

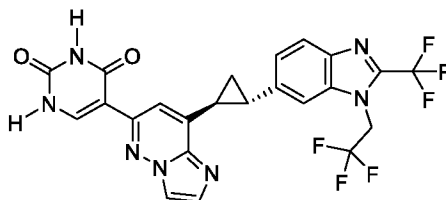
(рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 487,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,63 (д, J = 1,8 Гц, 1H),

8,29 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,49 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 5,31 (к, J = 8,6 Гц, 2H), 3,07–2,98

(м, 1H), 2,97–2,88 (м, 1H), 2,16–2,08 (м, 1H), 2,01–1,93 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -72,98--

73,13 (м), -78,18, -157,07 (д, J = 6,9 Гц).

Пример 620. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2434] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом,

описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-

имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-

(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 536,10

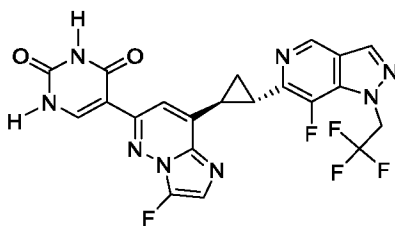
[M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,35 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,01 (с,

1H), 7,81 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,40 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 5,31 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,00–2,91 (м,

1H), 2,87–2,77 (м, 1H), 2,09–1,95 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -63,38 (к, J = 5,2 Гц), -72,14--

72,27 (м), -77,84.

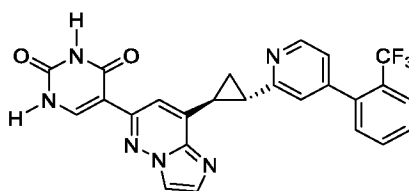
Пример 621. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2435] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 505,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,35 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,57 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 5,26 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,30–3,20 (м, 1H), 3,20–3,12 (м, 1H), 2,20–2,13 (м, 1H), 2,12–2,05 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -73,68–73,80 (м), -78,21, -155,36–155,48 (м), -156,64 (д, J = 6,6 Гц).

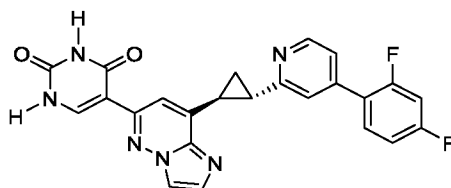
Пример 622. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2436] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

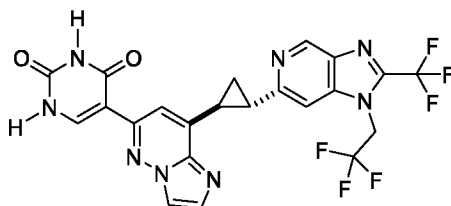
15 б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-(2-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 490,80 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,60 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,06 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,88–7,81 (м, 1H), 7,76–7,70 (м, 1H), 7,69–7,62 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,45–7,40 (м, 1H), 7,34–7,30 (м, 1H), 3,15–3,06 (м, 1H), 3,01–2,94 (м, 1H), 2,21–2,13 (м, 1H), 2,03–1,96 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -58,41, -77,91.

Пример 623. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



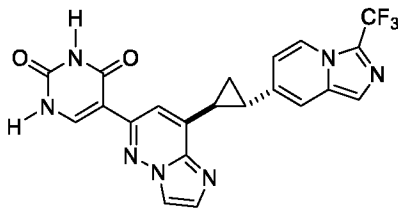
[2437] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(4-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 459,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,61 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,00 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,75–7,66 (м, 2H), 7,61–7,56 (м, 1H), 7,20–7,11 (м, 2H), 3,14–3,06 (м, 1H), 3,04–2,95 (м, 1H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,08–2,00 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,81, -109,90–110,16 (м), -114,35–114,66 (м).

Пример 624. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2438] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 537,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,12 (с, 1H), 8,37 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,04 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 5,34 (к, J = 8,5 Гц, 1H), 3,19–2,97 (м, 2H), 2,26–2,17 (м, 1H), 2,02–1,94 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -63,74–63,89 (м), -72,24–72,39 (м), -77,82.

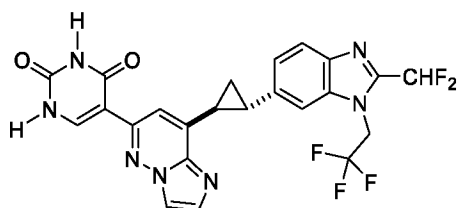
**Пример 625. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-
b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)**



[2439] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

5 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-
b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-7-
ил)циклопропил)имидазо[1,2-
b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 454,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,04 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,93 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 2,87–2,73 (м, 2H), 1,99 (т, J = 7,5 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -64,76, -77,89.

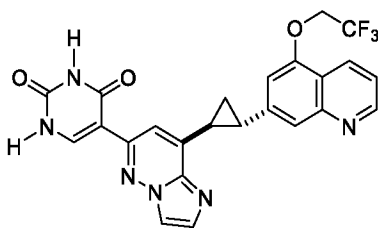
**Пример 626. 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-
ил)циклопропил)имидазо[1,2-
b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)**



[2440] 5-(8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-
ил)циклопропил)имидазо[1,2-
b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь)

получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-
ил)-2-метил-имидазо[1,2-
b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-
бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-
b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 518,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,04 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 52,1 Гц, 1H), 5,29 (к, J = 8,6 Гц, 2H), 2,99–2,89 (м, 1H), 2,85–2,75 (м, 1H), 2,10–1,95 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -72,12–-72,31 (м), -77,84, -117,52 (дк, J = 52,0, 5,5 Гц).

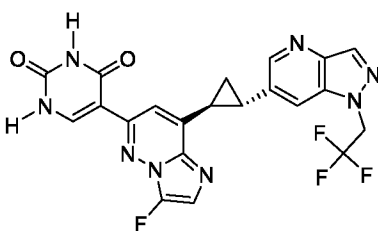
Пример 627. 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2441] 5-(8-((1S,2S)-2-(5-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z : 495,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,04 (дд, $J = 5,0, 1,6$ Гц, 1H), 9,02–8,98 (м, 1H), 8,28 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,92 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,80 (дд, $J = 8,5, 5,0$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,94 (к, $J = 8,3$ Гц, 2H), 3,10–2,94 (м, 2H), 2,18–2,06 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -75,99 (т, $J = 8,3$ Гц), -77,84.

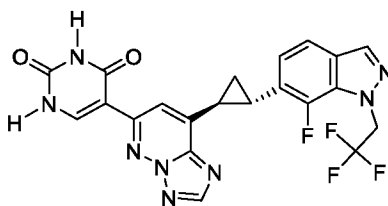
[2442]

Пример 628. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2443] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин. ЭР/МС m/z : 487,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,64 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,32–8,27 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,49 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,31 (к, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3,08–2,98 (м, 1H), 2,98–2,87 (м, 1H), 2,17–2,09 (м, 1H), 2,04–1,91 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -73,03 (т, $J = 8,7$ Гц), -78,18, -157,05 (д, $J = 6,5$ Гц).

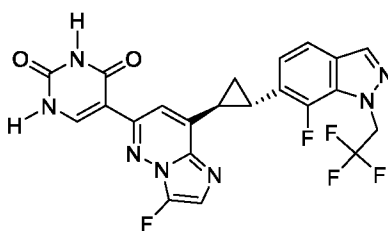
Пример 629. 5-(8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2444] 5-(8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-

- 5 [1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин. ЭР/МС m/z : 487,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,50 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,12 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,59 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J = 8,4, 5,9$ Гц, 1H), 5,21 (к, $J = 8,5$ Гц, 2H), 3,26–3,18 (м, 1H), 2,92–2,83 (м, 1H), 2,25–2,16 (м, 1H), 1,98–1,89 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -73,70–-73,83 (м), -78,18, -143,42–-143,63 (м).

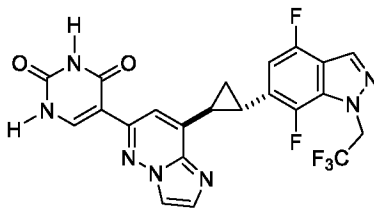
Пример 630. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2445] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-

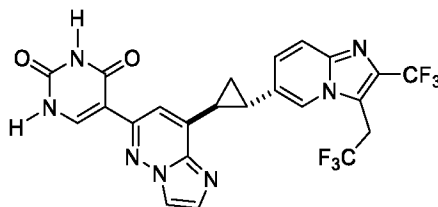
- 15 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z : 505,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,88 (с, 1H), 8,34 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,49 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 5,26 (к, $J = 8,5$ Гц, 3H), 3,34–3,21 (м, 1H), 3,22–3,11 (м, 1H), 2,19–2,13 (м, 1H), 2,13–2,06 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -73,76 (тд, $J = 8,4, 5,1$ Гц), -78,15, -155,66–-155,77 (м), -156,98 (д, $J = 6,4$ Гц).

Пример 631. 5-(8-((1S,2S)-2-(4,7-дифтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



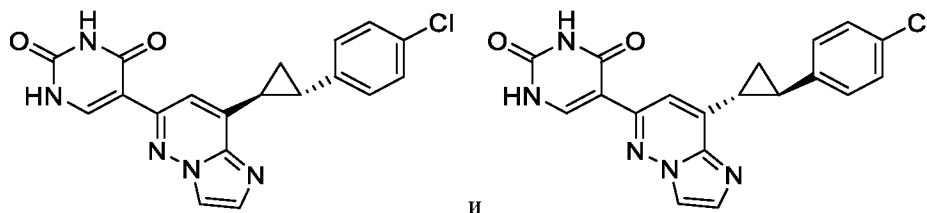
[2446] 5-(8-((1S,2S)-2-(4,7-дифтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 8-((1S,2S)-2-(4,7-дифтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z : 504,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,36 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,06–8,01 (м, 2H), 6,80 (дд, $J = 10,2, 4,3$ Гц, 1H), 5,24 (к, $J = 8,5$ Гц, 2H), 3,08–2,96 (м, 1H), 2,90–2,81 (м, 1H), 2,08–1,95 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -73,69 (тд, $J = 8,4, 5,5$ Гц), -77,84, -125,10 (дд, $J = 23,9, 10,2$ Гц), -147,40–147,65 (м).

Пример 632. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2447] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическую смесь) получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z : 536,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,59 (с, 1H), 8,36 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,05–8,01 (м, 2H), 7,72 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,49–4,30 (м, 2H), 2,97–2,91 (м, 1H), 2,91–2,82 (м, 1H), 2,11–2,02 (м, 1H), 2,02–1,94 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -64,78, -65,01 (т, $J = 10,1$ Гц), -77,91.

Примеры 633 и 634. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



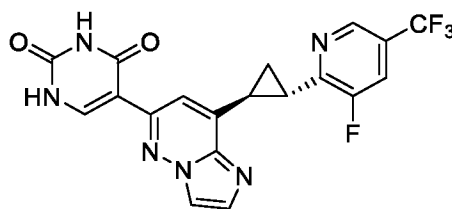
и

5 [2448] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион хирально отделяли от соединения из примера 39 посредством колонки SFC AD-H (35% MeOH).

[2449] Пример 633. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. ЭР/МС m/z: 380,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53–11,45 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 7,99 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,39–7,25 (м, 4H), 2,87–2,78 (м, 1H), 2,75–2,65 (м, 1H), 2,14–2,04 (м, 1H), 1,77–1,67 (м, 1H).

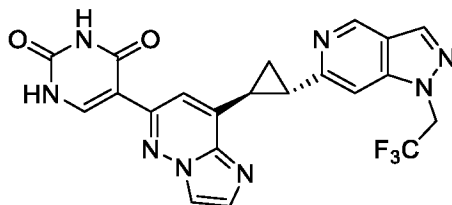
[2450] Пример 634. 5-(8-((1R,2R)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. ЭР/МС m/z: 380,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58–11,50 (м, 2H), 8,37–8,30 (м, 1H), 8,03 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,40–7,34 (м, 2H), 7,32–7,25 (м, 2H), 2,85–2,76 (м, 1H), 2,76–2,68 (м, 1H), 2,10–2,00 (м, 1H), 1,82–1,70 (м, 1H).

Пример 635. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



20 [2451] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион хирально отделяли от рацемической смеси **примера 582** с помощью колонки SFC AD-H (30% этанола). ЭР/МС m/z: 433,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,68 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,11–8,08 (м, 1H), 7,93–7,83 (м, 1H), 7,69–7,66 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 3,27–3,08 (м, 2H), 2,17–2,05 (м, 2H).

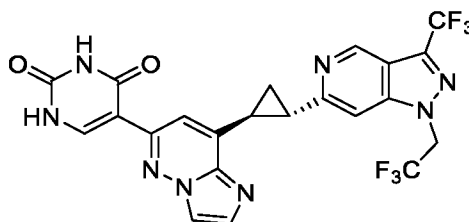
Пример 636. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2452] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-

ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион хирально отделяли от рацемической смеси **примера 591** с помощью колонки SFC AD-H (35% EtOH). ЭР/МС m/z: 469,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,05 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,11 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 5,25 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 3,20–3,10 (м, 1H), 3,04–2,95 (м, 1H), 2,15–2,07 (м, 1H), 2,05–1,97 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -72,97 (т, J = 8,8 Гц).

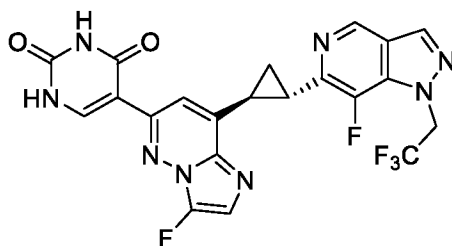
Пример 637. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2453] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-

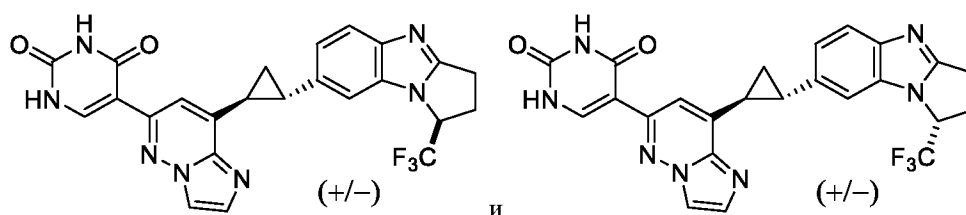
ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион хирально отделяли от рацемической смеси **примера 608** с помощью колонки SFC AD-H (25% EtOH). ЭР/МС m/z: 537,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,10 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 5,37 (к, J = 8,6 Гц, 2H), 3,25–3,16 (м, 1H), 3,06–2,98 (м, 1H), 2,18–2,09 (м, 1H), 2,05–1,97 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -63,30, -72,88 (т, J = 8,7 Гц).

Пример 638. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2454] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион хирально отделяли от рацемической смеси **примера 621** с помощью колонки SFC AD-H (25% MeOH). ЭР/МС m/z: 505,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,34 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,49 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 5,26 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,30–3,21 (м, 1H), 3,22–3,10 (м, 1H), 2,20–2,13 (м, 1H), 2,13–2,06 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -73,76 (тд, J = 8,5, 5,2 Гц), -78,15, -155,66–155,78 (м), -156,98 (д, J = 6,4 Гц).

Пример 639 и 640. 5-(8-((1S,2S)-2-((S)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1S,2S)-2-((R)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

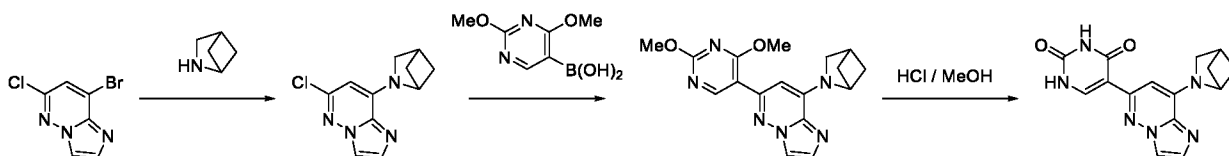


[2455] 5-(8-((1S,2S)-2-((S)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1S,2S)-2-((R)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион диастеремерно отделяли (рацемические соединения) из смеси **примера 616** повторной очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ. Диастереомерные структуры были назначены произвольно.

[2456] 5-(8-((1S,2S)-2-((S)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. ЭР/МС m/z: 494,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,33 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,99 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,41–7,33 (м, 1H), 5,56–5,43 (м, 1H), 3,00–2,88 (м, 2H), 2,82–2,73 (м, 1H), 2,06–1,89 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -76,79 (д, J = 6,8 Гц), -77,86.

[2457] 5-(8-((1S,2S)-2-((R)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. ЭР/МС m/z: 494,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,34 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,01 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,39–7,34 (м, 1H), 5,58–5,45 (м, 1H), 3,02–2,88 (м, 2H), 2,87–2,76 (м, 1H), 2,03–1,88 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -76,81 (д, J = 6,9 Гц), -77,87.

Пример 641. 5-(8-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



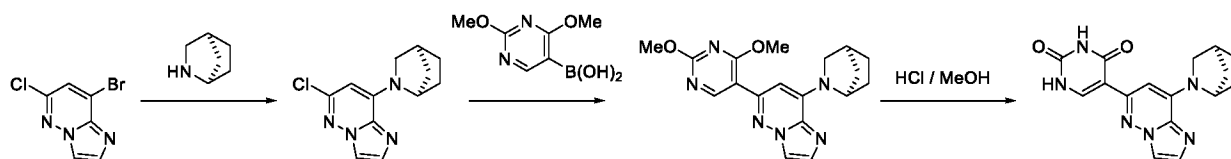
[2458] **Стадия 1.** Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина (350 мг, 1,51 ммоль, 1 экв.), 2-азабицикло[2.1.1]гексана гидрохлорида (138 мг, 1,66 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (0,63 мл, 3,61 ммоль, 2,4 экв.)

MeCN (6 мл) нагревали до 85°C. Через 4 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексана. ЭР/МС *m/z*: 235,10 [M+H].

[2459] Стадия 2. Раствор 2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексана (379 мг, 1,61 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)борной кислоты (446 мг, 2,42 моль, 1,5 экв.), карбоната цезия (1052 мг, 3,23 ммоль, 2 экв.) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (118 мг, 10 мол.%) в смеси 1:2 вода/1,4-диоксан (8 мл) нагревали до 80°C. Через 90 минут реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексана. ЭР/МС *m/z*: 339,20 [M+H].

[2460] Стадия 3. Раствор 2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексана (112 мг) в смеси 1:1 1 н. HCl:MeOH (2 мл) нагревали до 80°C. Через 14 часов реакционную смесь фильтровали и промывали MeCN. Оставшиеся твердые вещества сушили под вакуумом с получением 5-(8-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС *m/z*: 311,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,26–8,21 (м, 2H), 7,96 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,16–3,10 (м, 1H), 2,29–2,17 (м, 2H), 1,64–1,53 (м, 2H).

Пример 642. 5-(8-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



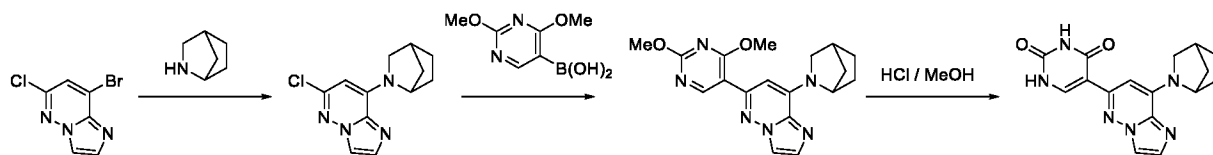
[2461] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (150 мг, 0,65 ммоль, 1 экв.), (1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептана гидрохлорида (63 мг, 0,65 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (0,27 мл, 1,55 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (2,5 мл) нагревали до 85°C. Через 20 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 249,10 [M+H].

[2462] Стадия 2. Раствор 8-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (159 мг, 0,64 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (176 мг, 0,96 моль, 1,5 экв.), карбоната цезия (417 мг, 1,28 ммоль, 2 экв.) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (47 мг, 10 мол.%) в смеси 1:2 вода/1,4-диоксан (3 мл) нагревали до 80°C. Через 18 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 353,20 [M+H].

[2463] Стадия 3. Раствор 8-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (167 мг) в смеси 1:1 1 н. HCl:MeOH (2,5 мл) нагревали до 70°C. Через 10 часов реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС *m/z*: 325,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (с, 1H),

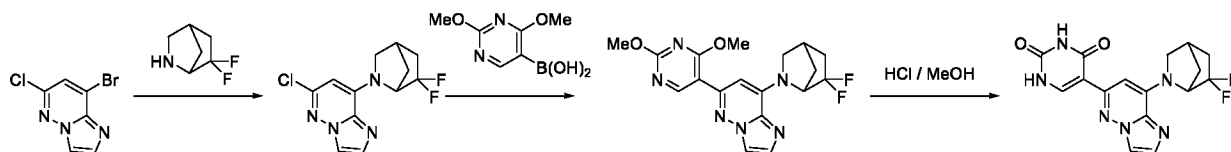
11,35 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,92 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,58 (шир. с, 1H), 3,61 (шир. с, 1H), 3,19 (шир. с, 1H), 2,70 (с, 1H), 1,83–1,61 (м, 4H), 1,61–1,53 (м, 1H), 1,45–1,33 (м, 1H).

Пример 643. 5-(8-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2464] 5-(8-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 642, но заменяя (1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептана гидрохлорид на рацемический 2-азабицикло[2.2.1]гептана гидрохлорид. ЭР/МС m/z: 325,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,47 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 11,42 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,97 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 3,73 (шир. с, 1H), 3,27 (шир. с, 1H), 2,72 (с, 1H), 1,83–1,64 (м, 4H), 1,63–1,55 (м, 1H), 1,49–1,35 (м, 1H).

Пример 644. 5-(8-(6,6-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



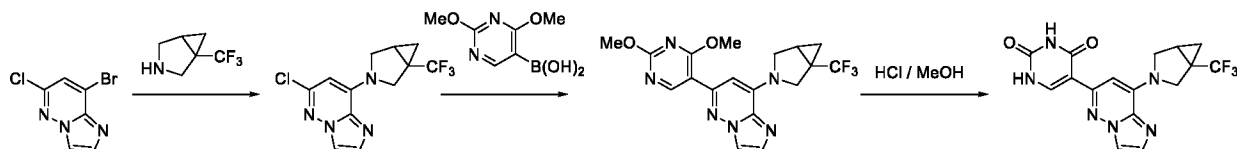
[2465] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (350 мг, 1,51 ммоль, 1 экв.), 6,6-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептана гидрохлорида (221 мг, 1,66 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (0,63 мл, 3,61 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (6 мл) нагревали до 85°C. Через 20 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-(6,6-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 285,10 [M+H].

[2466] Стадия 2. Раствор 6-хлор-8-(6,6-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (462 мг, 1,62 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (448 мг, 2,43 ммоль, 1,5 экв.), карбоната цезия (1057 мг, 3,25 ммоль, 2 экв.) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (119 мг, 10 мол.%) в смеси 1:2 вода/1,4-диоксан (25 мл) нагревали до 80°C. Через 3 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8-(6,6-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 389,20 [M+H].

[2467] Стадия 3. Раствор 8-(6,6-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (368 мг) в смеси 1:1 н. HCl:MeOH (4 мл) нагревали до 80°C. Через 20 часов реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(6,6-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 361,10 [M+H]. ¹H ЯМР

(400 МГц, метанол-d₄) δ 8,20 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 3,98–3,84 (м, 1H), 3,53–3,47 (м, 1H), 2,95 (с, 1H), 2,40–2,21 (м, 1H), 2,14–1,89 (м, 3H).; ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -78,15, -92,03–-93,17 (м), -114,17–-115,45 (м).

5 **Пример 645. 5-(8-(1-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**

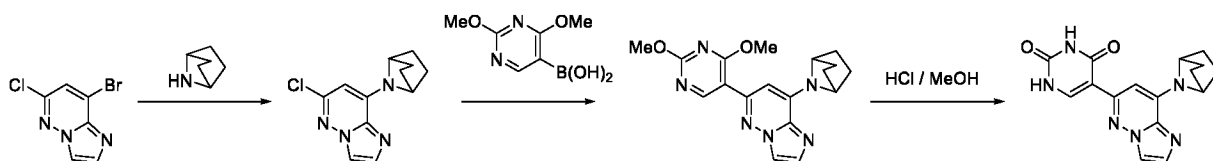


[2468] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина (350 мг, 1,51 ммоль, 1 экв.), гидрохлорида 1-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (250 мг, 1,66 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (0,63 мл, 3,61 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (6 мл) нагревали до 85°C. Через 6 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-хлор-8-(1-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина. ЭР/МС m/z: 303,10 [M+H].

[2469] Стадия 2. Раствор 6-хлор-8-(1-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина (313 мг, 1,03 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (228 мг, 1,24 моль, 1,2 экв.), карбоната цезия (674 мг, 2,07 ммоль, 2 экв.) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (76 мг, 10% мол.) в смеси 1:2 вода/1,4-диоксан (5 мл) нагревали до 80°C. Через 16 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(1-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина. ЭР/МС m/z: 407,20 [M+H].

[2470] Стадия 3. Раствор 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-(1-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина (305 мг) в смеси 1:1 н. HCl:MeOH (4 мл) нагревали до 80°C. Через 20 часов реакционную смесь фильтровали и промывали MeCN. Оставшиеся твердые вещества сушили под вакуумом с получением 5-(8-(1-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 379,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,25–8,22 (м, 2H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 4,38–4,31 (м, 1H), 4,21–4,12 (м, 2H), 4,06–3,98 (м, 1H), 2,41–2,32 (м, 1H), 1,60–1,51 (м, 1H), 1,07–0,98 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -70,11.

30 **Пример 646. 5-(8-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**

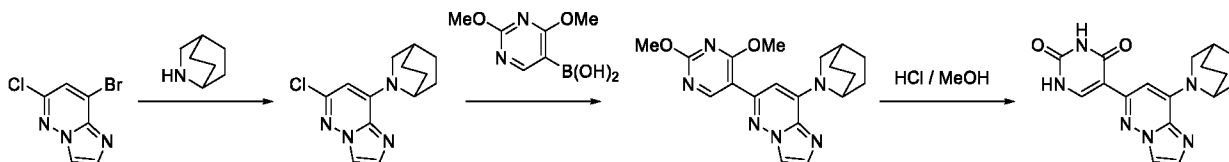


[2471] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (350 мг, 1,51 ммоль, 1 экв.), 7-азабицикло[2.2.1]гептана гидрохлорида (161 мг, 1,66 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (0,63 мл, 3,61 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (6 мл) нагревали до 85°C. Через 5 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 249,10 [M+H].

[2472] Стадия 2. Раствор 8-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (114 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (102 мг, 0,55 моль, 1,2 экв.), карбоната цезия (300 мг, 0,92 ммоль, 2 экв.) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34 мг, 10% мол.) в смеси 1:2 вода/1,4-диоксан (2,4 мл) нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 353,20 [M+H].

[2473] Стадия 3. Раствор 8-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (118 мг) в смеси 1:1 1 н. HCl:MeOH (2 мл) нагревали до 80°C. Через 20 часов реакционную смесь фильтровали и промывали MeCN. Оставшиеся твердые вещества сушили под вакуумом с получением 5-(8-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 325,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,25–8,14 (м, 2H), 7,92 (шир. с, 1H), 7,63 (шир. с, 1H), 4,77–4,68 (м, 2H), 2,00–1,90 (м, 4H), 1,70–1,62 (м, 4H).

Пример 647. 5-(8-(2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



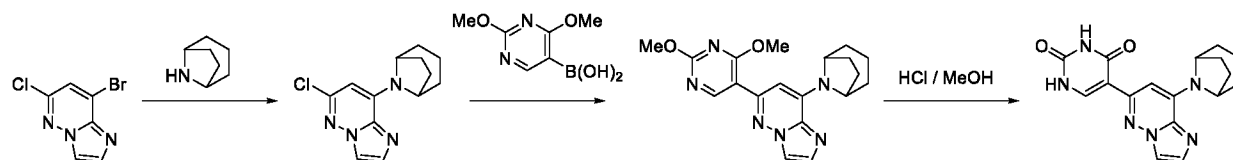
[2474] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (350 мг, 1,51 ммоль, 1 экв.), гидрохлорида 2-азабицикло[2.2.2]октана (184 мг, 1,66 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (0,63 мл, 3,61 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (6 мл) нагревали до 85°C. Через 5 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октана. ЭР/МС m/z: 263,10 [M+H].

[2475] Стадия 2. Раствор 2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октана (426 мг, 1,62 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (358 мг, 1,95 моль, 1,2 экв.), карбоната цезия (1057 мг, 3,24 ммоль, 2 экв.) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (119 мг, 10% мол.%) в смеси 1:2 вода/1,4-диоксан (8 мл) нагревали до 80°C. Через 16 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октана. ЭР/МС m/z: 367,20 [M+H].

[2476] Стадия 3. Раствор 2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октана (365 мг) в смеси 1:1 1 н. HCl:MeOH (4 мл) нагревали до 80°C. Через 20 часов реакционную смесь фильтровали и промывали MeCN. Оставшиеся твердые вещества сушили под вакуумом с получением 5-(8-(2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-

диона. ЭР/МС m/z: 339,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,23 (с, 1H), 8,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 4,38 (с, 1H), 3,89–3,76 (м, 2H), 2,18–2,07 (м, 3H), 1,99–1,77 (м, 6H).

Пример 648. 5-(8-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

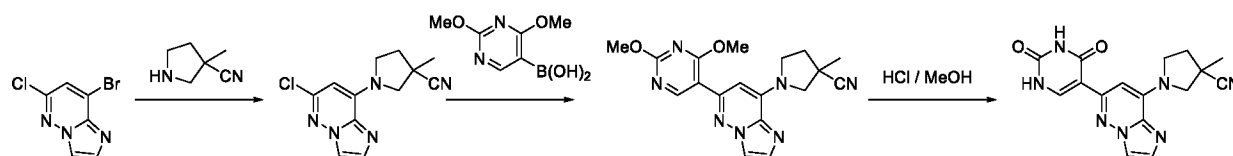


[2477] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (350 мг, 1,51 ммоль, 1 экв.), 8-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (192 мг, 1,73 ммоль, 1,15 экв.), ДИПЭА (0,63 мл, 3,61 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (6 мл) нагревали до 85°C. Через 6 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС m/z: 263,10 [M+H].

[2478] Стадия 2. Раствор 8-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (313 мг, 1,19 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (263 мг, 1,43 ммоль, 1,2 экв.), карбоната цезия (776 мг, 2,38 ммоль, 2 экв.) и PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (87 мг, 10 мол.%) в смеси 1:2 вода/1,4-диоксан (8 мл) нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС m/z: 367,20 [M+H].

[2479] Стадия 3. Раствор 8-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (310 мг) в смеси 1:1 1 н. HCl:MeOH (4 мл) нагревали до 80°C. Через 20 часов реакционную смесь фильтровали и промывали MeCN. Оставшиеся твердые вещества сушили под вакуумом с получением 5-(8-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 339,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,24 (с, 1H), 8,22 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,76 (шир. с, 2H), 2,22 (дд, J = 8,8, 4,6 Гц, 2H), 2,09–1,88 (м, 5H), 1,68–1,57 (м, 3H).

Пример 649. 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-3-метилпирролидин-3-карбонитрил



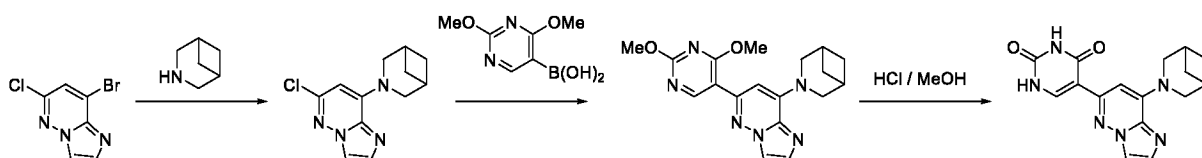
[2480] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (350 мг, 1,51 ммоль, 1 экв.), 3-метилпирролидин-3-карбонитрила гидрохлорида (182 мг, 1,66 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (0,63 мл, 3,61 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (6 мл) нагревали до 85°C. Через 6 часов реакционную смесь непосредственно

очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-метилпирролидин-3-карбонитрила. ЭР/МС m/z: 262,10 [M+H].

[2481] Стадия 2. Раствор 1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-метилпирролидин-3-карбонитрила (447 мг, 1,71 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (377 мг, 2,05 моль, 1,2 экв.), карбоната цезия (1113 мг, 3,42 ммоль, 2 экв.) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (125 мг, 10% мол.) в смеси 1:2 вода/1,4-диоксан (5 мл) нагревали до 80°C. Через 16 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-метилпирролидин-3-карбонитрила. ЭР/МС m/z: 366,10 [M+H].

[2482] Стадия 3. Раствор 1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-метилпирролидин-3-карбонитрила (274 мг) в смеси 1:1 н. HCl:MeOH (4 мл) нагревали до 80°C. Через 20 часов реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (5–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-метилпирролидин-3-карбонитрила. ЭР/МС m/z: 338,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,19 (с, 1H), 8,12 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,47 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 4,13–4,02 (м, 2H), 3,91 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 2,66–2,56 (м, 1H), 2,35–2,21 (м, 1H), 1,65 (с, 3H).

Пример 650. 5-(8-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



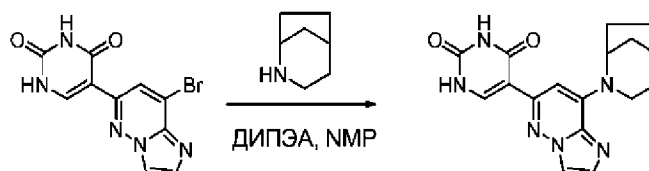
[2483] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (350 мг, 1,51 ммоль, 1 экв.), 3-азабицикло[3.1.1]гептана гидрохлорида (161 мг, 1,66 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (0,63 мл, 3,61 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (6 мл) нагревали до 85°C. Через 6 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 3-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептана. ЭР/МС m/z: 249,10 [M+H].

[2484] Стадия 2. Раствор 3-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептана (333 мг, 1,34 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (296 мг, 1,61 моль, 1,2 экв.), карбоната цезия (872 мг, 2,68 ммоль, 2 экв.) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (98 мг, 10 мол.%) в смеси 1:2 вода/1,4-диоксан (8 мл) нагревали до 80°C. Через 4 часа реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 3-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептана. ЭР/МС m/z: 353,20 [M+H].

[2485] Стадия 3. Раствор 3-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептана (246 мг) в смеси 1:1 н. HCl:MeOH (4 мл) нагревали до 80°C. Через 20 часов реакционную смесь фильтровали и промывали MeCN. Оставшиеся твердые вещества сушили под вакуумом с получением 5-(8-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-

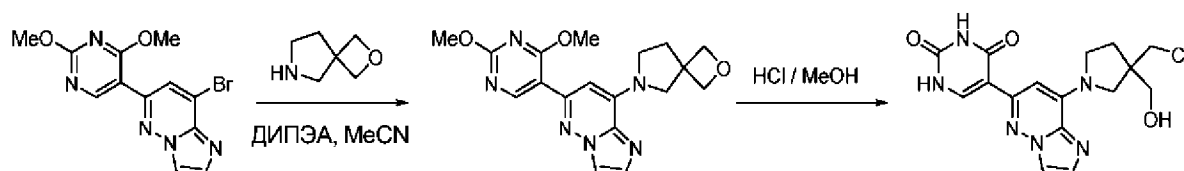
диона. ЭР/МС m/z : 325,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,27 (с, 1H), 8,25 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,12 (с, 4H), 2,77–2,69 (м, 2H), 2,42–2,32 (м, 2H), 1,61–1,52 (м, 2H).

Пример 651. 5-(8-(2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2486] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), 2-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (27 мг, 0,24 ммоль, 1,5 экв.) и ДИПЭА (0,071 мл, 0,41 ммоль, 2,5 экв.) в NMP (2 мл) подвергали микроволновой обработке при 120°C. Через 90 минут реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 5-(8-(2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z : 339,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,21 (с, 1H), 8,16 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,79–4,75 (м, 1H), 3,79–3,65 (м, 1H), 3,53–3,38 (м, 1H), 2,58–2,44 (м, 1H), 2,01–1,58 (м, 8H).

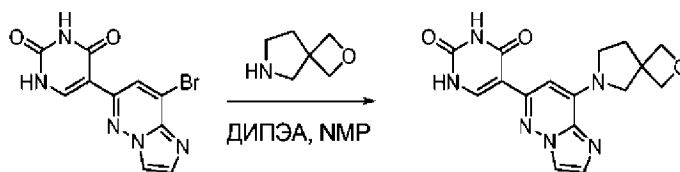
Пример 652. 5-(8-(3-(хлорметил)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2487] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (150 мг, 0,45 ммоль, 1 экв.), 2-окса-7-азаспиро[3.4]октана (76 мг, 0,67 ммоль, 1,5 экв.) и ДИПЭА (0,23 мл, 1,34 ммоль, 3 экв.) в MeCN (3,75 мл) нагревали до 100°C. Через 16 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-окса-6-азаспиро[3.4]октана. ЭР/МС m/z : 377,10 [M+H].

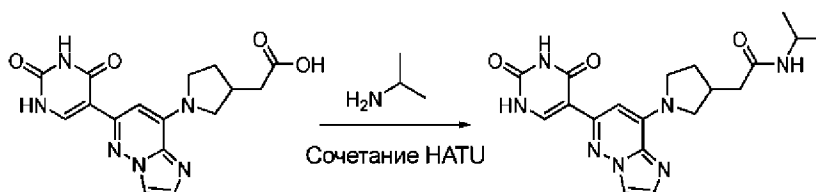
[2488] Стадия 2. Раствор 6-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2-окса-6-азаспиро[3.4]октана (58 мг) в смеси 1:1 н. HCl:MeOH (1 мл) нагревали до 80°C. Через 4 часа реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/ H_2O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(3-(хлорметил)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z : 377,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,20 (с, 1H), 8,16 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,04–3,94 (м, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,22–2,11 (м, 2H).

Пример 653. 5-(8-(2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



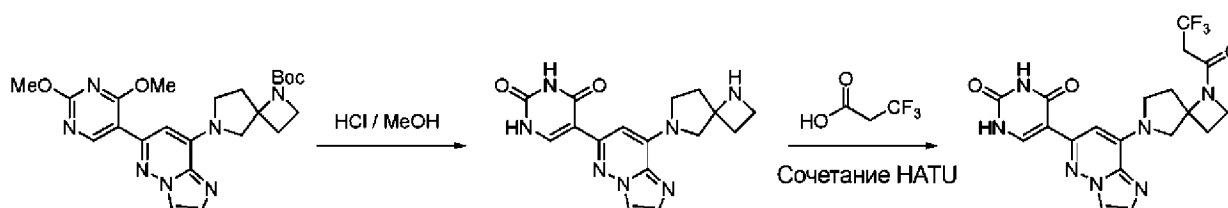
- 5 [2489] Раствор 5-(8-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (20 мг, 0,065 ммоль, 1 экв.) и 2-окса-7-азаспиро[3.4]октана (15 мг, 0,13 ммоль, 2 экв.) в NMP (1 мл) нагревали до 100°C. Через 2 часа реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 341,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,17 (с, 1H), 8,11–8,08 (м, 1H), 7,80–7,76 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,81–4,67 (м, 4H), 4,17 (с, 2H), 3,88 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,43 (т, J = 7,0 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,82.

Пример 654. 2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-N-изопропилацетамид.



- 15 [2490] В раствор 2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)уксусной кислоты (20 мг, 0,056 ммоль, 1 экв.), пропан-2-амин (0,01 мл, 0,11 ммоль, 2 экв.) и HATU (32 мг, 0,084 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли ДИПЭА (0,05 мл, 0,28 ммоль, 5 экв.). Через 14 часов реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-N-изопропилацетамида. ЭР/МС m/z: 398,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,15–4,05 (м, 1H), 4,07–3,93 (м, 2H), 3,91–3,79 (м, 1H), 3,64–3,54 (м, 1H), 2,86–2,73 (м, 1H), 2,41 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 2,37–2,26 (м, 1H), 1,94–1,77 (м, 1H), 1,18 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

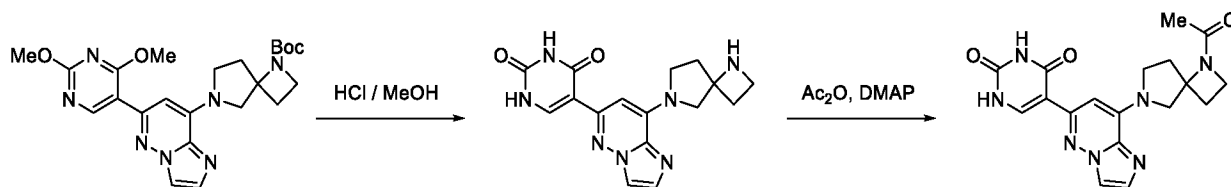
25 **Пример 655. 5-(8-(1-(3,3,3-трифторпропанонил)-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



[2491] Стадия 1. В раствор трет-бутил-6-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-1-карбоксилата (690 мг) в 1:1 н. HCl:MeOH (5 мл) нагревали до 80°C. Через 24 часа реакционную смесь концентрировали с получением 5-(8-(1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. Этот материал использовали на следующей стадии без очистки. ЭР/МС m/z: 4340,20 [M+H].

[2492] Стадия 2. В раствор 5-(8-(1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (30 мг, 0,088 ммоль, 1 экв.), 3,3,3-трифторпропановой кислоты (23 мг, 0,18 ммоль, 2 экв.) и HATU (50 мг, 0,13 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли ДИПЭА (1 капля). Через 1 час реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(1-(3,3,3-трифторпропаноил)-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 450,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,22 (с, 1H), 8,17 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 4,45 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,26–4,14 (м, 3H), 4,07 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,03–3,94 (м, 1H), 3,24–3,13 (м, 2H), 2,89–2,82 (м, 1H), 2,63–2,53 (м, 1H), 2,51–2,43 (м, 1H), 2,43–2,33 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -64,61 (т, J = 10,7 Гц), -77,91.

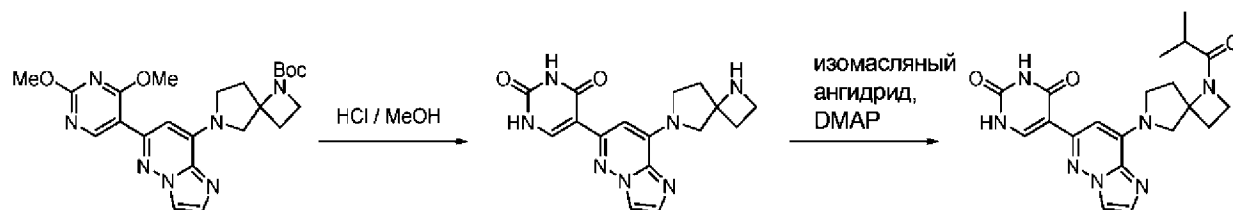
Пример 656. 5-(8-(1-ацетил-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2493] Стадия 1. В раствор трет-бутил-6-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-1-карбоксилата (690 мг) в 1:1 н. HCl:MeOH (5 мл) нагревали до 80°C. Через 24 часа реакционную смесь концентрировали с получением 5-(8-(1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. Этот материал использовали на следующей стадии без очистки. ЭР/МС m/z: 340,20 [M+H].

[2494] Стадия 2. В раствор 5-(8-(1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (30 мг, 0,088 ммоль, 1 экв.), ангидрида уксусной кислоты (9 мг, 0,088 ммоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли DMAP (54 мг, 0,44 ммоль, 5 экв.). Через 1 час реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(1-ацетил-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 382,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,21 (с, 1H), 8,14 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,48 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 4,26–4,04 (м, 4H), 4,02–3,90 (м, 1H), 2,95–2,80 (м, 1H), 2,59–2,50 (м, 1H), 2,49–2,40 (м, 1H), 2,40–2,29 (м, 1H), 1,87 (с, 3H).

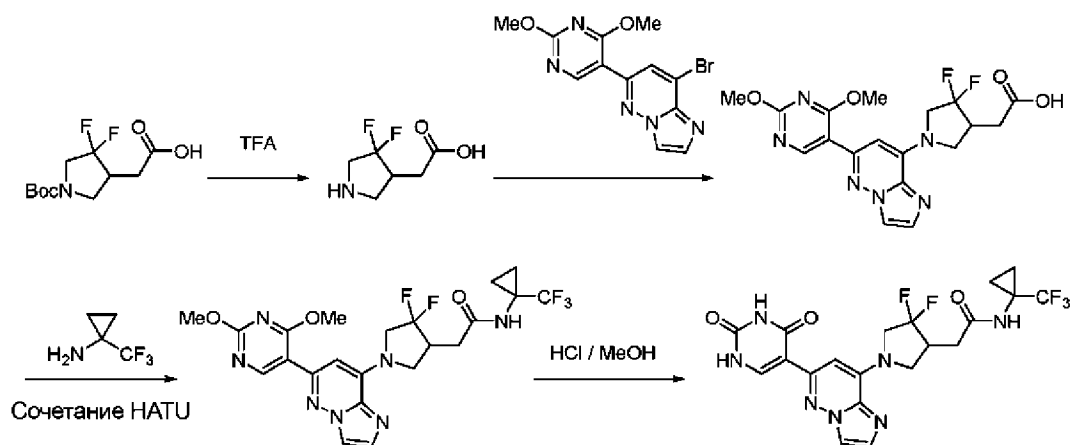
Пример 657. 5-(8-(1-изобутирил-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2495] Стадия 1. В раствор трет-бутил-6-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-1-карбоксилата (690 мг) в 1:1 н. HCl:MeOH (5 мл) нагревали до 80°C. Через 24 часа реакционную смесь концентрировали с получением 5-(8-(1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. Этот материал использовали на следующей стадии без очистки. ЭР/МС m/z: 340,20 [M+H].

[2496] Стадия 2. В раствор 5-(8-(1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (30 мг, 0,088 ммоль, 1 экв.), изомасляного ангидрида (28 мг, 0,18 ммоль, 2 экв.) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли DMAP (54 мг, 0,44 ммоль, 5 экв.). Через 1 час реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(1-изобутирил-1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 410,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,43 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 4,25–4,11 (м, 3H), 4,07 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 4,01–3,89 (м, 1H), 2,88–2,77 (м, 1H), 2,61–2,38 (м, 3H), 2,39–2,30 (м, 1H), 1,07 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,04 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 658. 2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамид



[2497] Стадия 1. В раствор 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты (1000 мг, 3,77 ммоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (7,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,5 мл). Через 6 часов реакционную смесь концентрировали с получением соли TFA 2-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты. Этот материал использовали на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,84–3,60 (м, 3H), 3,18 (т, J = 11,0 Гц, 1H), 3,08–2,86 (м, 1H), 2,69–2,48 (м, 2H).

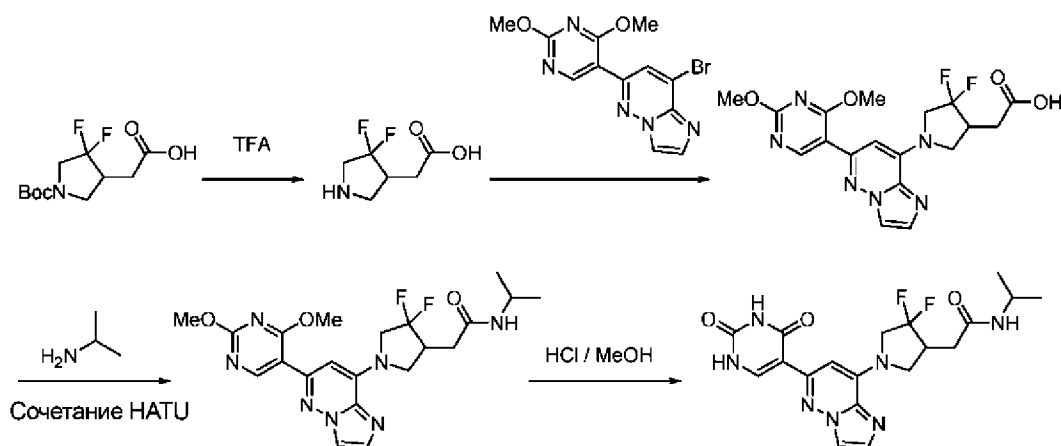
[2498] Стадия 2. В раствор 8-бром-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина (1040 мг, 3,09 ммоль, 1 экв.) в NMP (10 мл) добавляли ДИПЭА (1,29 мл, 7,43 ммоль, 2,4 экв.) и неочищенную 2-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусную кислоту (562 мг, 3,40 ммоль, 1,1 экв.).

Реакционную смесь нагревали до 115°C. Через 48 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 1 н. HCl (10 мл). Слои разделяли и водный слой полностью экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–40% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 2-(1-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты. ЭР/МС m/z: 421,20 [M+H].

[2499] Стадия 3. В раствор 2-(1-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты (30 мг, 0,071 ммоль, 1 экв.), 1-(трифторметил)циклопропан-1-амин гидрохлорида (18 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.) и HATU (41 мг, 0,11 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли ДИПЭА (0,06 мл, 0,36 ммоль, 5 экв.). Через 1 час реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–15% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 2-(1-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамида. ЭР/МС m/z: 428,20 [M+H].

[2500] Стадия 4. Раствор 2-(1-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамида (63 мг) в смеси 1:1 1 н. HCl:MeOH (2 мл) нагревали до 80°C. Через 14 часов реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамида. ЭР/МС m/z: 500,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,13 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,46–4,28 (м, 3H), 3,78–3,67 (м, 1H), 3,26–3,13 (м, 1H), 2,79–2,64 (м, 1H), 2,57–2,40 (м, 1H), 1,32–1,26 (м, 2H), 1,16–1,06 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -75,71, -77,96, -110,80–114,52 (м).

Пример 659. 2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-изопропилацетамид



[2501] Стадия 1. В раствор 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты (1000 мг, 3,77 ммоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (7,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,5 мл). Через

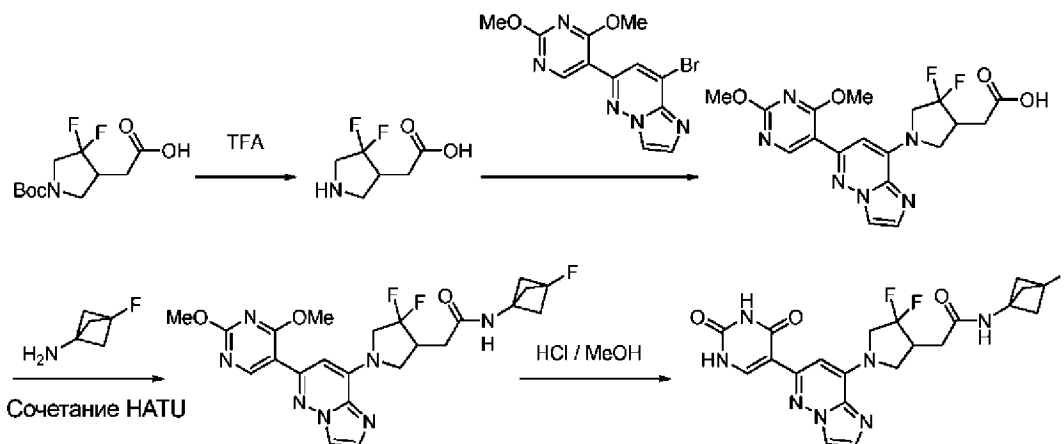
6 часов реакционную смесь концентрировали с получением 2-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты. Этот материал использовали на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,84–3,60 (м, 3H), 3,18 (т, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,08–2,86 (м, 1H), 2,69–2,48 (м, 2H).

[2502] Стадия 2. В раствор 8-бром-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (1040 мг, 3,09 ммоль, 1 экв.) в NMP (10 мл) добавляли ДИПЭА (1,29 мл, 7,43 ммоль, 2,4 экв.) и соль TFA 2-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты (562 мг, 3,40 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 115°C. Через 48 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 1 н. HCl (10 мл). Слои разделяли и водный слой полностью экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO_2 (0–40% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением 2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты. ЭР/МС m/z : 421,20 [M+H].

[2503] Стадия 3. В раствор 2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты (50 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.), пропан-2-амин (0,02 мл, 0,24 ммоль, 2 экв.) и NATU (68 мг, 0,18 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли ДИПЭА (0,04 мл, 0,24 ммоль, 2 экв.). Через 1 час реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–15% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением 2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-изопропилацетамида. ЭР/МС m/z : 462,30 [M+H].

[2504] Стадия 4. Раствор 2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-изопропилацетамида (75 мг) в 1 н. HCl:MeOH (1:1) (2 мл) нагревали до 80°C. Через 14 часов реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/ H_2O с модификатором TFA) с получением 2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-изопропилацетамида. ЭР/МС m/z : 434,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,18 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,82–7,78 (м, 1H), 7,12–7,03 (м, 1H), 4,44–4,28 (м, 3H), 4,04–3,93 (м, 1H), 3,82–3,72 (м, 1H), 2,74–2,64 (м, 1H), 2,51–2,37 (м, 1H), 1,17 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,16 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -78,09, -111,05–-114,49 (м).

Пример 660. 2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид



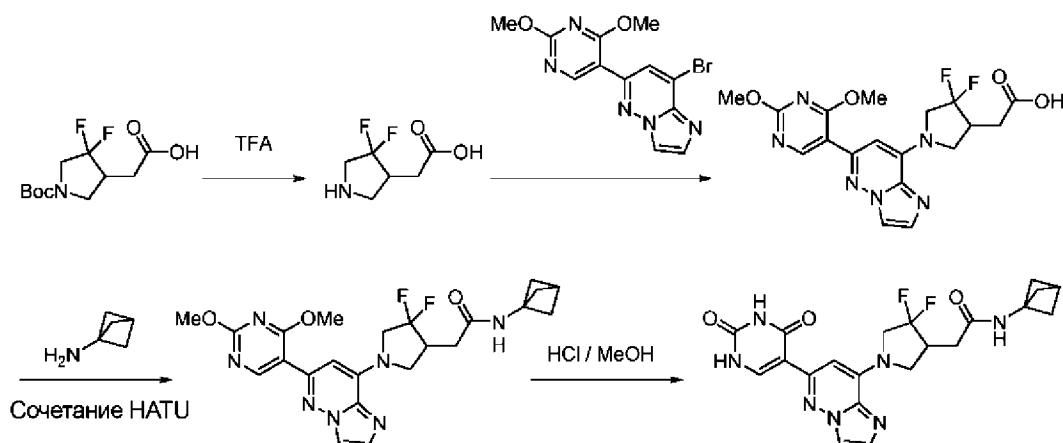
[2505] Стадия 1. В раствор 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты (1000 мг, 3,77 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (7,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,5 мл). Через 6 часов реакционную смесь концентрировали с получением 2-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты. Этот материал использовали на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,84–3,60 (м, 3H), 3,18 (т, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,08–2,86 (м, 1H), 2,69–2,48 (м, 2H).

[2506] Стадия 2. В раствор 8-бром-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (1040 мг, 3,09 ммоль, 1 экв.) в NMP (10 мл) добавляли ДИПЭА (1,29 мл, 7,43 ммоль, 2,4 экв.) и соль TFA 2-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты (562 мг, 3,40 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 115°C. Через 48 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 1 н. HCl (10 мл). Слои разделяли и водный слой полностью экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO_2 (0–40% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением 2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты. ЭР/МС m/z : 421,20 [M+H].

[2507] Стадия 3. В раствор 2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты (30 мг, 0,071 ммоль, 1 экв.), 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида (14 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.) и HATU (41 мг, 0,11 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли ДИПЭА (0,06 мл, 0,36 ммоль, 5 экв.). Через 30 минут реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида. ЭР/МС m/z : 504,20 [M+H].

[2508] Стадия 4. Раствор 2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (18 мг) в 1:1 1 н. HCl:MeOH (1 мл) нагревали до 80°C. Через 14 часов реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/ H_2O с модификатором TFA) с получением 2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида. ЭР/МС m/z : 476,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,14 (с, 1H), 8,07 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,45–4,29 (м, 3H), 3,78–3,69 (м, 1H), 3,23–3,13 (м, 1H), 2,77–2,65 (м, 1H), 2,51–2,41 (м, 1H), 2,38–2,33 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -78,00, -111,09–-114,51 (м), -169,13–-169,21 (м).

Пример 661. N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)ацетамид



[2509] Стадия 1. В раствор 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты (1000 мг, 3,77 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (7,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,5 мл). Через 6 часов реакционную смесь концентрировали с получением 2-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты. Этот материал использовали на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,84–3,60 (м, 3H), 3,18 (т, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,08–2,86 (м, 1H), 2,69–2,48 (м, 2H).

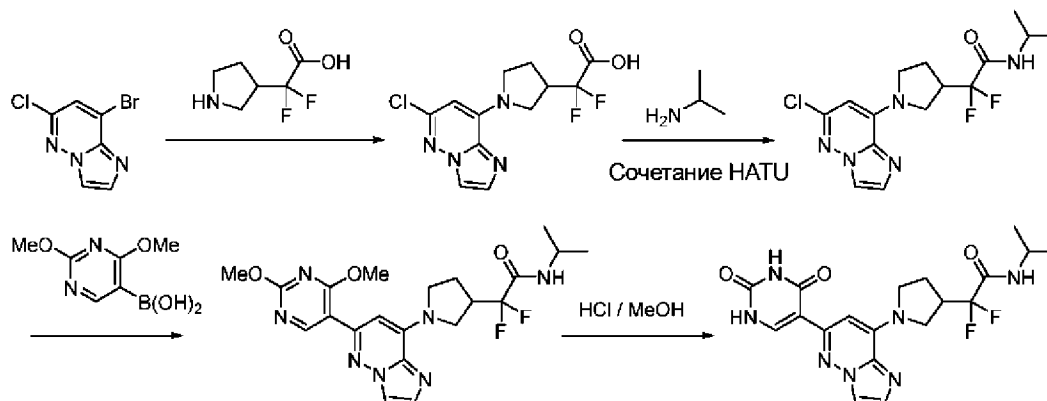
[2510] Стадия 2. В раствор 8-бром-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (1040 мг, 3,09 ммоль, 1 экв.) в NMP (10 мл) добавляли ДИПЭА (1,29 мл, 7,43 ммоль, 2,4 экв.) и соль TFA 2-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты (562 мг, 3,40 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 115°C . Через 48 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 1 н. HCl (10 мл). Слои разделяли и водный слой полностью экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO_2 (0–40% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением 2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты. ЭР/МС m/z : 421,20 [M+H].

[2511] Стадия 3. В раствор 2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)уксусной кислоты (30 мг, 0,071 ммоль, 1 экв.), бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (12 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.) и HATU (41 мг, 0,11 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1 мл) добавляли ДИПЭА (0,06 мл, 0,36 ммоль, 5 экв.). Через 30 минут реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)ацетамида. ЭР/МС m/z : 486,20 [M+H].

[2512] Стадия 4. Раствор N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)ацетамида (38 мг) в смеси 1:1 н. HCl:MeOH (1 мл) нагревали до 80°C . Через 14 часов реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/ H_2O с модификатором TFA) с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)ацетамида. ЭР/МС m/z : 458,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,15 (с, 1H), 8,07 (д, $J = 1,6$ Гц,

1H), 7,73 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,46–4,30 (м, 3H), 3,80–3,70 (м, 1H), 3,24–3,10 (м, 1H), 2,71–2,62 (м, 1H), 2,44 (с, 1H), 2,48–2,36 (м, 1H), 2,11 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,96, -110,95–114,72 (м).

Пример 662. 2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-2,2-дифтор-N-изопропилацетамид



[2513] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (719 мг, 3,09 ммоль, 1 экв.), 2,2-дифтор-2-(пирролидин-3-ил)уксусной кислоты гидрохлорида (511 мг, 3,09 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (1,29 мл, 7,43 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (20 мл) нагревали до 80°C. Через 24 часа реакционную смесь концентрировали и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 2-(1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты. ЭР/МС m/z: 317,10 [M+H].

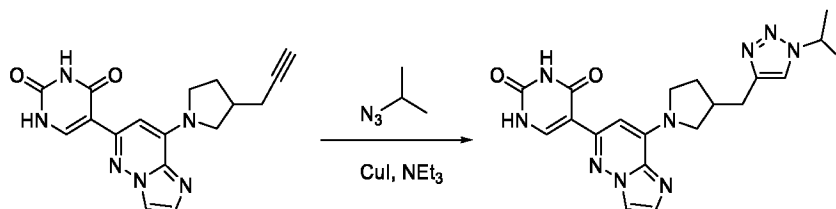
[2514] Стадия 2. В раствор 2-(1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (100 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.), пропан-2-амин (0,05 мл, 0,63 ммоль, 2 экв.) и HATU (180 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляли ДИПЭА (0,04 мл, 0,24 ммоль, 0,75 экв.). Через 1 час реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0–15% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 2-(1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-2,2-дифтор-N-изопропилацетамида. ЭР/МС m/z: 458,20 [M+H].

[2515] Стадия 3. Раствор 2-(1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-2,2-дифтор-N-изопропилацетамида (271 мг общей массы, ~30% чистота, 0,23 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (42 мг, 0,23 моль, 1 экв.), карбоната цезия (148 мг, 0,45 ммоль, 2 экв.) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (17 мг, 10% мол.) в смеси 1:2 вода/1,4-диоксан (3 мл) нагревали до 80°C. Через 30 минут реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0–15% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-2,2-дифтор-N-изопропилацетамида. ЭР/МС m/z: 462,20 [M+H].

[2516] Стадия 4. Раствор 2-(1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-2,2-дифтор-N-изопропилацетамида (общая масса 157 мг, чистота ~30%) в смеси 1:1 н. HCl:MeOH (1 мл) нагревали до 80°C. Через 8 часов реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-2,2-дифтор-N-изопропилацетамида. ЭР/МС m/z: 434,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,18 (с, 1H), 8,10 (д, J =

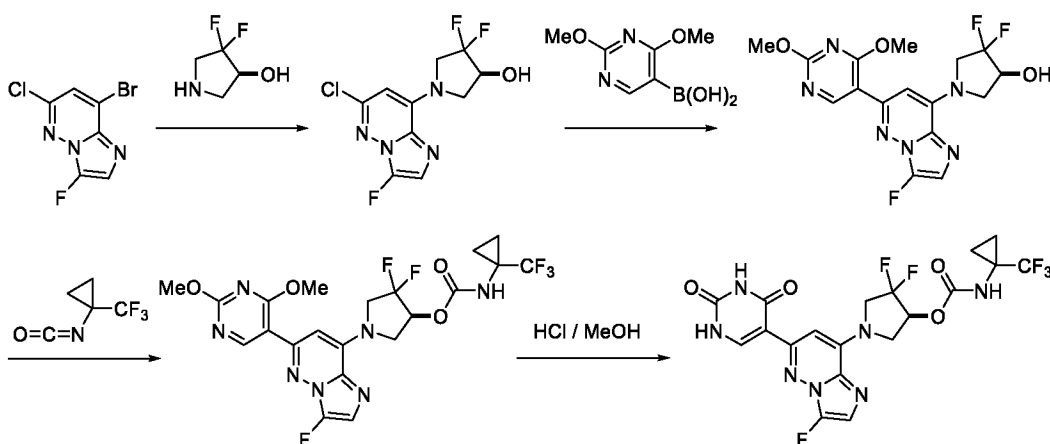
1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,18–3,99 (м, 4H), 3,96–3,85 (м, 1H), 2,42–2,19 (м, 2H), 1,23 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,20 (д, J = 6,6 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,82, -111,64–-116,10 (м).

Пример 663. 5-(8-(3-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2517] Раствор 5-(8-(3-(проп-2-ин-1-ил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), 2-азидопропана (11 мг, 0,13 ммоль, 0,9 экв.), триэтиламина (одна капля) и CuI (1,4 мг, 5 мол.%) в MeCN нагревали до 80°C. Через 16 часов реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(8-(3-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 422,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,22 (с, 1H), 8,19 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,90 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,18–4,02 (м, 1H), 4,03–3,89 (м, 1H), 3,90–3,77 (м, 1H), 3,78–3,64 (м, 1H), 3,03–2,88 (м, 2H), 2,87–2,72 (м, 1H), 2,38–2,24 (м, 1H), 2,02–1,88 (м, 1H), 1,59 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,59 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 664. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамат



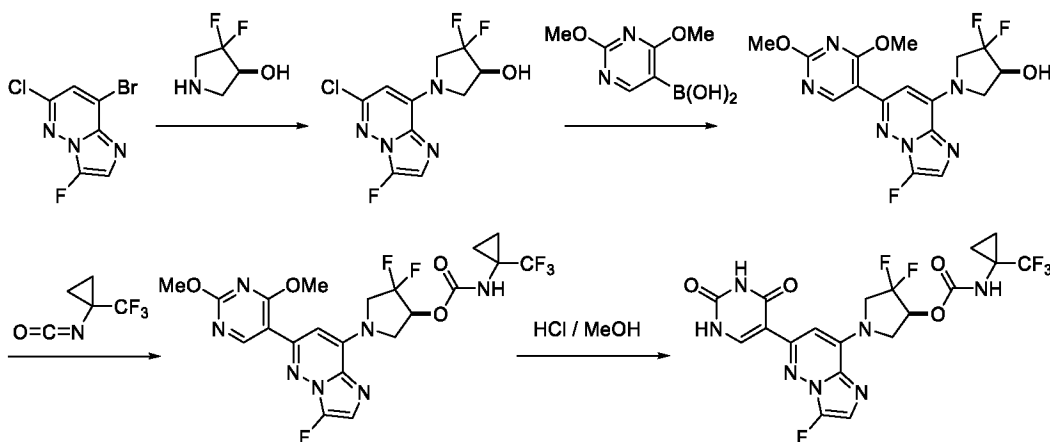
[2518] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо [1,2-b] пиридазина (2238 мг, 8,94 ммоль, 1,1 экв.), (S)-4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорида (1000 мг, 8,12 ммоль, 1 экв.), DIPEA (3,40 мл, 19,5 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (20 мл) нагревали до 85° С. Через 20 часов реакционную смесь концентрировали и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС m/z: 293,10 [M+H].

[2519] Стадия 2. Раствор (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (2330 мг, 7,96 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (1611 мг, 8,76 ммоль, 1,1 экв.), карбоната цезия (5188 мг, 15,9 ммоль, 2 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (291 мг, 5 мол. %) в смеси 1:4 вода/1,4-диоксан (40 мл) нагревали до 80°C. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС m/z : 397,20 $[\text{M}+\text{H}]$.

[2520] Стадия 3. Раствор (S)-1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (130 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.), 1-изоцианато-1-(трифторметил)циклопропана (248 мг, 1,64 ммоль, 5 экв.), ДИПЭА (0,29 мл, 1,64 ммоль, 5 экв.) и CH_2Cl_2 (1 мл) нагревали до 60°C. Через 2 часа реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата. ЭР/МС m/z : 548,20 $[\text{M}+\text{H}]$.

[2521] Стадия 4. Раствор (S)-1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата (221 мг) в смеси 1:1 н. $\text{HCl}:\text{MeOH}$ (2 мл) нагревали до 80°C. Через 20 часов реакционную смесь фильтровали и промывали смесью 5:1 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (20 мл). Оставшиеся твердые вещества сушили под вакуумом с получением (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата. ЭР/МС m/z : 520,10 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,11 (с, 1H), 7,23 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,51–5,37 (м, 1H), 4,61–4,44 (м, 1H), 4,40–4,09 (м, 3H), 1,32–1,20 (м, 2H), 1,19–1,06 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -76,35, -78,10, -108,98–110,78 (м), -124,10–125,53 (м), -157,66 (д, $J = 7,3$ Гц).

Пример 665. (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат.



[2522] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо [1,2-b] пиридазина (2238 мг, 8,94 ммоль, 1,1 экв.), (S)-4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорида (1000 мг, 8,12 ммоль, 1 экв.), DIPEA (3,40 мл, 19,5 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (20 мл) нагревали до 85° С. Через 20 часов реакционную смесь концентрировали и

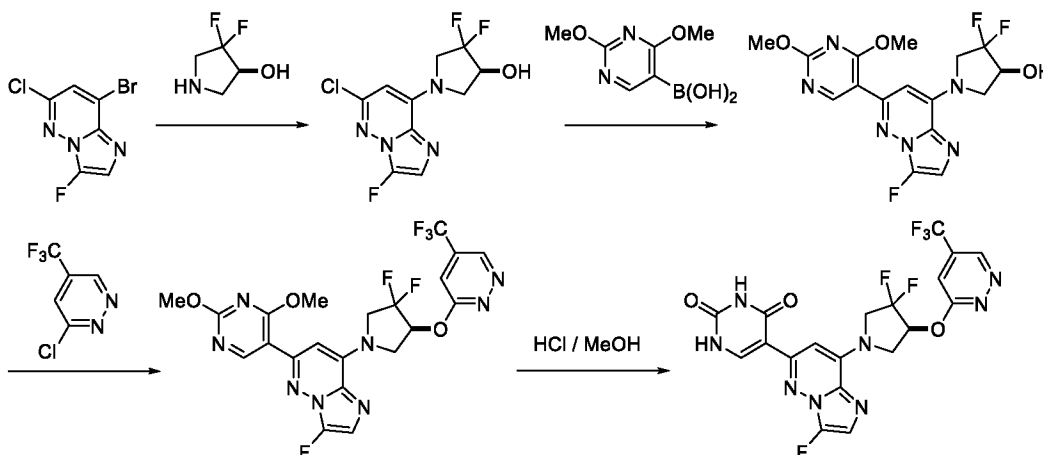
непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС m/z: 293,10 [M+H].

[2523] Стадия 2. Раствор (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (2330 мг, 7,96 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксиимидин-5-ил)бороновой кислоты (1611 мг, 8,76 ммоль, 1,1 экв.), карбоната цезия (5188 мг, 15,9 ммоль, 2 экв.) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (291 мг, 5 мол. %) в смеси 1:4 вода/1,4-диоксан (40 мл) нагревали до 80°C. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС m/z: 397,20 [M+H].

[2524] Стадия 3. Раствор (S)-1-(6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (100 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), 1-изоцианато-3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентана (197 мг, 1,11 ммоль, 4,4 экв.), ДИПЭА (0,22 мл, 1,26 ммоль, 5 экв.) и CH₂Cl₂ (2,5 мл) нагревали до 60°C. Через 1 час реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата. ЭР/МС m/z: 574,20 [M+H].

[2525] Стадия 4. Раствор (S)-1-(6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (163 мг) в смеси 1:1 1 н. HCl:MeOH (3 мл) нагревали до 80°C. Через 20 часов реакционную смесь фильтровали и промывали смесью 5:1 MeCN/H₂O (10 мл). Оставшиеся твердые вещества сушили под вакуумом с получением (S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидроимидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата. ЭР/МС m/z: 546,20 [M+H].
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,11 (с, 1H), 7,24 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,46–5,35 (м, 1H), 4,62–4,43 (м, 1H), 4,41–4,02 (м, 3H), 2,24 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -73,59, -78,24, -109,20–110,65 (м), -123,90–125,78 (м), -157,61 (д, J = 7,1 Гц).

Пример 666. (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.



[2526] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо [1,2-b] пиридазина (2238 мг, 8,94 ммоль, 1,1 экв.), (S)-4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорида (1000 мг, 8,12 ммоль, 1 экв.), DIPEA (3,40 мл, 19,5 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (20 мл) нагревали до 85° С. Через 20 часов реакционную смесь концентрировали и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС m/z: 293,10 [M+H].

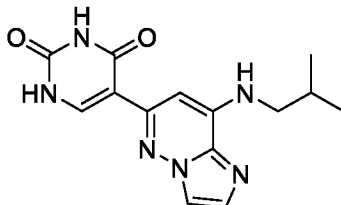
[2527] Стадия 2. Раствор (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (2330 мг, 7,96 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (1611 мг, 8,76 моль, 1,1 экв.), карбоната цезия (5188 мг, 15,9 ммоль, 2 экв.) и PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (291 мг, 5 мол. %) в смеси 1:4 вода/1,4-диоксан (40 мл) нагревали до 80°С. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС m/z: 397,20 [M+H].

[2528] Стадия 3. В раствор (S)-1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (100 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли 60% гидрид натрия (19 мг, 0,51 ммоль, 2 экв.). Через 10 минут добавляли 3-хлор-5-(трифторметил)пиридазин (138 мг, 0,76 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь нагревали до 80°С. Через 4 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили H₂O (2 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазина. ЭР/МС m/z: 543,20 [M+H].

[2529] Стадия 4. Раствор (S)-8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазина (65 мг) в смеси 1:1 н. HCl:MeOH (2 мл) нагревали до 80°С. Через 5 часов реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 515,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,27 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,76–7,72 (м, 1H), 7,24

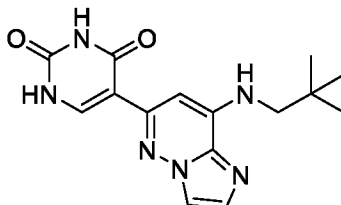
(д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,24–6,15 (м, 1H), 4,72–4,33 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -66,64, -77,87, -109,13–110,34 (м), -109,15–124,05 (м), -157,68 (д, J = 6,4 Гц).

Пример 667. 5-(8-(изобутиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



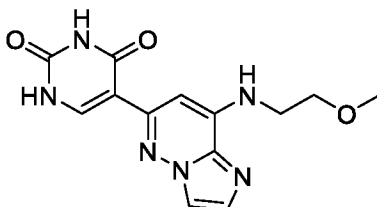
[2530] 5-(8-(изобутиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин (20 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли раствор TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали до завершения (0,5 ч.), смесь затем концентрировали, повторно растворяли в АЦН и воде, замораживали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 301,20 [M+1]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,46 (д, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,52 (т, 1H), 6,98 (с, 1H), 3,15 (т, 2H), 2,02 (дт, 1H), 0,97 (д, 6H).

Пример 668. 5-(8-(неопентиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2531] 5-(8-(неопентиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 667, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин на 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-неопентилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин. ЭР/МС m/z: 315,18 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,53–11,44 (м, 2H), 8,25 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,16 (с, 1H), 3,19 (д, 2H), 1,00 (с, 9H).

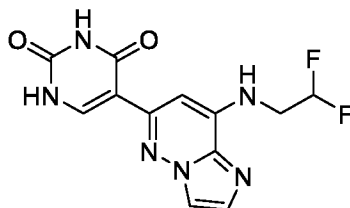
Пример 669. 5-(8-((2-метоксиэтил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2532] 5-(8-((2-метоксиэтил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 667, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-изобутилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин на 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин. ЭР/МС m/z: 303,13 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ

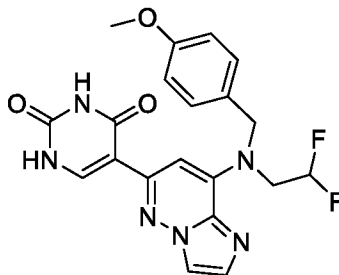
11,44 (д, 2H), 8,16 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,61 (т, 2H), 3,54–3,46 (м, 2H), 3,31 (с, 3H).

Пример 670. 5-(8-((2,2-дифторэтил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



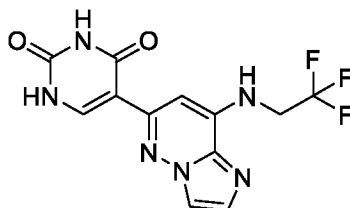
- 5 [2533] 5-(8-((2,2-дифторэтил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-(2,2-дифторэтил)-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин (45 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли раствор TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали до завершения (0,5 ч.), смесь затем концентрировали, повторно растворяли в АЦН и воде, замораживали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 309,09 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46–11,26 (м, 2H), 8,11 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,61 (т, 1H), 6,24 (тт, 1H), 3,86 (с, 1H), 3,76–3,56 (м, 2H).
- 10

Пример 671. 5-(8-((2,2-дифторэтил)(4-метоксибензил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



- 15 [2534] 5-(8-((2,2-дифторэтил)(4-метоксибензил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали следующим образом. В раствор 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-(2,2-дифторэтил)-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин (45 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) в АЦН (1 мл) добавляли раствор TFA (2 капли). Реакционный сосуд перемешивали до завершения (0,5 ч.), смесь затем разводили водой, замораживали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 428,96 [M+1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,37 (с, 2H), 8,08 (д, 1H), 7,97–7,89 (м, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,25 (д, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,71 (т, 2H), 3,72 (с, 3H).
- 20

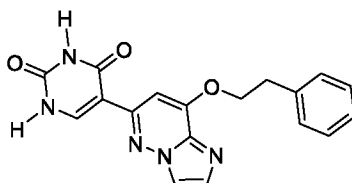
Пример 672. 5-(8-((2,2,2-трифторэтил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2535] 5-(8-((2,2,2-трифторэтил)амино)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 670, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-(2,2-дифторэтил)-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин на 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-(4-метоксибензил)-N-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин.

5 ЭР/МС m/z: 327,13 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,41 (дд, 2H), 8,15–8,08 (м, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,85 (т, 1H), 7,64 (д, 1H), 4,36–4,31 (м, 2H).

Пример 673. 5-(8-фенэтоксимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

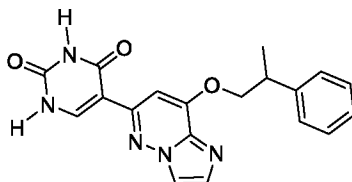


[2536] 5-(8-фенэтоксимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали

10 следующим образом. В сосуд для микроволновой обработки добавляли 2-фенилэтанол (59 мг, 0,49 ммоль) и NMP (2 мл), затем гидрид натрия в форме 60% дисперсии в минеральном масле (7,5 мг, 0,19 ммоль), оставляли при перемешивании на 10 минут и затем добавляли 5-(8-бромимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (30 мг, 0,10 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали, гасили водой, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ с

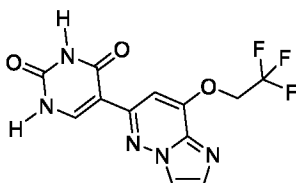
15 получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 350,21 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, 2H), 8,28 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,47–7,37 (м, 3H), 7,33 (дд, 2H), 7,30–7,20 (м, 1H), 4,56 (т, 2H), 3,19 (т, 2H).

Пример 674. 5-(8-(2-фенилпропокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



20 **[2537]** 5-(8-(2-фенилпропокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 673, но заменяя 2-фенилэтанол на 2-фенилпропан-1-ол. ЭР/МС m/z: 364,12 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,60–11,52 (м, 2H), 8,31 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,48–7,40 (м, 3H), 7,34 (дд, 2H), 7,30–7,21 (м, 1H), 4,49 (дд, 1H), 4,40 (дд, 1H), 3,39 (п, 1H), 1,41 (д, 3H).

Пример 675. 5-(8-(2,2,2-трифторэтоксимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

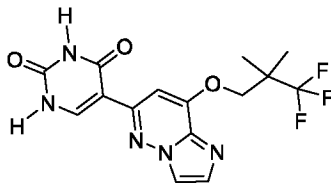


25

[2538] 5-(8-(2,2,2-трифторэтоксимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 673, но заменяя 2-фенилэтанол на 2,2,2-трифторэтанол. ЭР/МС

m/z: 328,15 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, 2H), 8,29 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,41 (с, 1H), 5,26 (к, 2H).

Пример 676. 5-(8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

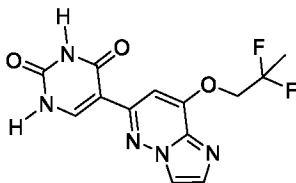


5

[2539] 5-(8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 670, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-(2,2-дифторэтил)-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин на 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 370,16 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56 (д, 2H), 8,31 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 1,32 (с, 6H).

10

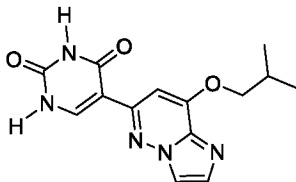
Пример 677. 5-(8-(2,2-дифторпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2540] 5-(8-(2,2-дифторпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 676, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(2,2-дифторпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 324,13 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63–11,54 (м, 2H), 8,35 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,74 (т, 2H), 1,83 (т, 3H).

15

Пример 678. 5-(8-изобутоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

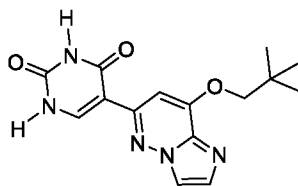


20

[2541] 5-(8-изобутоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 676, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-изобутоксиимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 302,14 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,65–11,50 (м, 2H), 8,34 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,13 (д, 2H), 2,18 (дк, 1H), 1,06 (д, 6H).

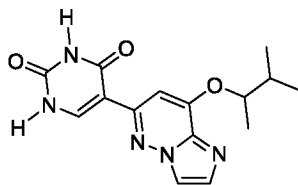
25

Пример 679. 5-(8-(неопентилокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



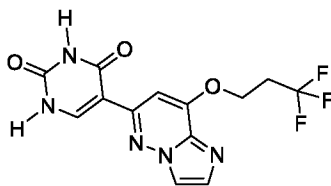
[2542] 5-(8-(Неопентилокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 676, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бutoкси-пиримидин-5-ил)-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-ди-трет-бutoкси-пиримидин-5-ил)-8-(неопентилокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 315,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,64 (дд, 1H), 11,58 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,02 (с, 2H), 1,09 (с, 9H).

Пример 680. 5-(8-((3-метилбутан-2-ил)окси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



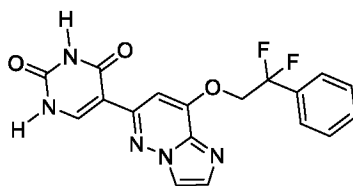
[2543] 5-(8-((3-метилбутан-2-ил)окси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 676, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бutoкси-пиримидин-5-ил)-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-ди-трет-бutoкси-пиримидин-5-ил)-8-((3-метилбутан-2-ил)окси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 316,07 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,60 (дд, 1H), 11,56 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 4,74 (п, 1H), 2,08–1,98 (м, 1H), 1,35 (д, 3H), 1,01 (дд, 6H).

Пример 681. 5-(8-(3,3,3-трифторпропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



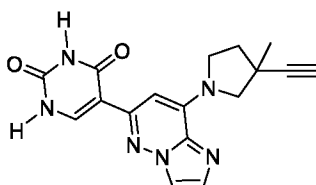
[2544] 5-(8-(3,3,3-трифторпропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 676, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бutoкси-пиримидин-5-ил)-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-ди-трет-бutoкси-пиримидин-5-ил)-8-(3,3,3-трифторпропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 342,15 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,25 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,59 (т, 2H), 2,97 (кт, 2H).

Пример 682. 5-(8-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



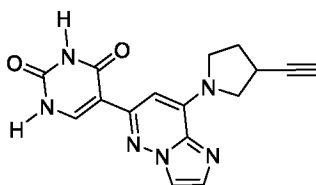
[2545] 5-(8-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 673, но заменяя 2-фенилэтанол на 2,2-дифтор-2-фенил-этанол. ЭР/МС m/z: 386,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, 2H), 8,30 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,71 (дд, 2H), 7,63–7,51 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 5,09 (т, 2H).

Пример 683. 5-(8-(3-этинил-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



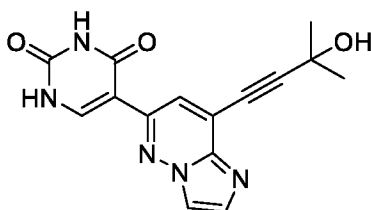
[2546] 5-(8-(3-этинил-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 671, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-N-(2,2-дифторэтил)-N-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин на 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3-этинил-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 337,17 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,42–11,33 (м, 2H), 8,07 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,39–4,08 (м, 1H), 3,97–3,67 (м, 3H), 3,13 (с, 1H), 2,21 (дт, 1H), 2,02 (дт, 1H), 1,74 (с, 3H).

Пример 684. 5-(8-(3-этинилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



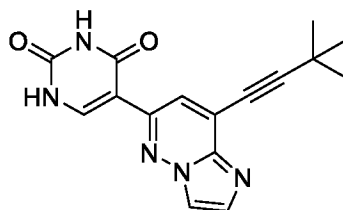
[2547] 5-(8-(3-этинилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 683, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3-этинил-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3-этинилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 323,18 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,38 (дд, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,30–4,07 (м, 1H), 3,95–3,60 (м, 3H), 3,28–3,19 (м, 1H), 3,10 (д, 1H), 2,35–2,22 (м, 1H), 2,10–1,97 (м, 1H).

Пример 685. 5-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



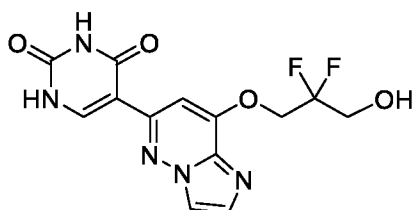
5 [2548] 5-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 683, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3-этинил-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 4-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-2-метилбут-3-ин-2-ол. ЭР/МС *m/z*: 312,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,58 (д, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,84 (с, 2H), 1,55 (с, 6H).

10 **Пример 686. 5-(8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион**



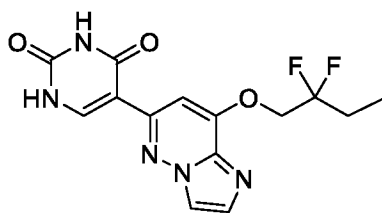
[2549] 5-(8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 685, но заменяя 4-(6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-2-метилбут-3-ин-2-ол на 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 310,19 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,57 (д, 2H), 8,32 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 1,38 (с, 9H).

Пример 687. 5-(8-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



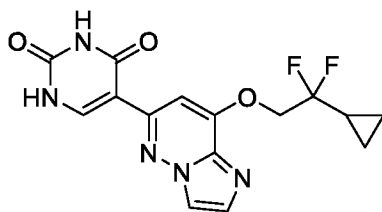
20 [2550] 5-(8-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получали способом, описанным для примера 683, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(3-этинил-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ол. ЭР/МС *m/z*: 340,12 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,63–11,50 (м, 2H), 8,34 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,90–7,80 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,76 (т, 2H), 3,85 (т, 2H).

Пример 688. 5-(8-(2,2-дифторбutoкси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



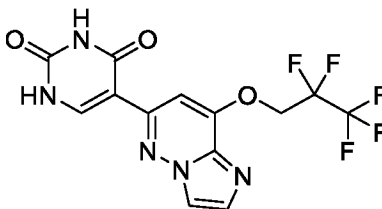
[2551] 5-(8-(2,2-дифторбutoкси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 683, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бutoксипиримидин-5-ил)-8-(3-этинил-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-ди-трет-бutoксипиримидин-5-ил)-8-(2,2-дифторбutoкси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 338,14 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,69–11,53 (м, 2H), 8,41 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,76 (т, 2H), 2,14 (тк, 2H), 1,04 (т, 3H).

Пример 689. 5-(8-(2-циклопропил-2,2-дифторэтокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



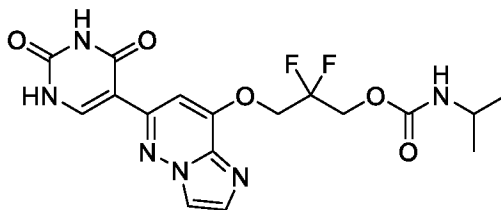
[2552] 5-(8-(2-циклопропил-2,2-дифторэтокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 688, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бutoксипиримидин-5-ил)-8-(2,2-дифторбutoкси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 8-(2-циклопропил-2,2-дифторэтокси)-6-(2,4-ди-трет-бutoксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 350,12 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,59 (дд, 2H), 8,38 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,85 (т, 2H), 1,63 (с, 1H), 0,77–0,61 (м, 4H).

Пример 690. 5-(8-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2553] 5-(8-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 688, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бutoксипиримидин-5-ил)-8-(2,2-дифторбutoкси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин на 6-(2,4-ди-трет-бutoксипиримидин-5-ил)-8-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин. ЭР/МС *m/z*: 378,12 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,62–11,52 (м, 2H), 8,35 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 5,37 (т, 2H).

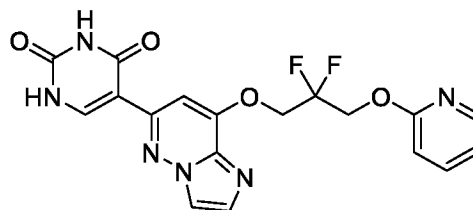
Пример 694. 3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропилизопропилкарбамат



[2557] 3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-

5 дифторпропил-изопропилкарбамат получали способом, описанным для примера 683, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(2,2-дифторбутоксидимидазо[1,2-b]пиридазин на 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил изопропилкарбамат. ЭР/МС m/z : 425,12 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,59 (д, 2H), 8,34 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 4,84 (т, 2H), 4,51 (т, 2H), 3,71–3,63 (м, 1H), 1,15 (д, 6H).

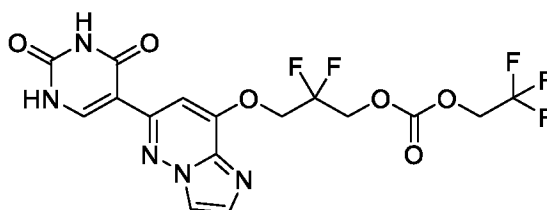
10 **Пример 695. 5-(8-(2,2-дифтор-3-(пиридин-2-илокси)пропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



[2558] 5-(8-(2,2-дифтор-3-(пиридин-2-илокси)пропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 683, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-

15 бутоксипиримидин-5-ил)-8-(2,2-дифторбутоксидимидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(2,2-дифтор-3-(пиридин-2-илокси)пропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z : 417,06 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,68–11,63 (м, 1H), 11,61 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,16 (ддд, 1H), 8,09 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,77 (ддд, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,45–7,38 (м, 1H), 7,06 (ддд, 1H), 6,99–6,90 (м, 1H), 4,98 (т, 2H), 4,87 (т, 2H).

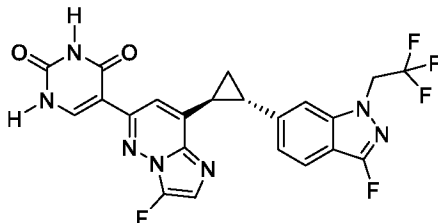
20 **Пример 696. 3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил-(2,2,2-трифторэтил)карбонат**



[2559] 3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил-(2,2,2-трифторэтил)карбонат получали способом, описанным для примера 683, но заменяя 6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-8-(2,2-дифторбутоксидимидазо[1,2-b]пиридазин на 3-((6-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил-(2,2,2-

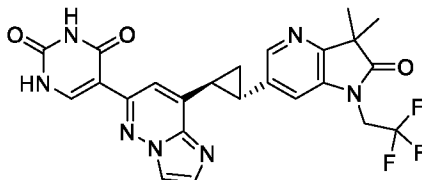
трифторэтил)карбонат. ЭР/МС m/z : 466,16 $[M+H]$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,62–11,54 (м, 2H), 8,35 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 4,98–4,86 (м, 4H), 4,80 (т, 2H).

Пример 697. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



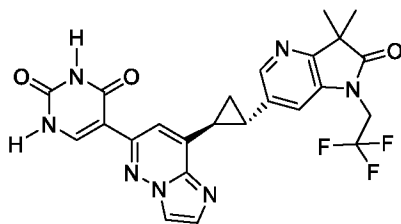
[2560] 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фтор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z : 504,10 $[M+H]$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,62–11,52 (м, 2H), 8,04 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,69 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,63–7,50 (м, 2H), 7,20 (дд, $J = 8,5, 1,3$ Гц, 1H), 5,31 (к, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3,04 (ддд, $J = 9,0, 6,3, 4,4$ Гц, 1H), 2,83 (ддд, $J = 8,9, 6,0, 4,4$ Гц, 1H), 2,24–2,10 (м, 1H), 1,95–1,85 (м, 1H).

Пример 698. 5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2561] 5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он. ЭР/МС m/z : 512,20 $[M+H]$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,57 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 8,36 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,52 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 4,68 (к, $J = 9,3$ Гц, 2H), 2,89 (ддд, $J = 9,4, 6,3, 4,4$ Гц, 1H), 2,84–2,74 (м, 1H), 2,13 (дт, $J = 9,0, 5,4$ Гц, 1H), 1,88 (дт, $J = 8,8, 5,6$ Гц, 1H), 1,32 (с, 6H).

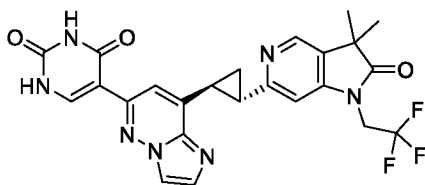
Пример 699. 5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2562] 5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-

5 b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он. ЭР/МС m/z: 512,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,74 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 11,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,24–8,21 (м, 2H), 8,11 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,60 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 4,71 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 3,05 (дд, J = 9,1, 4,9 Гц, 1H), 2,91–2,76 (м, 1H), 2,06–1,84 (м, 2H), 1,33 (д, J = 1,1 Гц, 6H).

Пример 700. 5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

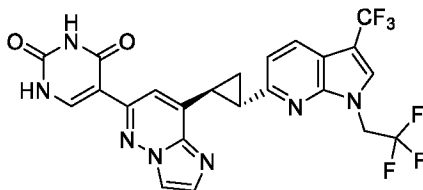


[2563] 5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-

20 c]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-он. ЭР/МС m/z: 512,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,35 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,19–8,09 (м, 2H), 7,98–7,89 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 4,59 (к, J = 8,9 Гц, 2H), 3,43–3,33 (м, 1H), 3,19–3,09 (м, 1H), 2,21 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,10–1,97 (м, 1H), 1,49 (с, 6H).

25

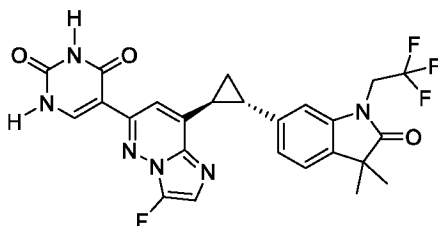
Пример 701. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2564] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 536,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,67 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 11,60 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 15,3, 7,2 Гц, 3H), 7,76 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,44–5,18 (м, 2H), 3,16–3,06 (м, 2H), 2,12–2,01 (м, 2H).

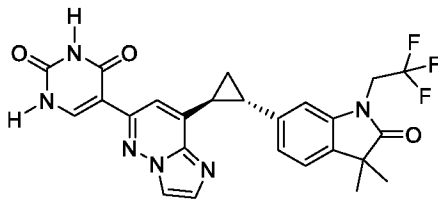
Пример 702. 5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2565] 5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил)циклопропил)-3-

15 фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он. ЭР/МС m/z: 529,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 8,03 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,31 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,00 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 4,63 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 2,92–2,82 (м, 1H), 2,76–2,67 (м, 1H), 2,12 (дт, J = 9,8, 5,3 Гц, 1H), 1,86–1,74 (м, 1H), 1,30 (с, 6H).

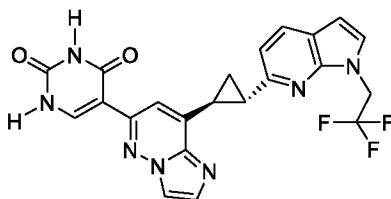
Пример 703. 5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2566] 5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-

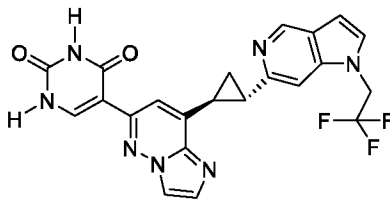
- 5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,3-диметил-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-2-он. ЭР/МС m/z: 511,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62 (дд, J = 24,9, 4,1 Гц, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,08 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,34 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,05–6,98 (м, 1H), 4,65 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 2,91–2,77 (м, 2H), 2,04–1,79 (м, 2H).

Пример 704. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



- 15 **[2567]** 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 468,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,69 (дд, J = 45,4, 3,7 Гц, 2H), 8,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,12 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,00–7,83 (м, 2H), 7,54 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,22 (ддк, J = 53,4, 15,3, 9,2 Гц, 2H), 3,18 (дт, J = 9,5, 5,5 Гц, 1H), 3,00 (ддд, J = 9,4, 6,1, 4,0 Гц, 1H), 2,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 2,02–1,90 (м, 1H).

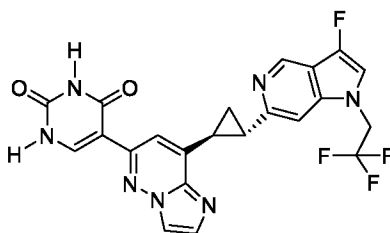
Пример 705. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2568] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-

- 5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 468,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 15,52 (с, 1H), 11,82–11,75 (м, 1H), 11,61 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,12 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 7,95 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,13 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 5,54 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 3,31 (д, J = 19,1 Гц, 2H), 2,33 (дт, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 2,22 (дт, J = 8,8, 5,7 Гц, 1H).

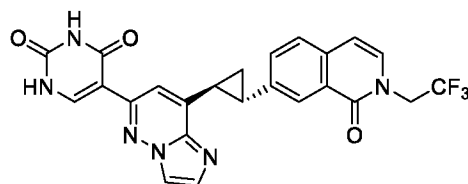
Пример 706. 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2569] 5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-

- 15 ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин на 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин. ЭР/МС m/z: 486,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,73–11,66 (м, 1H), 11,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,10 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,05–7,98 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 5,41 (к, J = 8,9 Гц, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,35–2,27 (м, 1H), 2,17 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H).

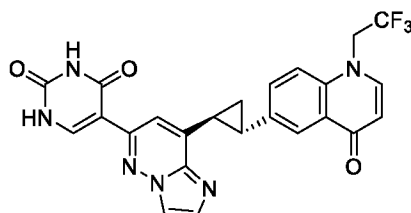
Пример 707. 5-(8-((1S,2S)-2-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2570] 5-(8-((1S,2S)-2-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-7-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 7-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(2,2,2-трифторэтил)изохинолин-1(2H)-он. ЭР/МС m/z : 495,20 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,56 (д, $J = 3,8$ Гц, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,11–8,01 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,73–7,59 (м, 3H), 7,43 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,94 (кд, $J = 9,3, 2,6$ Гц, 2H), 2,99 (ддд, $J = 9,4, 6,2, 4,4$ Гц, 1H), 2,85 (дт, $J = 9,8, 5,1$ Гц, 1H), 2,10 (дт, $J = 8,9, 5,3$ Гц, 1H), 1,88 (дт, $J = 8,6, 5,4$ Гц, 1H).

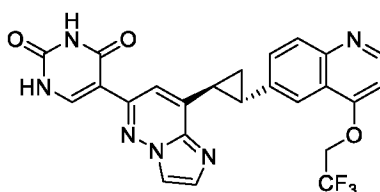
Пример 708. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-Оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,4-дигидрохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2571] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-Оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,4-дигидрохинолин-6-

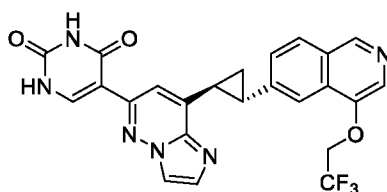
15 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)хинолин-4(1H)-он. ЭР/МС m/z : 495,10 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,58 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,10–8,03 (м, 1H), 8,08–7,94 (м, 3H), 7,89 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,74–7,64 (м, 2H), 6,18 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,35 (к, $J = 8,8$ Гц, 2H), 2,99–2,90 (м, 1H), 2,85 (с, 1H), 2,05 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 1,94–1,85 (м, 1H).

Пример 709. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



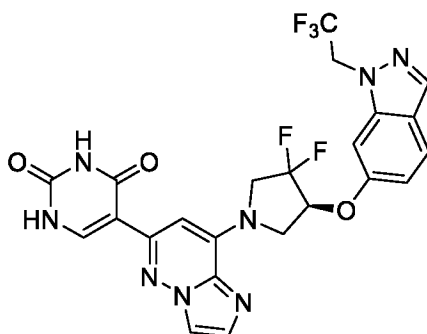
[2572] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин. ЭР/МС m/z: 495,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,70 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,24 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,28 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 7,5, 4,3 Гц, 2H), 8,00 (дд, J = 9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,67 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 5,41 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,19 (ддд, J = 9,1, 6,2, 4,5 Гц, 1H), 3,11 (с, 1H), 2,14 (дт, J = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 2,00 (дт, J = 8,5, 5,6 Гц, 1H).

10 **Пример 710. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтокс)изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



[2573] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтокс)изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-(2,2,2-трифторэтокс)изохинолин. ЭР/МС m/z: 495,1 [M+H]. ¹ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,68 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 11,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,51–8,38 (м, 3H), 8,16–8,05 (м, 3H), 7,86–7,75 (м, 2H), 5,18 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 3,26–3,09 (м, 2H), 2,19 (дт, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 2,06 (дт, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H).

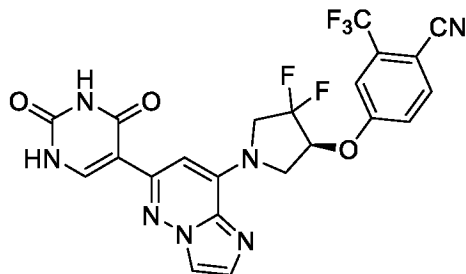
20 **Пример 711. (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



[2574] (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион в виде соли TFA получали способом, описанным для примера 216, но заменяя 7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-5-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)пирололо[1,5-a]пиримидин на (S)-8-(3,3-дифтор-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 549,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,43–11,36 (м, 2H), 8,14–8,13 (м, 1H), 8,08 (д, J = 1,2 Гц,

1H), 7,94 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,61–7,59 (м, 1H), 7,57 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J = 8,8, 2,1$ Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,54–5,29 (м, 3H), 4,73–4,09 (м, 4H).

Пример 712. (S)-4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметил)бензонитрил

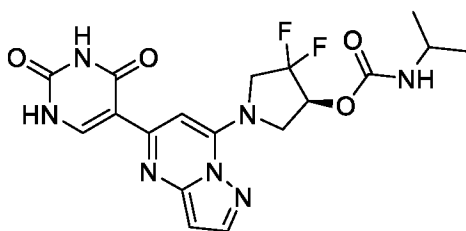


5

[2575] (S)-4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметил)бензонитрил получали следующим образом. В раствор (S)-4-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметил)бензонитрила (32 мг, 0,059 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1,0 мл) добавляли 1 н. HCl (1,0 мл).

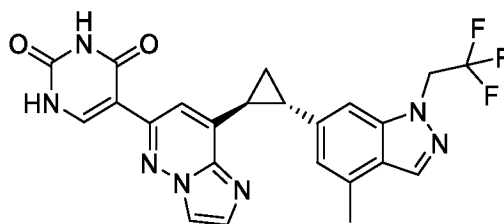
- 10 Раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. 15 мин. перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z : 520,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,44–11,35 (м, 2H), 8,19 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J = 8,7, 2,6$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,84–5,76 (м, 1H), 4,70–3,76 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -61,47, -75,30, -106,17–107,76 (м), -119,74–121,39 (м).
- 15

Пример 713. (S)-1-(5-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-изопропилкарбамат



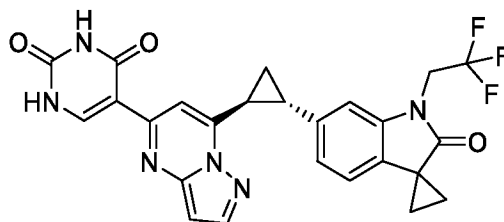
- 20 **[2576]** (S)-1-(5-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-изопропилкарбамат получали следующим образом. В раствор (S)-1-(5-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-изопропилкарбамата (26 мг, 0,056 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2,0 мл) добавляли 1 н. HCl (2,0 мл). Раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. перед очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с TFA, колонка Gemini-NX) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ЭР/МС m/z : 436,0 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,85–11,53 (м, 2H), 8,43 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,47 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,52–5,39 (м, 1H), 4,70–4,35 (м, 3H), 4,22–3,49 (м, 2H), 1,09–1,03 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -75,24, -108,68 (д, $J = 238,0$ Гц), -119,93 (д, $J = 237,6$ Гц).
- 25

Пример 714. 5-(8-((1S,2S)-2-(4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



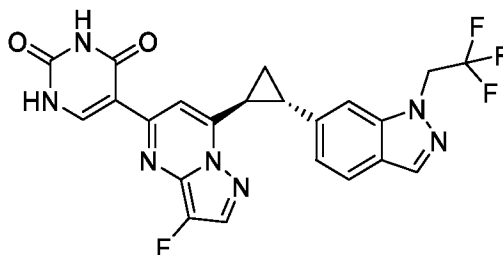
- 5 [2577] 5-(8-((1S,2S)-2-(4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 456**, но заменяя 5-бром-7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин на 6-хлор-8-((1S,2S)-2-(4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O
- 10 с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 482,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,54 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 6,89 (с, 1H), 5,37 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 2,95 (ддд, J = 9,3, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,78 (дт, J = 9,5, 5,4 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,14–2,04 (м, 1H), 1,89 (дт, J = 11,0, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,06 (т, J = 9,2 Гц), -74,98.

15 **Пример 715. 5-(7-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



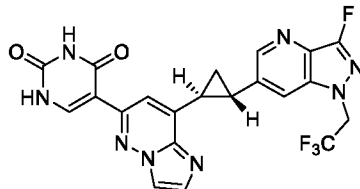
- [2578] 5-(7-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом,
- 20 описанным для **примера 456**, но заменяя 5-бром-7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин на 6'-((1S,2S)-2-(5-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini) с последующей хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны). ЭР/МС m/z: 509,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц,
- 25 метанол-d₄) δ 8,45 (с, 1H), 8,14 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,09 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,61 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 3,16–3,09 (м, 1H), 2,78–2,69 (м, 1H), 1,95–1,80 (м, 2H), 1,75–1,65 (м, 4H).

Пример 716. 5-(3-фтор-7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



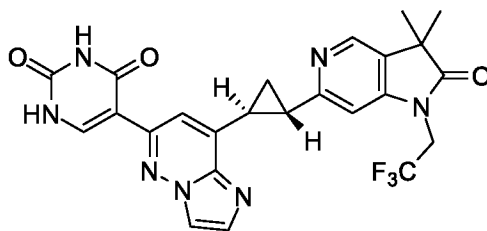
[2579] 5-(3-фтор-7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для **примера 456**, но заменяя 5-бром-7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин на 5-бром-3-фтор-7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин. Очистку проводили с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA, колонка Gemini). ЭР/МС m/z: 486,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 11,55 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,79–7,67 (м, 3H), 7,18 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,41 (к, J = 8,9 Гц, 2H), 3,10 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 2,78 (к, J = 7,1, 6,6 Гц, 1H), 1,95 (т, J = 7,5 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -70,06 (т, J = 9,1 Гц), -184,76 (д, J = 3,5 Гц).

Пример 717. 5-[8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



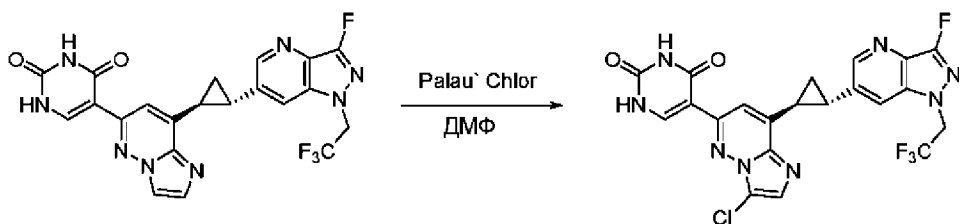
[2580] 5-[8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил]циклопропил]-3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-b]пиридин. ЭР/МС m/z: 487,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,68 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,66 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,28 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,13–8,06 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 5,39 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 3,10–2,98 (м, 2H), 2,18–2,16 (м, 1H), 2,02–2,00 (м, 1H).

Пример 718. 5-[8-[(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



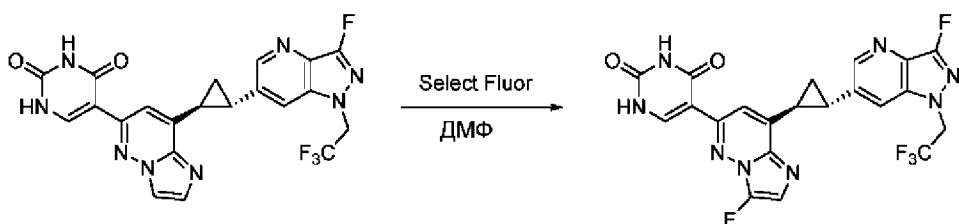
[2581] 5-[8-[(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-с]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион хирально отделяли от рацемической смеси с помощью колонки SFC Cell 2 (35% EtOH). ЭР/МС m/z: 512,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 8,63 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 4,73 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 3,26 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,03 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,2 Гц, 1H), 2,34 (с, 1H), 2,04 (дт, J = 9,9, 4,9 Гц, 1H), 1,41 (с, 6H).

Пример 719. 5-[3-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-б]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



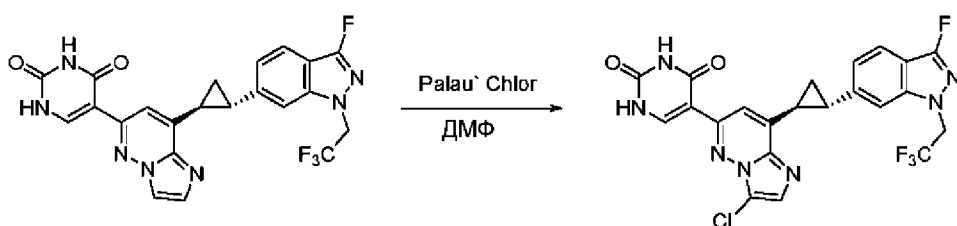
[2582] Palau` Chlor (8 мг, 0,04 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор 5-[8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-б]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дионогидрохлорида (20 мг, 0,04 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл). Через 1 час реакционную смесь непосредственно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[3-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-б]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС m/z: 521,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56 (с, 1H), 11,54 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,67 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 5,36 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,16 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,90 (ддд, J = 9,1, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, J = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 1,99–1,89 (м, 1H).

Пример 720. Получение 5-[3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-б]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона



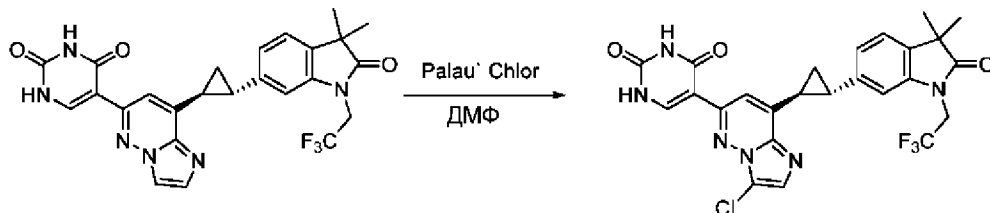
[2583] SelectFluor (24,5 мг, 0,069 ммоль, 1,3 экв.) добавляли в раствор 5-[8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона 2,2,2-трифторуксусной кислоты (32 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл). Через 16 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[3-фтор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС *m/z*: 505,10 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,58–11,52 (м, 2H), 8,67 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,22 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,08–8,01 (м, 1H), 7,60–7,53 (м, 2H), 5,36 (к, *J* = 8,9 Гц, 2H), 3,17 (ддд, *J* = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,86 (ддд, *J* = 8,9, 6,0, 4,3 Гц, 1H), 2,27 (дт, *J* = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 1,98–1,88 (м, 1H).

Пример 721. 5-[3-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



[2584] Palau' Chlor (21 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор 5-[8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона гидрохлорида (52 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл). Через 20 минут реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (15–95% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[3-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)индазол-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС *m/z*: 520,10 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,55 (д, *J* = 5,7 Гц, 2H), 8,05 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,77–7,65 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,20 (дд, *J* = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 5,31 (к, *J* = 9,0 Гц, 2H), 3,04 (ддд, *J* = 9,0, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,84 (ддд, *J* = 8,9, 5,9, 4,4 Гц, 1H), 2,19 (ддд, *J* = 8,9, 6,1, 4,8 Гц, 1H), 1,91 (ддд, *J* = 8,8, 6,3, 4,8 Гц, 1H).

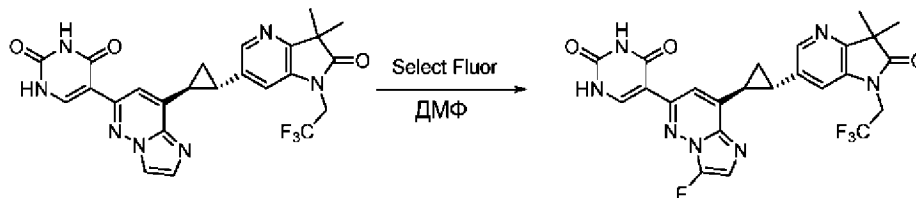
Пример 722. 5-[3-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион



[2585] Palau' Chlor (8 мг, 0,04 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор 5-[8-[(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона гидрохлорида (20 мг, 0,04 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл). Через 20 минут реакционную смесь непосредственно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[3-хлор-8-[(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-диона. ЭР/МС *m/z*: 545,20 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,54

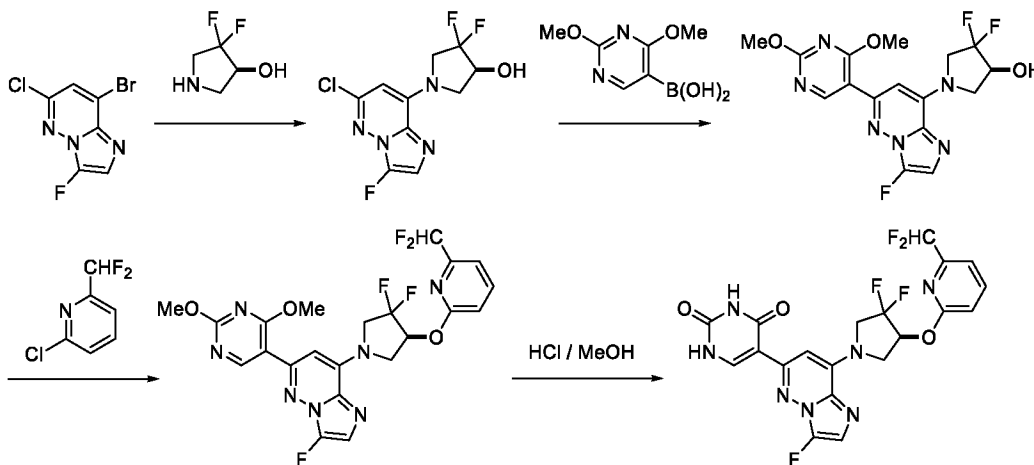
(д, J = 7,2 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,31 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,01 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 4,63 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 2,94–2,67 (м, 2H), 2,16–2,07 (м, 1H), 1,89–1,79 (м, 1H), 1,30 (с, 6H).

Пример 723. Получение 5-[8-[(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил]циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дио



[2586] SelectFluor (33 мг, 0,093 ммоль, 1,3 экв.) добавляли в раствор 5-[8-[(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дио 2,2,2-трифторуксусной кислоты (45 мг, 0,07 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл). Через 16 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–80% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-[8-[(1S,2S)-2-[3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил]циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дио. ЭР/МС m/z: 530,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,55 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 8,21 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,60–7,48 (м, 3H), 4,67 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 2,95 (дд, J = 9,5, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,76 (дт, J = 10,0, 5,4 Гц, 1H), 2,23–2,13 (м, 1H), 1,89–1,74 (м, 1H), 1,31 (с, 6H).

Пример 724. Получение (S)-5-(8-(4-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дио



[2587] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазина (2238 мг, 8,94 ммоль, 1,1 экв.), (S)-4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорида (1000 мг, 8,12 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (3,40 мл, 19,5 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (20 мл) нагревали до 85 °С. Через 20 часов реакционную смесь концентрировали и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС m/z: 293,10 [M+H].

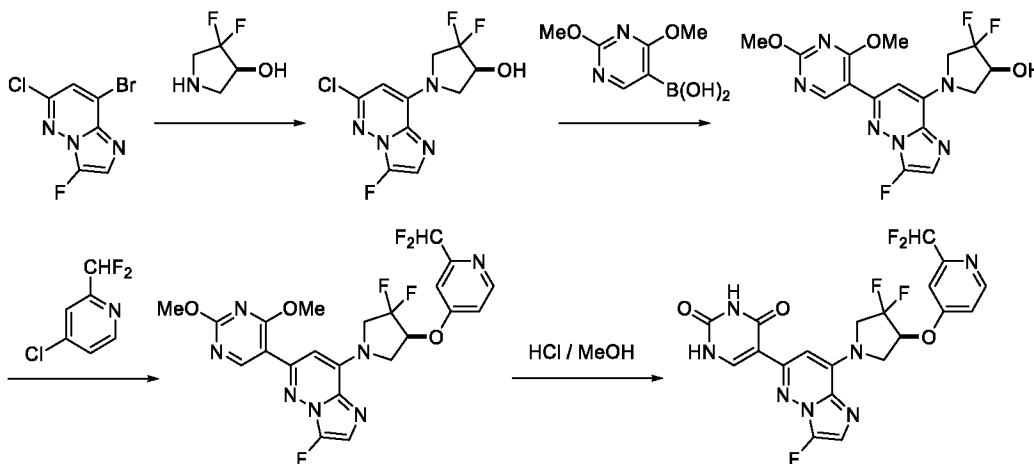
[2588] Стадия 2. Раствор (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (2330 мг, 7,96 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты

(1611 мг, 8,76 моль, 1,1 экв.), карбоната цезия (5188 мг, 15,9 ммоль, 2 экв.) и (dppf)-PdCl₂-CH₂Cl₂ (291 мг, 5 мол. %) в смеси 1:4 вода/1,4-диоксана (40 мл) нагревали до 80°C. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС m/z: 397,20 [M+H].

[2589] Стадия 3. К охлажденному (0°C) раствору (S)-1-(6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли 60% гидрид натрия (5,8 мг, 0,25 ммоль, 2 экв.). Через 10 минут добавляли 2-хлор-6-(диформетил)пиридин (62 мг, 0,38 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь гасили водой при 0°C и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-8-(4-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридина. ЭР/МС m/z: 524,10 [M+H].

[2590] Стадия 4. Раствор (S)-8-(4-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксиимидазо[1,2-b]пиридин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридина (10 мг) в смеси 1:1 н. HCl:MeOH (2 мл) нагревали до 80°C. Через 6 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (S)-5-(8-(4-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 496,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,11 (с, 1H), 7,90 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,66 (т, J = 55,3 Гц, 1H), 6,04–5,89 (м, 1H), 4,69–4,16 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,74, -109,55–119,07 (м), -118,63 (дд, J = 55,3, 13,9 Гц), -123,69–124,60 (м), -157,71 (д, J = 7,0 Гц).

Пример 725. Получение (S)-5-(8-(4-((2-(диформетил)пиридин-4-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона



[2591] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-b]пиридина (2238 мг, 8,94 ммоль, 1,1 экв.), (S)-4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорида (1000 мг, 8,12 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (3,40 мл, 19,5 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (20 мл) нагревали до 85°C. Через 20 часов реакционную смесь концентрировали и

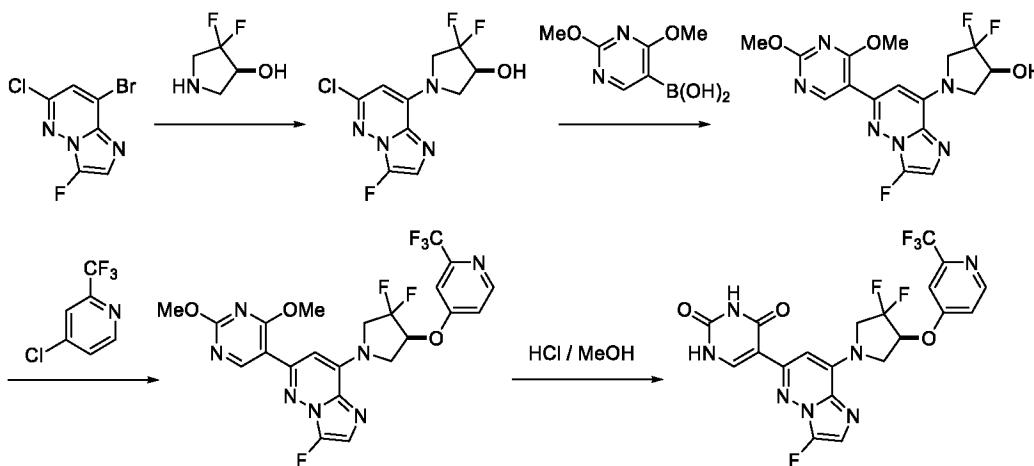
непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС *m/z*: 293,10 [M+H].

[2592] Стадия 2. Раствор (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (2330 мг, 7,96 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (1611 мг, 8,76 ммоль, 1,1 экв.), карбоната цезия (5188 мг, 15,9 ммоль, 2 экв.) и (dppf)-PdCl₂-CH₂Cl₂ (291 мг, 5 мол. %) в смеси 1:4 вода/1,4-диоксана (40 мл) нагревали до 80°C. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Слон разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС *m/z*: 397,20 [M+H].

[2593] Стадия 3. К охлажденному (0 °C) раствору (S)-1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли 60% гидрид натрия (5,8 мг, 0,25 ммоль, 2 экв.). Через 10 минут добавляли 4-хлор-2-(диформетил)пиридин (62 мг, 0,38 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь гасили водой при 0°C и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-8-(4-((2-(диформетил)пиридин-4-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 524,10 [M+H].

[2594] Стадия 4. Раствор (S)-8-(4-((2-(диформетил)пиридин-4-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазина (60 мг) в смеси 1:1 н. HCl:MeOH (2 мл) нагревали до 80°C. Через 20 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (S)-5-(8-(4-((2-(диформетил)пиридин-4-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС *m/z*: 496,00 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,53 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,42 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 7,24 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,71 (т, *J* = 55,0 Гц, 1H), 5,60–5,49 (м, 1H), 4,68–4,27 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -78,09, -108,06–-119,07 (м), -118,79 (дд, *J* = 55,0, 2,9 Гц), -123,23–-124,01 (м), -157,63 (д, *J* = 7,1 Гц).

[2595] Пример 726. Получение (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((2-(триформетил)пиридин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.



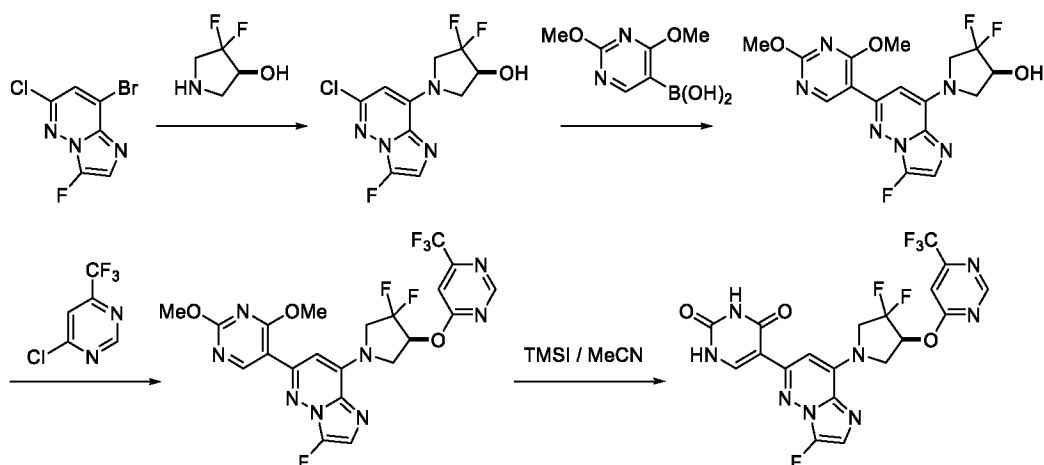
[2596] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазина (2238 мг, 8,94 ммоль, 1,1 экв.), (S)-4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорида (1000 мг, 8,12 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (3,40 мл, 19,5 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (20 мл) нагревали до 85°C. Через 20 часов реакционную смесь концентрировали и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС *m/z*: 293,10 [M+H].

[2597] Стадия 2. Раствор (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (2330 мг, 7,96 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксиимидин-5-ил)бороновой кислоты (1611 мг, 8,76 ммоль, 1,1 экв.), карбоната цезия (5188 мг, 15,9 ммоль, 2 экв.) и (dppf)-PdCl₂-CH₂Cl₂ (291 мг, 5 мол. %) в смеси 1:4 вода/1,4-диоксана (40 мл) нагревали до 80°C. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС *m/z*: 397,20 [M+H].

[2598] Стадия 3. К охлажденному (0°C) раствору (S)-1-(6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (100 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли 60% гидрид натрия (12 мг, 0,51 ммоль, 2 экв.). Через 10 минут добавляли 4-хлор-2-(трифторметил)пиридин (137 мг, 0,76 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь гасили водой при 0°C и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-8-(3,3-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 542,10 [M+H].

[2599] Стадия 4. Раствор (S)-8-(3,3-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксиимидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазина (110 мг) в смеси 1:1 н. HCl:MeOH (2 мл) нагревали до 80°C. Через 14 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС *m/z*: 514,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,60 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,54 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 5,8, 2,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,64–5,52 (м, 1H), 4,68–4,28 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -70,19, -107,91–108,98 (м), -123,16–124,07 (м), -157,65 (д, J = 7,0 Гц).

Пример 727. Получение (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона



[2600] Стадия 1. Раствор 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазина (2238 мг, 8,94 ммоль, 1,1 экв.), (S)-4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорида (1000 мг, 8,12 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (3,40 мл, 19,5 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (20 мл) нагревали до 85°C. Через 20 часов реакционную смесь концентрировали и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС *m/z*: 293,10 [M+H].

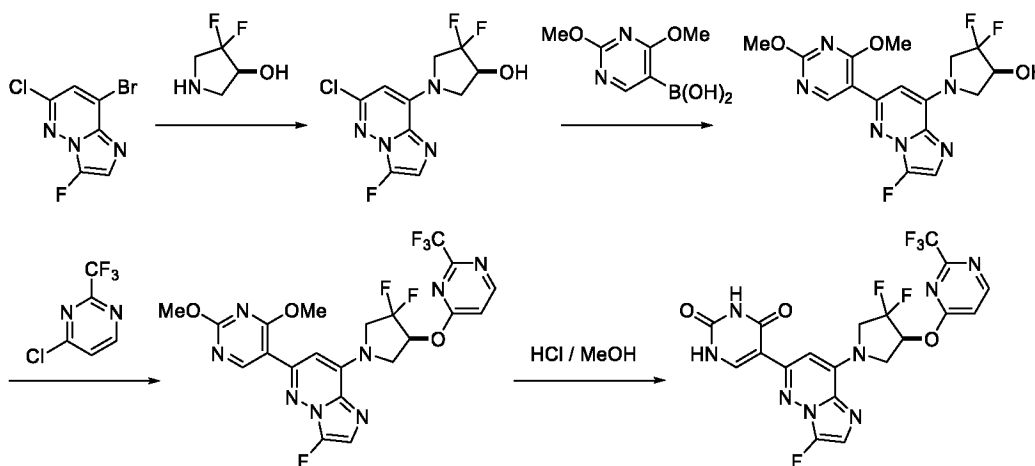
[2601] Стадия 2. Раствор (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (2330 мг, 7,96 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (1611 мг, 8,76 моль, 1,1 экв.), карбоната цезия (5188 мг, 15,9 ммоль, 2 экв.) и (dppf)-PdCl₂-CH₂Cl₂ (291 мг, 5 мол. %) в смеси 1:4 вода/1,4-диоксана (40 мл) нагревали до 80°C. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС *m/z*: 397,20 [M+H].

[2602] Стадия 3. К охлажденному (0°C) раствору (S)-1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли 60% гидрид натрия (5,8 мг, 0,25 ммоль, 2 экв.). Через 10 минут добавляли 4-хлор-6-(трифторметил)пиримидин (69 мг, 0,38 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь гасили водой при 0°C и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-8-(3,3-дифтор-4-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 543,00 [M+H].

[2603] Стадия 4. В раствор (S)-8-(3,3-дифтор-4-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазина (55 мг) в MeCN (1 мл) добавляли йодтриметилсилан (0,14 мл). Через 1 час реакционную смесь гасили водой при 0°C и непосредственно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-3-

фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. ЭР/МС *m/z*: 515,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,99 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,24 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,16–6,05 (м, 1H), 4,71–4,26 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -72,23, -78,22, -108,88–109,95 (м), -122,74–124,16 (м), -157,61 (д, *J* = 7,0 Гц).

5 **Пример 728. Получение (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона**



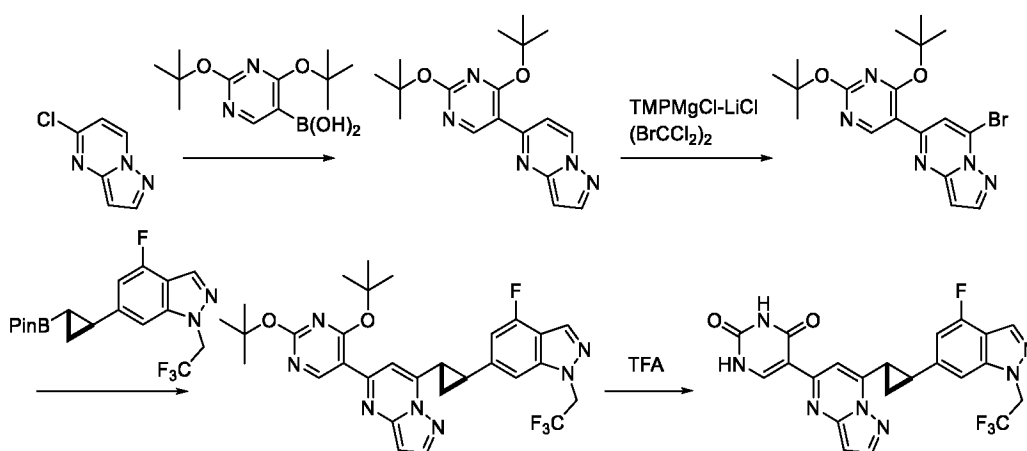
[2604] **Стадия 1.** Раствор 8-бром-6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазина (2238 мг, 8,94 ммоль, 1,1 экв.), (S)-4,4-дифторпирролидин-3-ола гидрохлорида (1000 мг, 8,12 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (3,40 мл, 19,5 ммоль, 2,4 экв.) и MeCN (20 мл) нагревали до 85°C. Через 20 часов реакционную смесь концентрировали и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС *m/z*: 293,10 [M+H].

[2605] **Стадия 2.** Раствор (S)-1-(6-хлор-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (2330 мг, 7,96 ммоль, 1 экв.), (2,4-диметоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (1611 мг, 8,76 моль, 1,1 экв.), карбоната цезия (5188 мг, 15,9 ммоль, 2 экв.) и (dppf)-PdCl₂-CH₂Cl₂ (291 мг, 5 мол. %) в смеси 1:4 вода/1,4-диоксана (40 мл) нагревали до 80°C. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистку проводили с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола. ЭР/МС *m/z*: 397,20 [M+H].

[2606] **Стадия 3.** К охлажденному (0°C) раствору (S)-1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ола (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли 60% гидрид натрия (5,8 мг, 0,25 ммоль, 2 экв.). Через 10 минут добавляли 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидин (69 мг, 0,38 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 час реакционную смесь гасили водой при 0°C и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-8-(3,3-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*b*]пиридазина. ЭР/МС *m/z*: 543,10 [M+H].

[2607] **Стадия 4.** Раствор (S)-8-(3,3-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазина (55 мг) в смеси 1:1 н. HCl:MeOH (2 мл) нагревали до 80°C. Через 6 часов реакционную смесь очищали непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением (S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 515,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,75 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,25 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,12–6,03 (м, 1H), 4,70–4,54 (м, 1H), 4,54–4,30 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -72,90, -78,25, -108,98–110,32 (м), -122,69–124,37 (м), -157,62 (д, J = 7,0 Гц).

Пример 729. Получение 5-(7-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона



[2608] **Стадия 1.** В раствор 5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидина (1000 мг, 6,51 ммоль, 1 экв.) и (2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (1746 мг, 6,51 ммоль, 1 экв.) в смеси 4:1 1,4-диоксан: H₂O (30 мл) добавляли карбонат цезия (5304 мг, 16,3 ммоль, 2,5 экв.) и (dppf)-PdCl₂-CH₂Cl₂ (238 мг, 5 мол. %). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь фильтровали, концентрировали и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,10 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,22 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 1,66 (с, 9H), 1,61 (с, 9H).

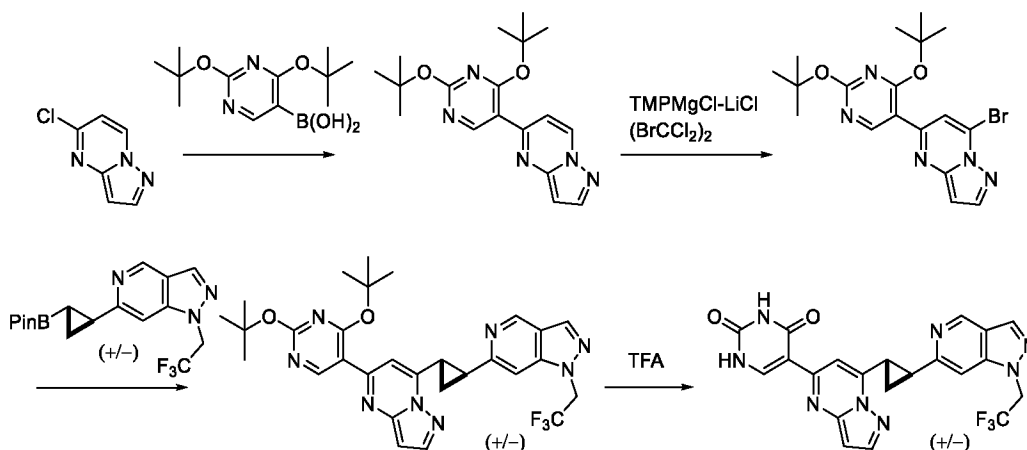
[2609] **Стадия 2.** К охлажденному (-78°C) раствору 5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (200 мг, 0,59 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (1,5 мл) добавляли 1 М раствор ТГФ/толуола TMPPMgCl-LiCl (0,70 мл, 0,70 ммоль, 1,2 экв.). Через 15 минут при -78°C по каплям добавляли раствор 1,2-дибромтетрахлорэтана (286 мг, 0,88 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (1 мл). Реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры в течение двух часов. Через t = 5 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 7-бром-5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (с, 1H), 8,34 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,93 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 1,67 (с, 9H), 1,61 (с, 9H).

[2610] **Стадия 3.** Дегазированный раствор 7-бром-5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (30 мг, 0,071 ммоль, 1 экв.), 4-фтор-6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксaborolan-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазола (55 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.), трехосновного фосфата калия (30 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.) и cataCXium A Pd G3 (10 мг, 20 мол. %) в смеси 3:1 1,4-диоксан:Н₂O (1 мл) нагревали до 90°C. Через 3 часа реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-7-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидина. ЭР/МС m/z: 486,10 [M+H], масса продукта минус трет-бутильные группы.

[2611] Стадия 4. К охлажденному (0°C) раствору 5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)-7-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидина в смеси 1:1 Н₂O/MeCN (2 мл) добавляли 10 капель TFA. Через 30 минут реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/Н₂O с модификатором TFA) с получением 5-(7-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ЭР/МС m/z: 486,10 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,45 (с, 1H), 8,16–8,12 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,94 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,22 (к, J = 8,8 Гц, 2H), 3,22–3,15 (м, 1H), 2,89–2,77 (м, 1H), 2,02–1,87 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -72,92 (т, J = 8,7 Гц), -78,00, -121,19 (д, J = 11,0 Гц).

Пример 730. Получение 5-(7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (рацемическая смесь)



[2612] Стадия 1. В раствор 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (1000 мг, 6,51 ммоль, 1 экв.) и (2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (1746 мг, 6,51 ммоль, 1 экв.) в смеси 4:1 1,4-диоксан:Н₂O (30 мл) добавляли карбонат цезия (5304 мг, 16,3 ммоль, 2,5 экв.) и (dppf)-PdCl₂-CH₂Cl₂ (238 мг, 5 мол. %). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь фильтровали, концентрировали и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,10 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,22 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 1,66 (с, 9H), 1,61 (с, 9H).

[2613] Стадия 2. К охлажденному (-78°C) раствору 5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (200 мг, 0,59 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (1,5 мл) добавляли 1 М раствор ТГФ/толуола TMPPMgCl-LiCl (0,70 мл, 0,70 ммоль, 1,2 экв.). Через 15 минут при -78°C по каплям добавляли раствор 1,2-дибромтетрахлорэтана (286 мг, 0,88 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (1 мл). Реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры в течение двух часов. Через t = 5 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и очищали непосредственно с помощью

хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 7-бром-5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,83 (с, 1H), 8,34 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,93 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,67 (с, 9H), 1,61 (с, 9H).

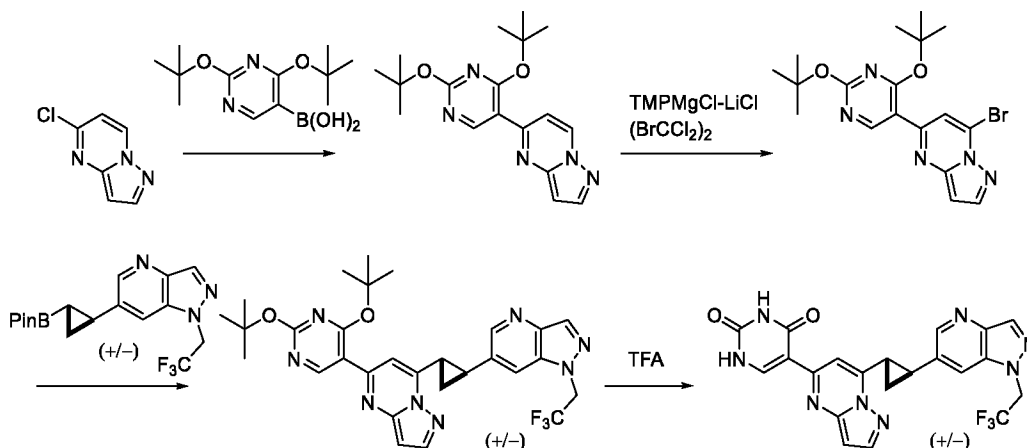
[2614] Стадия 3. Дегазированный раствор 7-бром-5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-

ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (30 мг, 0,071 ммоль, 1 экв.), рацемического 6-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (52 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.), трехосновного фосфата калия (30 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.) и cataCXium A Pd G3 (10 мг, 20 мол.%) в смеси 3:1 1,4-диоксан:Н₂O (1 мл) нагревали до 100°C. Через 3 часа реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 6-((1*S*,2*S*)-2-(5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (рацемической смеси). ЭР/МС *m/z*: 469,10 [M+H], масса продукта минус трет-бутильные группы.

[2615] Стадия 4. К охлажденному (0°C) раствору 6-((1*S*,2*S*)-2-(5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина

(рацемической смеси) в 1:1 Н₂O/MeCN (2 мл) добавляли 10 капель TFA. Через 30 минут реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/Н₂O с модификатором TFA) с получением 5-(7-((1*S*,2*S*)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (рацемической смеси). ЭР/МС *m/z*: 469,00 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,36 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,16 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,67 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,43 (к, *J* = 8,6 Гц, 2H), 3,10–3,02 (м, 1H), 2,25–2,11 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -72,78 (т, *J* = 8,6 Гц), -77,85.

Пример 731. Получение 5-(7-((1*S*,2*S*)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (рацемическая смесь)



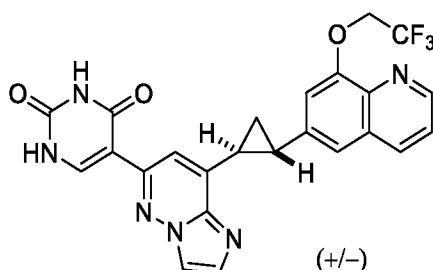
[2616] Стадия 1. В раствор 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (1000 мг, 6,51 ммоль, 1 экв.) и (2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (1746 мг, 6,51 ммоль, 1 экв.) в смеси 4:1 1,4-диоксан:Н₂O (30 мл) добавляли карбонат цезия (5304 мг, 16,3 ммоль, 2,5 экв.) и (dppf)-PdCl₂-CH₂Cl₂ (238 мг, 5 мол. %). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 часа реакционную смесь фильтровали, концентрировали и непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO₂ (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,10 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,72 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 1,66 (с, 9H), 1,61 (с, 9H).

[2617] **Стадия 2.** К охлажденному (-78°C) раствору 5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (200 мг, 0,59 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (1,5 мл) добавляли 1 М раствор ТГФ/толуола $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (0,70 мл, 0,70 ммоль, 1,2 экв.). Через 15 минут при -78°C по каплям добавляли раствор 1,2-дибромтетрахлорэтана (286 мг, 0,88 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (1 мл). Реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры в течение двух часов. Через $t = 5$ часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и очищали непосредственно с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc /гексаны) с получением 7-бром-5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83 (с, 1H), 8,34 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,93 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 1,67 (с, 9H), 1,61 (с, 9H).

[2618] **Стадия 3.** Дегазированный раствор 7-бром-5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.), рацемического 6-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (87 мг, 0,24 ммоль, 2 экв.), трехосновного фосфата калия (51 мг, 0,24 ммоль, 2 экв.) и cataCXium A Pd G3 (9 мг, 10 мол.%) в смеси 3:1 1,4-диоксан: H_2O (2 мл) нагревали до 100°C. Через 8 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на SiO_2 (0–100% EtOAc /гексаны) с получением 6-((1S,2S)-2-(5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (рацемической смеси). ЭР/МС m/z : 469,10 $[\text{M}+\text{H}]$, масса продукта минус трет-бутильные группы.

[2619] **Стадия 4.** К охлажденному (0°C) раствору 6-((1S,2S)-2-(5-(2,4-ди-трет-бутоксипиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (рацемической смеси) в 1:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (2 мл) добавляли 10 капель TFA. Через 30 минут реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с модификатором TFA) с получением 5-(7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (рацемической смеси). ЭР/МС m/z : 469,10 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,72–8,67 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,19–8,17 (м, 1H), 8,15 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,65 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,30 (к, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3,25–3,16 (м, 1H), 2,96–2,85 (м, 1H), 2,11–2,02 (м, 1H), 2,00–1,94 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -73,03 (т, $J = 8,7$ Гц), -77,99.

Пример 732. 5-(8-((1S,2S)-2-(8-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

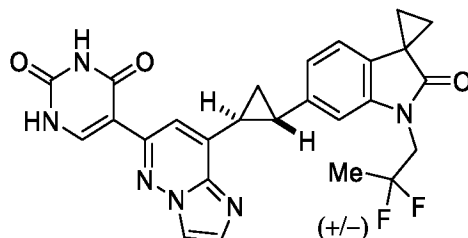


[2620] 5-(8-((1S,2S)-2-(8-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-8-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин. ЭР/МС m/z : 495,20 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,96 (дд, $J = 4,9, 1,4$

Гц, 1H), 8,80–8,74 (м, 1H), 8,27 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,92–7,84 (м, 3H), 7,74 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 5,00 (к, J = 8,4 Гц, 2H), 3,02–2,93 (м, 2H), 2,08 (т, J = 7,5 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -75,48 (т, J = 8,5 Гц), -77,85.

Пример 733. 5-(8-((1S,2S)-2-(1'-(2,2-дифторпропил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-

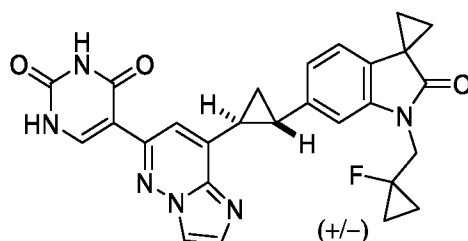
ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2621] 5-(8-((1S,2S)-2-(1'-(2,2-дифторпропил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-

ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 1'-(2,2-дифторпропил)-6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 505,20 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,35 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,03–6,91 (м, 2H), 4,30–4,14 (м, 2H), 2,84–2,69 (м, 2H), 1,98–1,86 (м, 2H), 1,72–1,60 (м, 7H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,82, -94,82–95,15 (м).

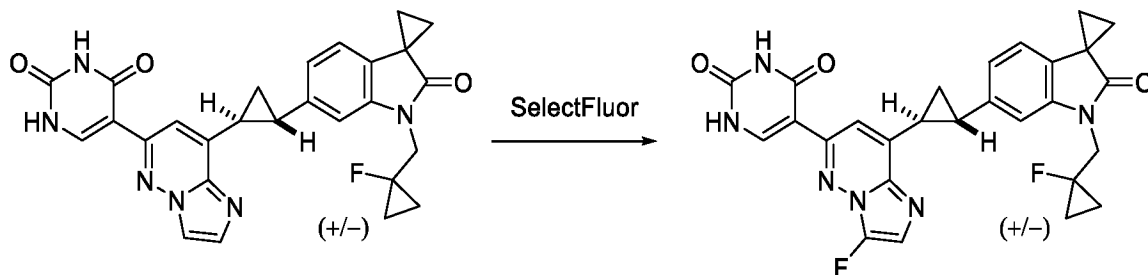
Пример 734. 5-(8-((1S,2S)-2-(1'-((1-фторциклопропил)метил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2622] 5-(8-((1S,2S)-2-(1'-((1-фторциклопропил)метил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-

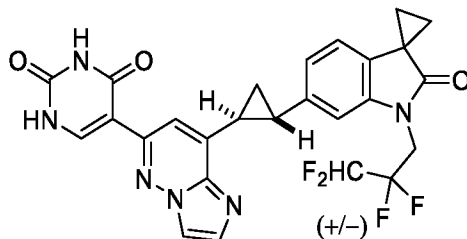
ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-((1-фторциклопропил)метил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 499,20 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,35 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,01–6,91 (м, 2H), 4,21 (д, J = 21,0 Гц, 2H), 2,84–2,67 (м, 2H), 1,98–1,86 (м, 2H), 1,70–1,59 (м, 4H), 1,13–0,99 (м, 2H), 0,96–0,85 (м, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,81, -184,03–184,30 (м).

Пример 735. 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1'-((1-фторциклопропил)метил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



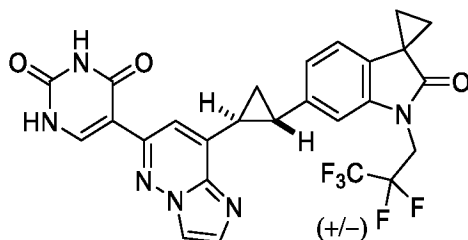
- 5 [2623] В раствор рацемического 5-(8-((1S,2S)-2-(1'-((1-фторциклопропил)метил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (13 мг, 0,026 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (0,6 мл) добавляли Selectfluor (19 мг, 0,052 ммоль, 2 экв.). Через 18 часов реакционную смесь непосредственно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (10–90% MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением 5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1'-((1-фторциклопропил)метил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (рацемической смеси). ЭР/МС m/z: 517,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,19 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,42 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00–6,87 (м, 2H), 4,33–4,13 (м, 2H), 2,85–2,74 (м, 2H), 1,97–1,88 (м, 1H), 1,83–1,73 (м, 1H), 1,70–1,56 (м, 4H), 1,11–0,99 (м, 2H), 0,95–0,85 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,82, -157,36 (д, J = 6,8 Гц), -184,17–184,52 (м).

- 15 **Пример 736. 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,3,3-тетрафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)**



- [2624] 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,3,3-тетрафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,3,3-тетрафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 541,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,34 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,01 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,04–6,94 (м, 2H), 6,24 (тт, J = 52,6, 4,4 Гц, 1H), 4,57–4,37 (м, 2H), 2,84–2,69 (м, 2H), 1,97–1,87 (м, 2H), 1,75–1,61 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,80, -121,57–121,82 (м), -139,57 (д, J = 52,5 Гц).

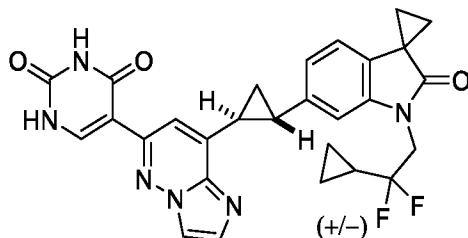
Пример 737. 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2625] 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 559,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,33 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,00 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,09–7,06 (м, 1H), 7,05–6,95 (м, 2H), 4,69–4,57 (м, 2H), 2,88–2,67 (м, 2H), 1,96–1,89 (м, 2H), 1,73–1,64 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,80, -86,44, -120,52–120,71 (м).

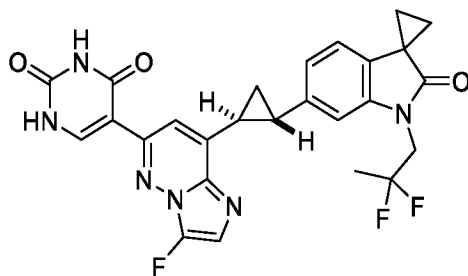
Пример 738. 5-(8-((1S,2S)-2-(1'-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)-2'-оксо-спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемическая смесь)



[2626] 5-(8-((1S,2S)-2-(1'-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)-2'-оксо-спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-

6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 1'-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)-6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемическую смесь). ЭР/МС m/z: 531,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,36–8,31 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,09–7,05 (м, 1H), 7,01–6,93 (м, 2H), 4,39–4,25 (м, 2H), 2,82–2,71 (м, 2H), 1,94–1,87 (м, 2H), 1,73–1,55 (м, 5H), 0,90–0,86 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,80, -106,91–107,21 (м).

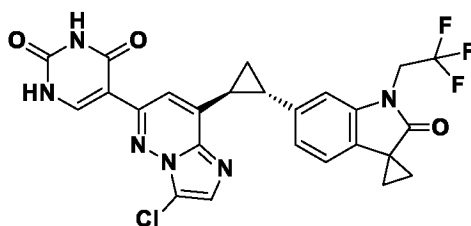
Пример 739. 5-(8-((1S,2S)-2-(1'-(2,2-дифторпропил)-2'-оксо-спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2627] 5-(8-((1S,2S)-2-(1'-(2,2-дифторпропил)-2'-оксо-спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-

5 ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 1'-(2,2-дифторпропил)-6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он. ЭР/МС m/z: 523,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,21 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,52 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,01–6,85 (м, 2H), 4,32–4,14 (м, 2H), 2,83–2,72 (м, 2H), 1,97–1,89 (м, 1H), 1,86–1,78 (м, 1H), 1,72–1,59 (м, 7H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -78,16, -94,84–95,17 (м), -156,91 (д, J = 6,7 Гц).

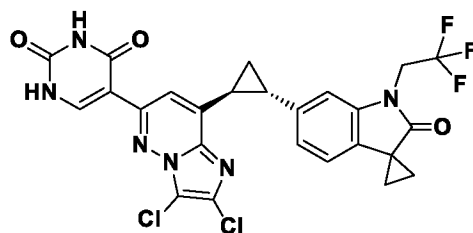
Пример 740. 5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



15 **[2628]** В раствор 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (одиночный энантиомер, 49 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (1 мл) при к. т. добавляли Palau' Chlor (20 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., а затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-

20 б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде одного энантиомера. ЭР/МС m/z: 543,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,23 (с, 2H), 8,11 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,09–6,82 (м, 3H), 4,51 (к, J = 9,3 Гц, 2H), 2,78 (с, 2H), 2,05–2,01 (м, 1H), 1,83 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 1,65 (дт, J = 5,1, 3,5 Гц, 4H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -71,19 (т, J = 9,2 Гц), -77,32.

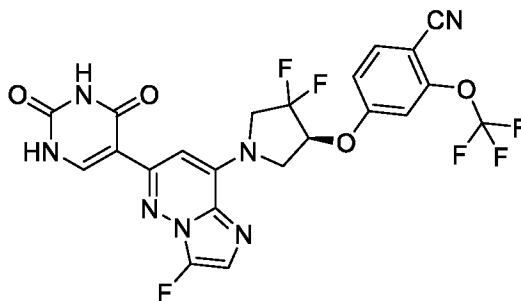
Пример 741. 5-(2,3-дихлор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2629] В раствор 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (одинокный энантиомер, 49 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (1 мл) при к. т. добавляли Palau' Chlor (20 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., а затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-(2,3-дихлор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде одного энантиомера.

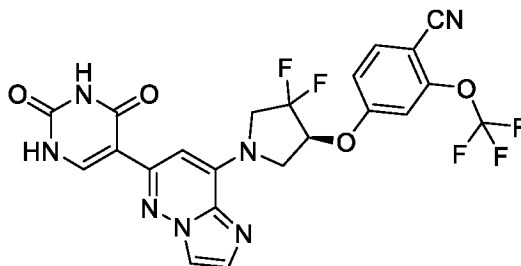
ЭР/МС m/z: 577,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,57 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,03–6,91 (м, 2H), 4,69 (тд, J = 9,3, 3,4 Гц, 2H), 2,75 (ддт, J = 36,8, 10,0, 4,8 Гц, 2H), 2,13–1,97 (м, 1H), 1,83 (дт, J = 8,4, 5,3 Гц, 1H), 1,68–1,47 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -69,25 (т, J = 9,4 Гц), -74,01.

Пример 742. (S)-4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметокси)бензонитрил



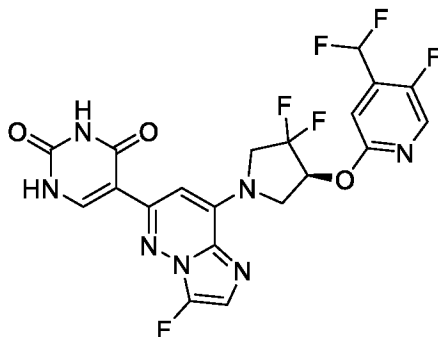
[2630] (S)-4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметокси)бензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на (S)-4-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметокси)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 554,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54–11,12 (м, 2H), 8,07 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 2,5, 1,4 Гц, 1H), 7,45–7,38 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,83–5,56 (м, 1H), 4,49 (д, J = 64,0 Гц, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -57,67, -75,32, -106,91 (д, J = 241,3 Гц), -120,56 (д, J = 239,7 Гц), -155,33 (д, J = 7,1 Гц).

Пример 743. (S)-4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметокси)бензонитрил



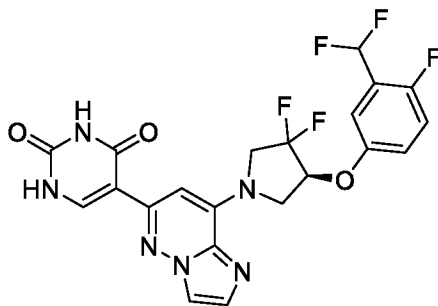
[2631] (S)-4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметокси)бензонитрил получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на (S)-4-((1-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметокси)бензонитрил. ЭР/МС m/z: 536,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,52–11,31 (м, 2H), 8,09 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 2,5, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,73 (дт, J = 8,0, 4,1 Гц, 1H), 4,50–4,18 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -57,67, -75,37, -106,84 (д, J = 239,4 Гц), -120,31 (д, J = 238,7 Гц).

Пример 744. (S)-5-(8-(4-((4-(дифторметил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2632] (S)-5-(8-(4-((4-(дифторметил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на (S)-8-(4-((4-(дифторметил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 514,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55–11,22 (м, 2H), 8,45 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,39–7,08 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,91 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 43,7 Гц, 3H), 4,19 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,95, -107,75–108,38 (м), -117,95 (дд, J = 53,4, 11,7, 6,2 Гц), -119,93 (д, J = 238,6 Гц), -143,15 (к, J = 5,7, 5,2 Гц), -155,37 (д, J = 7,4 Гц).

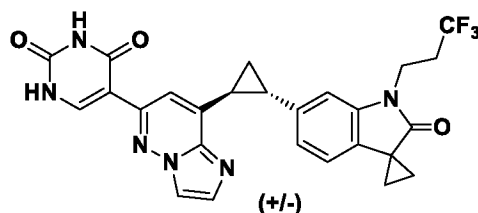
Пример 745. (S)-5-(8-(4-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2633] (S)-5-(8-(4-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-

5 b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на (S)-8-(4-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин. ЭР/МС m/z: 495,20 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,23 (с, 2H), 8,06 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,26–7,21 (м, 2H), 7,15–6,79 (м, 2H), 5,23 (тт, J = 7,7, 3,1 Гц, 1H), 4,55–4,32 (м, 3H), 4,32–4,12 (м, 1H). 19F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -77,23, -106,24–109,63 (м), -115,75 (дт, J = 54,4, 4,0 Гц), -122,73 (д, J = 241,3 Гц), -129,16 (дт, J = 11,3, 3,9 Гц).

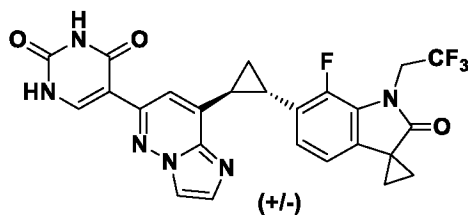
Пример 746. 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(3,3,3-трифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (рацемат)



[2634] 5-(8-((1S,2S)-2-(2'-Оксо-1'-(3,3,3-трифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-

15 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-
20 b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1'-(3,3,3-трифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат). ЭР/МС m/z: 523,20 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,53 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,24–8,15 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,98–6,87 (м, 3H), 4,05 (тт, J = 7,0, 2,8 Гц, 2H), 2,82 (дт, J = 9,1, 5,2 Гц, 1H), 2,64 (кт, J = 11,0, 6,7 Гц, 3H), 1,97–1,90 (м, 1H), 1,85 (дт, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 1,58 (дд, J = 5,1, 3,6 Гц, 4H). 19F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -66,52 (т, J = 11,1 Гц), -77,19.

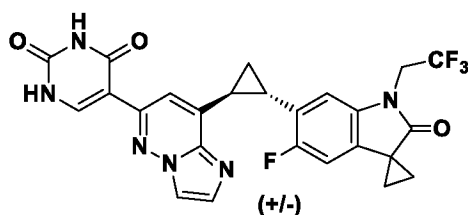
Пример 747. 5-(8-((1S,2S)-2-(7'-фтор-2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2635] 5-(8-((1S,2S)-2-(7'-фтор-2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-

5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-7'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат). ЭР/МС m/z: 527,10 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,47 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,22 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,93 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,64 (к, J = 8,9 Гц, 2H), 2,89–2,67 (м, 2H), 1,95–1,89 (м, 1H), 1,88–1,82 (м, 1H), 1,75–1,65 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -72,12 (к, J = 9,1 Гц), -77,22, -143,08 (кд, J = 10,1, 6,4 Гц).

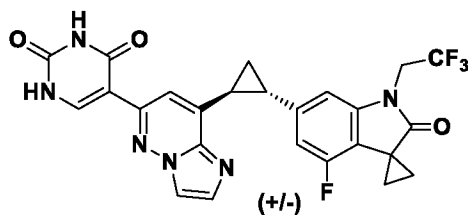
Пример 748. 5-(8-((1S,2S)-2-(5'-фтор-2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2636] 5-(8-((1S,2S)-2-(5'-фтор-2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-

15 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-5'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат). ЭР/МС m/z: 527,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,32 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,92 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 4,55 (кд, J = 9,2, 3,1 Гц, 2H), 2,85 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,75–1,53 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -71,21 (т, J = 9,2 Гц), -77,04, -127,92 (дд, J = 9,7, 5,8 Гц).

Пример 749. 5-(8-((1S,2S)-2-(4'-фтор-2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[2637] 5-(8-((1S,2S)-2-(4'-фтор-2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-

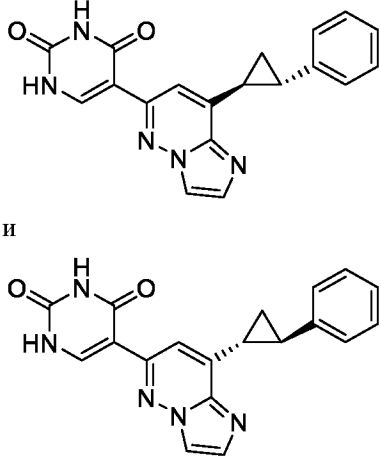
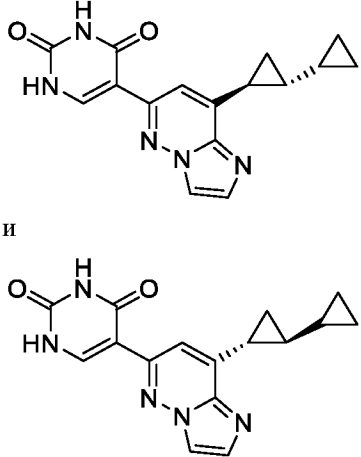
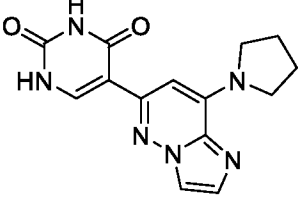
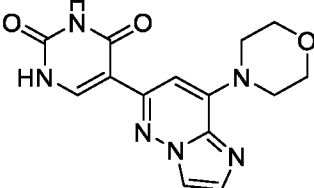
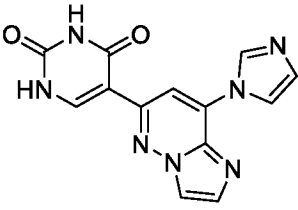
5 ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион получали в виде рацемической смеси способом, описанным для примера 1, но заменяя 8-циклопропил-6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин на 6'-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4'-фтор-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (рацемат). ЭР/МС m/z: 527,20 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,37 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,20 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,75 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 4,52 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,69–2,59 (м, 1H), 1,93–1,82 (м, 4H), 1,64 (к, J = 4,0 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -71,19 (т, J = 9,2 Гц), -77,24 (д, J = 3,8 Гц), -128,71 (д, J = 11,3 Гц).

[2638] Соединения-ингибиторы CD73, полученные, как описано в настоящем документе, обобщены в таблице 2.

Таблица 2. Примеры

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
1		5-(8-циклопропил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион
2		5-(8-циклопропил-2-фенилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион

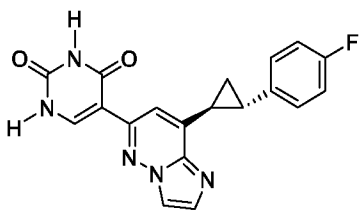
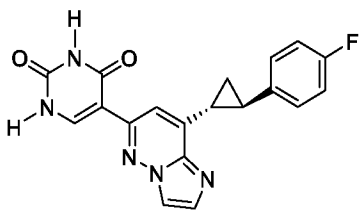
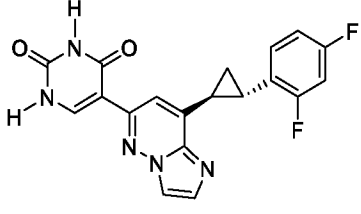
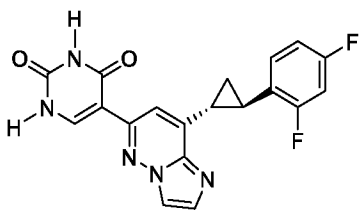
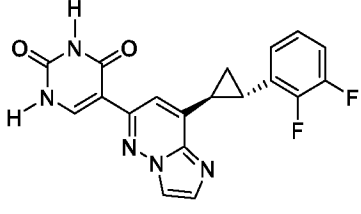
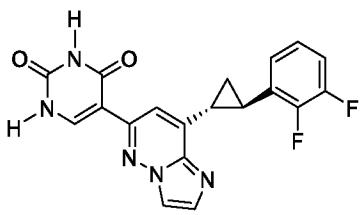
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
3		Этил-8-циклопропил-6-(2,4-диоксо-1H-пириимдин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-2-карбоксилат
4	 и 	5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(метоксиметил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пириимдин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион и 5-(8-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(метоксиметил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пириимдин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
5	 и 	(<i>S</i>)-5-(8-(спиро[2.3]гексан-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пириимдин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион и (<i>R</i>)-5-(8-(спиро[2.3]гексан-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пириимдин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
6	 и 	5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(трет-бутил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пириимдин-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион и 5-(8-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(трет-бутил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пириимдин-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион

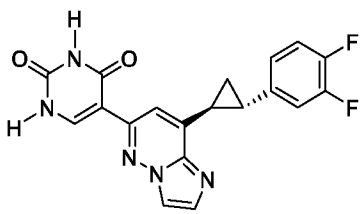
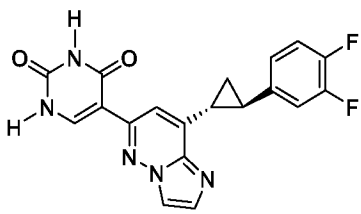
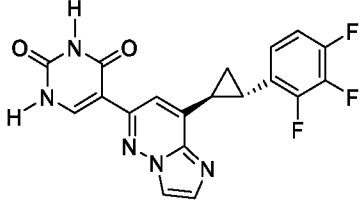
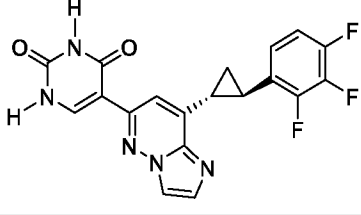
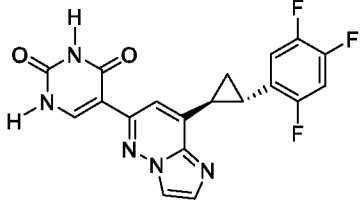
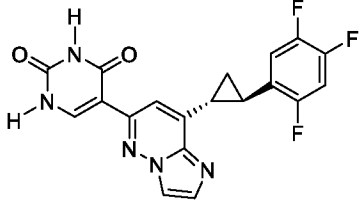
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
7		5-(8-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион
8		5-(8-((1R,2S)-[1,1'-би(циклопропан)]-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1S,2R)-[1,1'-би(Циклопропан)]-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
9		5-(8-пирролидин-1-илимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион
10		5-(8-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион
11		5-(8-имидазол-1-илимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион

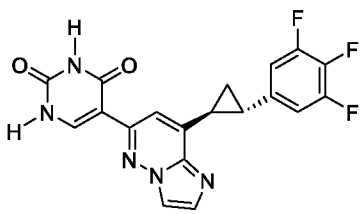
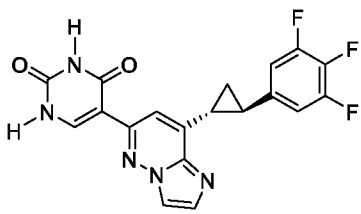
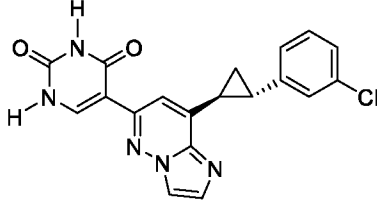
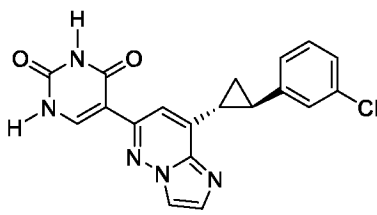
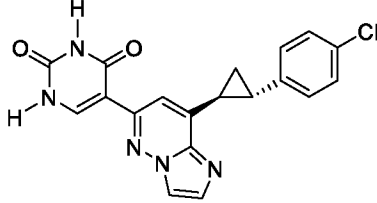
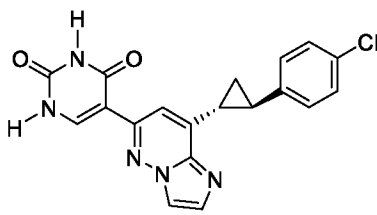
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
12		5-(8-(бензиламино)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
13		5-(8-(бензил-(метил)амино)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
14		5-(8-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
15		5-(8-изопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
16		5-(8-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
17		5-(8-бензилимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион
18		5-[8-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион

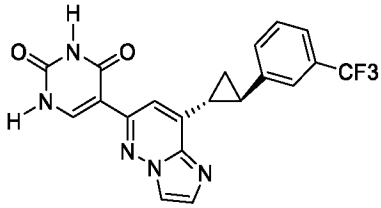
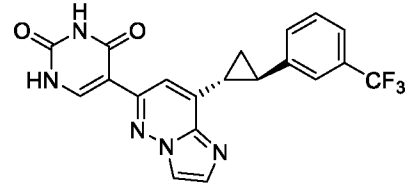
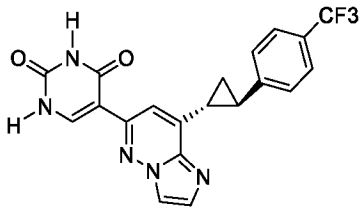
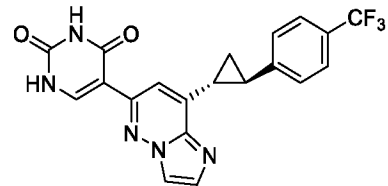
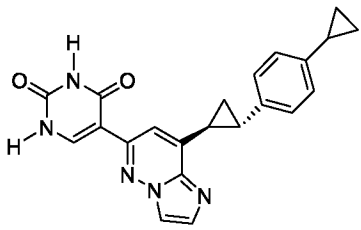
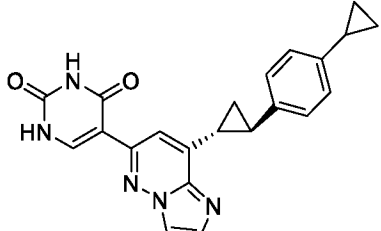
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
19		5-[2,8-бис[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
20		5-[8-(бензолсульфонилметил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
21		5-[2,8-бис(бензолсульфонилметил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
22		5-(8-циклопропилимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
23		5-(имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
24		5-(8-циклопропоксиимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
25		5-(8-изопропоксиимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

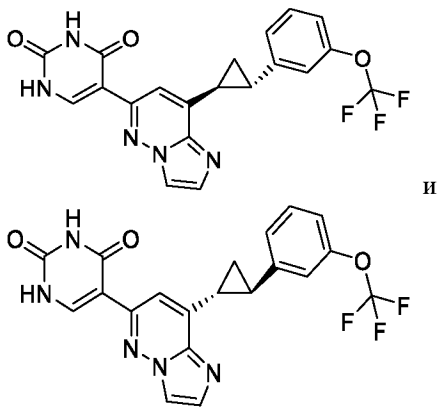
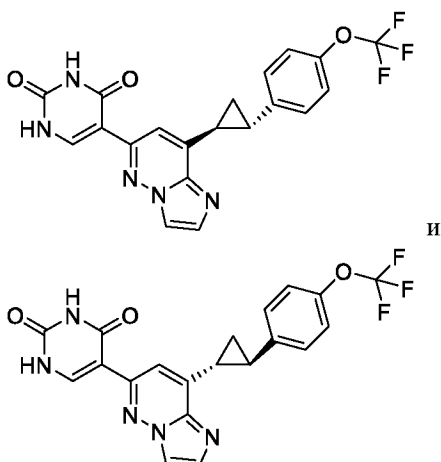
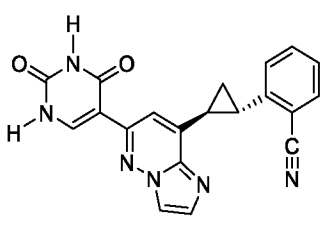
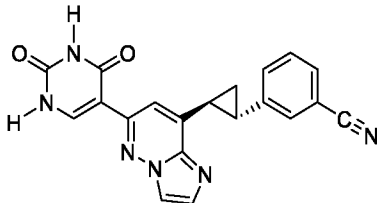
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
26		5-(8-(бензилокси)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
27		5-(7-циклопропилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
27		5-(7-циклопропилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
28	 и 	5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(2-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
29	 и 	5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(3-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

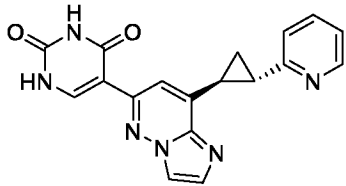
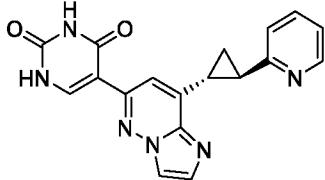
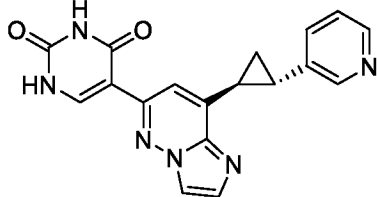
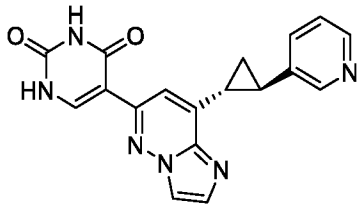
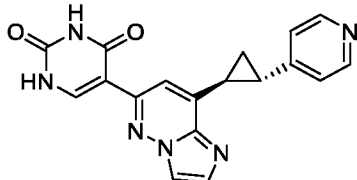
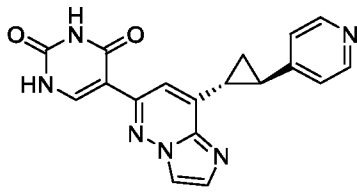
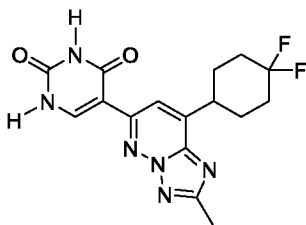
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
30	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
31	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
32	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(2,3-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(2,3-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

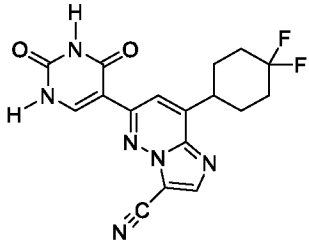
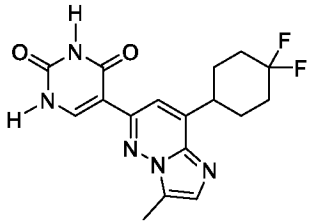
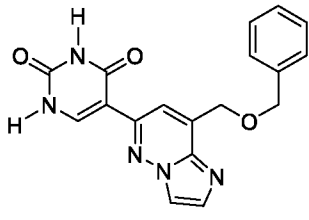
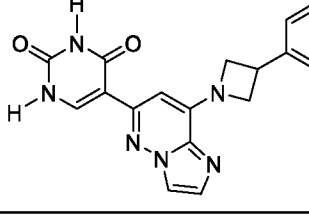
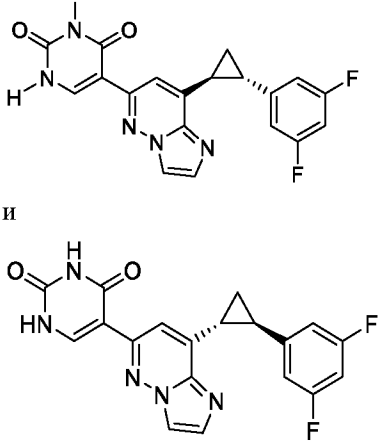
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
33	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(3,4- дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(3,4- дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
34	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(2,3,4- трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(2,3,4- трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
35	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(2,4,5- трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(2,4,5- трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

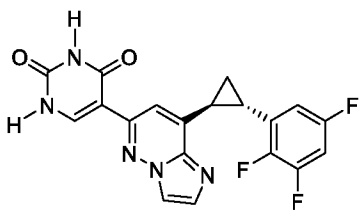
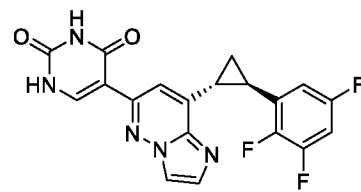
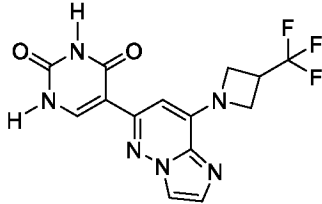
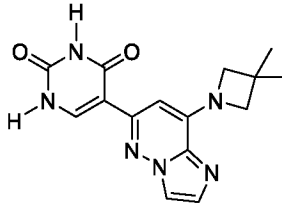
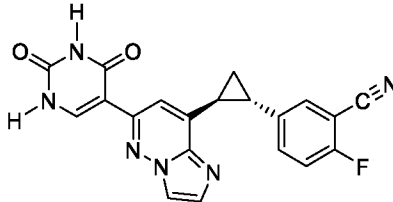
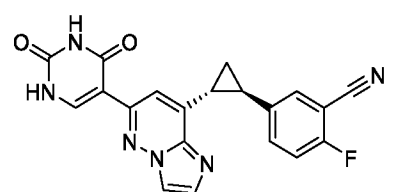
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
36	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(3,4,5- трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(3,4,5- трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
38	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(3- хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(3- хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
39	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(4- хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(4- хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

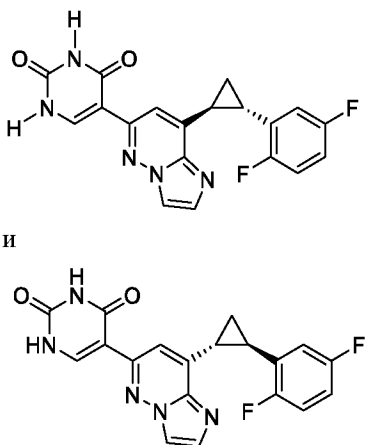
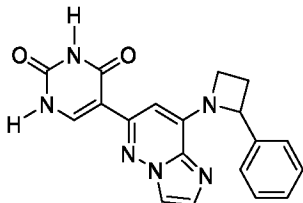
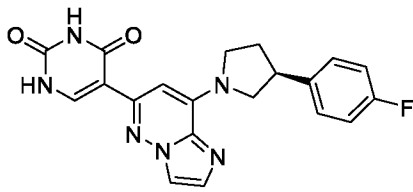
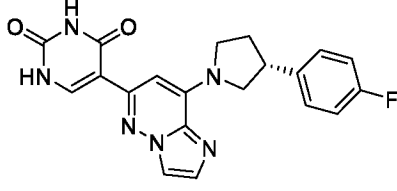
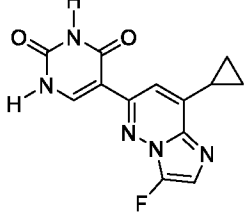
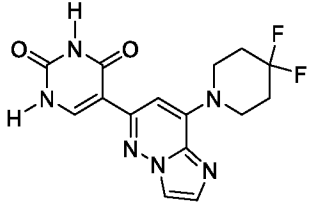
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
41	 и 	5-[8-[(1S,2S)-2-[3-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(1R,2R)-2-[3-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
42	 и 	5-[8-[(1S,2S)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(1R,2R)-2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
45	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(4-циклопропилфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
47		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
48		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
49		2-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил
50		3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил

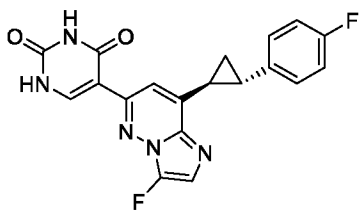
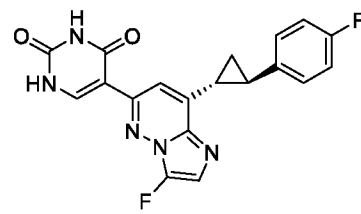
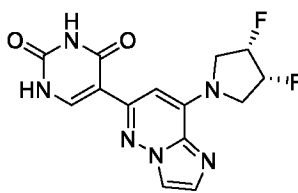
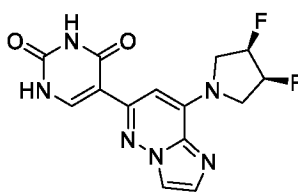
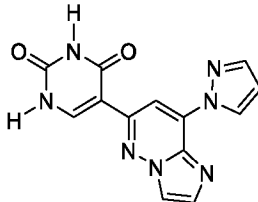
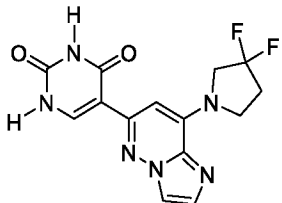
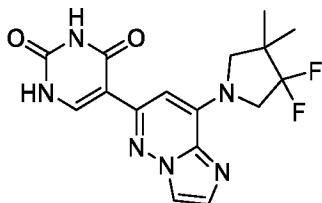
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
52	 и 	5-[8-[(1S,2S)-2-(2- пиридил)циклопропил]имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин- 6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(1R,2R)-2-(2- пиридил)циклопропил]имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин- 6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
53	 и 	5-[8-[(1S,2S)-2-(3- пиридил)циклопропил]имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин- 6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(1R,2R)-2-(3- пиридил)циклопропил]имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин- 6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
54	 и 	5-[8-[(1S,2S)-2-(4- пиридил)циклопропил]имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин- 6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(1R,2R)-2-(4- пиридил)циклопропил]имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин- 6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
55		5-(8-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил- [1,2,4]триазоло[1,5- <i>b</i>]пиридазин-6- ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
56		8-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-3-карбонитрил
57		5-(8-(4,4-дифторциклогексил)-3-метилимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
58		5-(8-((бензилокси)метил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
59		5-(8-(3-фенилацетидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
60		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион и 5-(8-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(3,5-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион

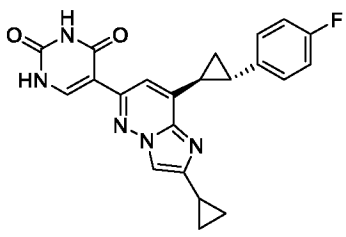
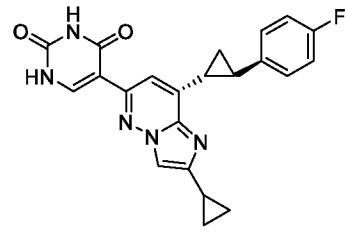
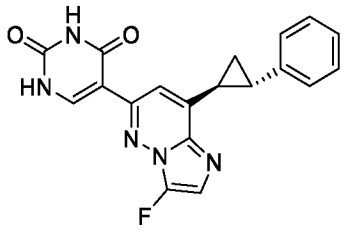
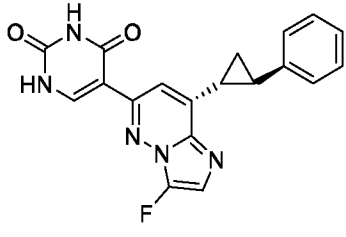
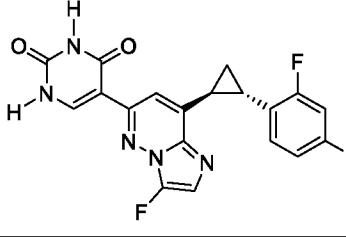
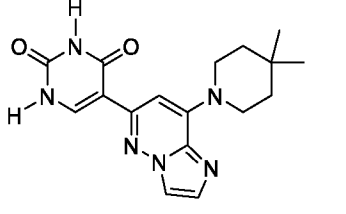
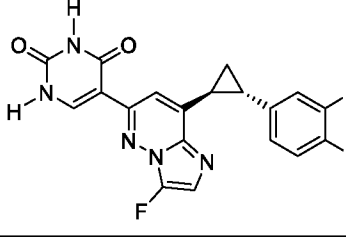
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
61	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(2,3,5- трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(2,3,5- трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
62		5-(8-(3-(трифторметил)азетидин-1- ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин- 2,4(1H,3H)-дион
63		5-(8-(3,3-диметилазетидин-1-ил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
64	 и 	5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2- фторбензонитрил и 5-((1R,2R)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2- фторбензонитрил

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
65		5-(8-((1S,2S)-2-(2,5-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(2,5-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
66		5-(8-(2-фенилацетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
67		(S)-5-(8-(3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
68		(R)-5-(8-(3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
69		5-(8-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион
70		5-[8-(4,4-дифтор-1-пиперидил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
71		5-[8-[4-(циклопропилметиламино)фенил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
72		5-[8-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
73	 и 	5-[8-[(3S,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
74	 и 	5-[8-[(1S,2S)-2-(1-нафтил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(1R,2R)-2-(1-нафтил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
75		5-(2,8-дициклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион

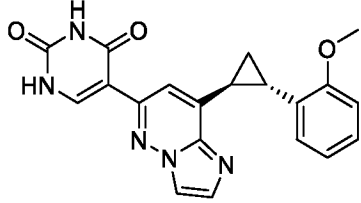
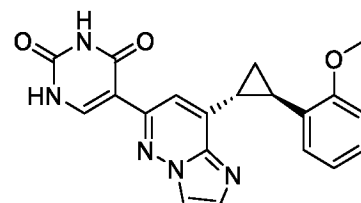
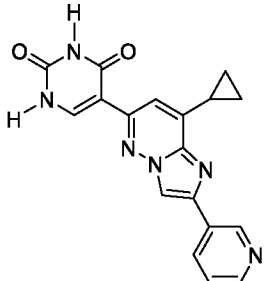
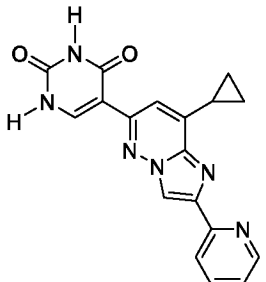
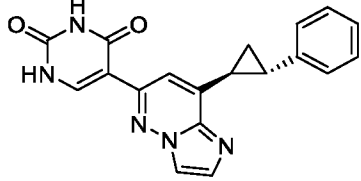
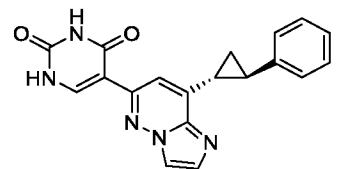
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
76	 и 	5-[3-фтор-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[3-фтор-8-[(1R,2R)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
77	 и 	5-[8-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[8-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
78		5-(8-пиразол-1-илимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиримидин-2,4-дион
79		5-[8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
80		5-[8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион

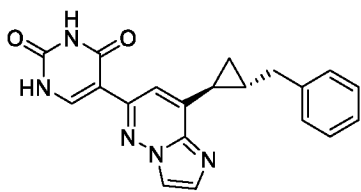
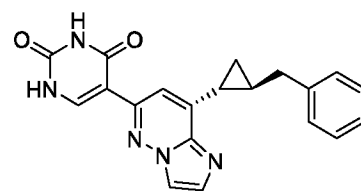
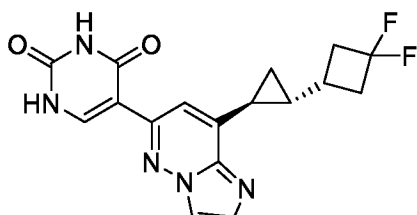
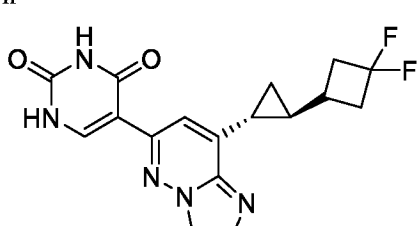
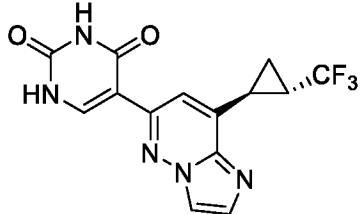
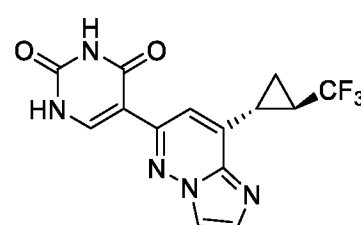
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
81		5-[8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил]-1H-пириимидин-2,4-дион
82		5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пириимидин-2,4(1H,3H)-дион
83		5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пириимидин-2,4(1H,3H)-дион
84		5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-б]пиридазин-6-ил)пириимидин-2,4(1H,3H)-дион
85		3-[(1S,2S)-2-[6-(2,4-диоксо-1H-пириимидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил]циклопропил]-5-фторбензонитрил и 3-[(1R,2R)-2-[6-(2,4-диоксо-1H-пириимидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил]циклопропил]-5-фторбензонитрил

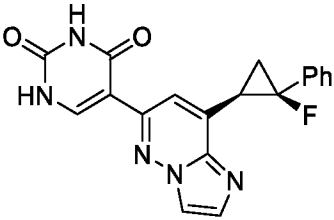
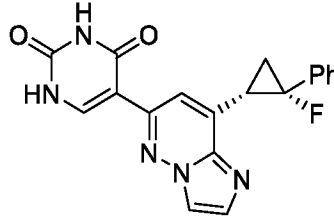
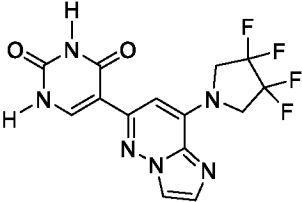
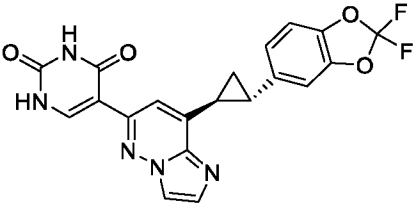
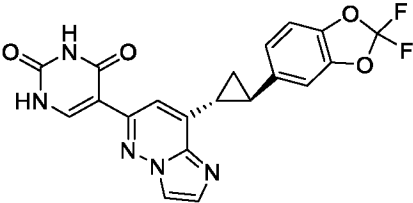
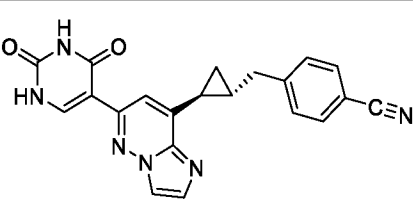
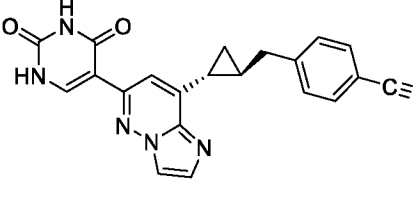
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
86	 и 	5-[2-циклопропил-8-[(1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[2-циклопропил-8-[(1R,2R)-2-(4-фторфенил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
87	 и 	5-[3-фтор-8-[(1S,2S)-2-фенилциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион и 5-[3-фтор-8-[(1R,2R)-2-фенилциклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
88		5-[8-[(1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
89		5-[8-(4,4-диметил-1-пиперидил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион
90		5-[8-[(1S,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1H-пиримидин-2,4-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
91		5-(7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
92		5-(7-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
93		5-(8-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
94		5-(8-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
95		5-(8-((1S,2S)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
96		5-(8-циклопропил-2-(2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

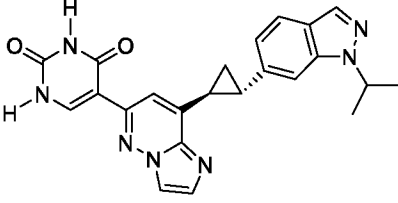
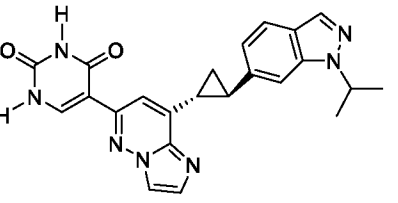
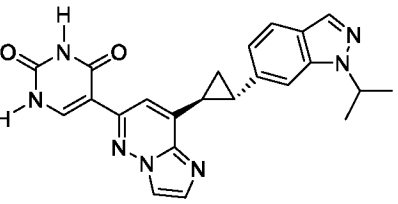
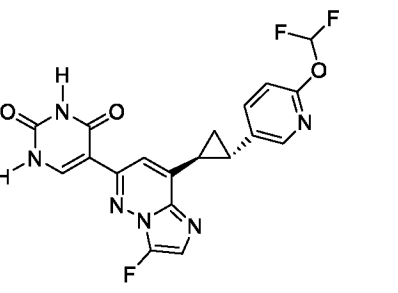
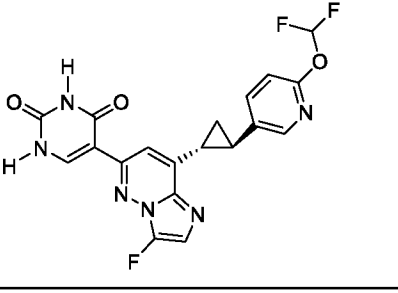
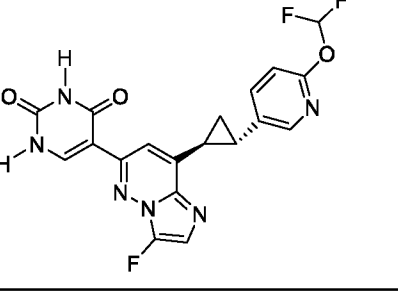
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
97		5-(8-циклопропил-2-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
98		5-(8-((1S,2S)-2-(4-хлор-3- фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(4-хлор-3- фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
99		5-(8-((1S,2S)-2-(3-хлор-4- фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(3-хлор-4- фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
100		5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-4- (трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(3-фтор-4- (трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

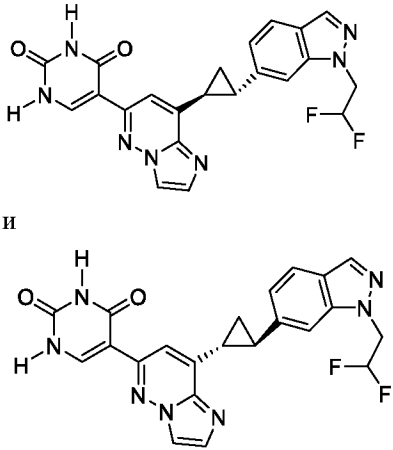
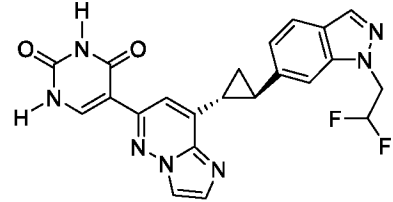
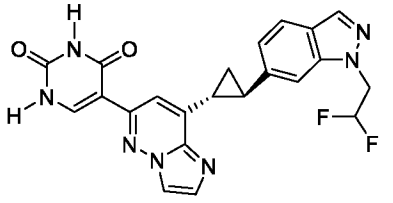
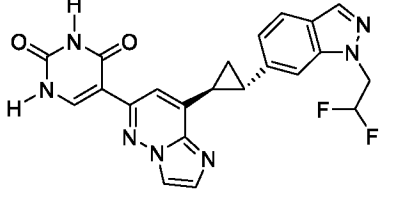
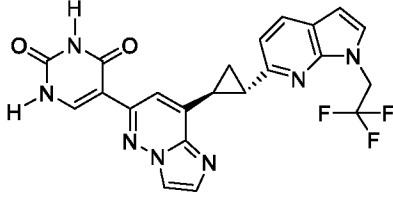
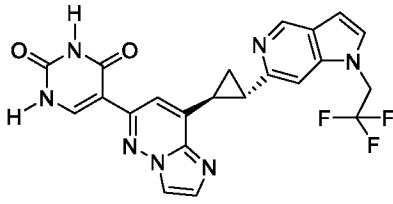
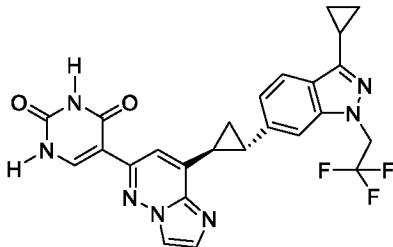
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
101	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(2-метоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(2-метоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
102		5-(8-циклопропил-2-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
103		5-(8-циклопропил-2-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
104	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
105	 и 	5-(8-((1S,2R)-2-бензилциклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2S)-2-бензилциклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
106	 и 	5-(8-((1S,2R)-2-(3,3- дифторциклобутил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2S)-2-(3,3- дифторциклобутил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
107	 и 	5-(8-((1S,2S)-2- (трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2- (трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

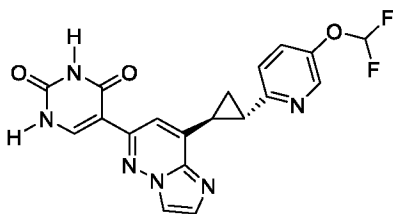
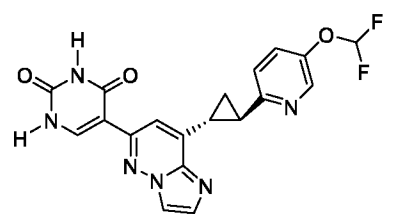
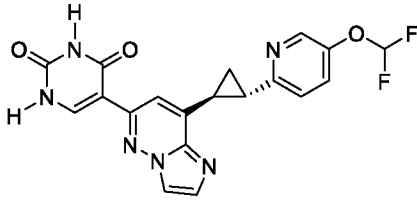
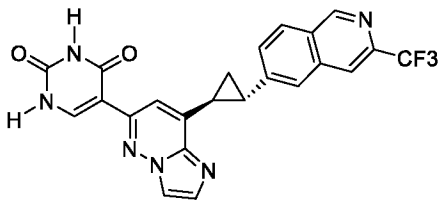
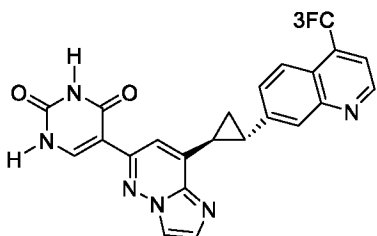
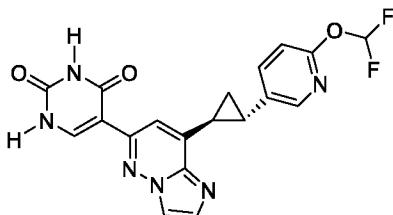
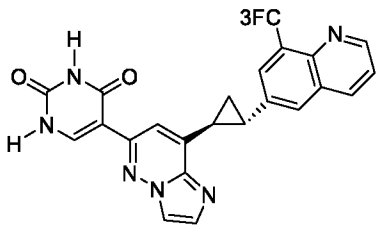
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
108	 и 	5-(8-((1R,2R)-2-фтор-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1S,2S)-2-фтор-2-фенилциклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
109		5-(8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
110	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
111	 и 	4-(((1R,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)циклопропил)метил)бензонитрил и 4-(((1S,2R)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)циклопропил)метил)бензонитрил

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
112		5-(8-((1S,2S)-2-(4-метоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
113		метил-2-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат
114		5-(8-((1S,2S)-2-(3-метоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
115		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил
116		(S)-5-(8-(2-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
117		5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
118		5-(8-((1S,2S)-2-(1-((2,2-дифторциклопропил)метил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

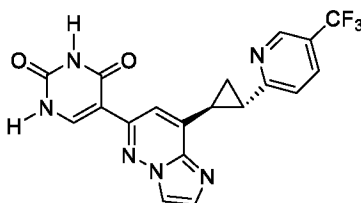
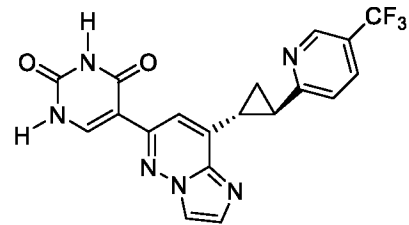
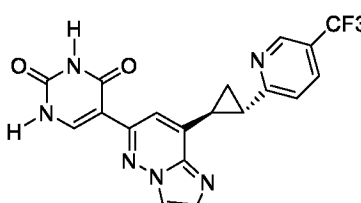
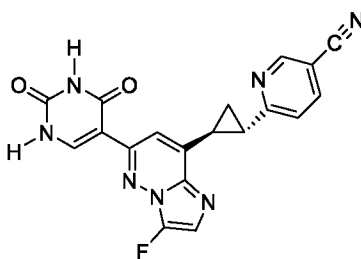
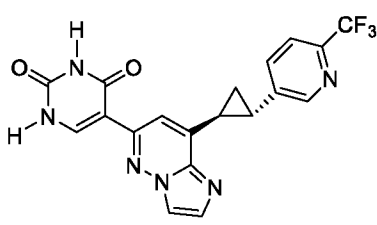
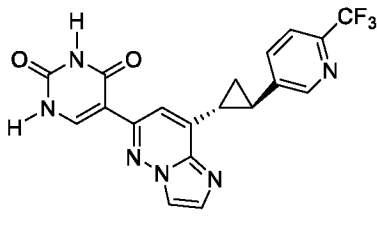
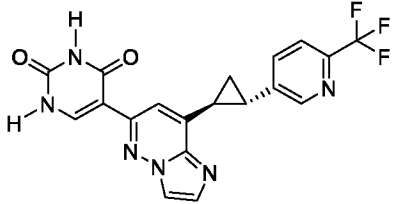
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
119	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(1-изопропил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(1-изопропил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
120		5-(8-((1S,2S)-2-(1-изопропил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
121	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
122		5-(8-((1S,2S)-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

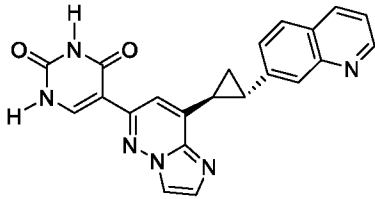
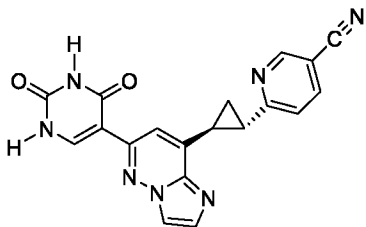
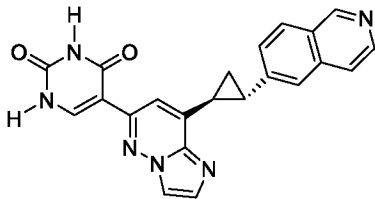
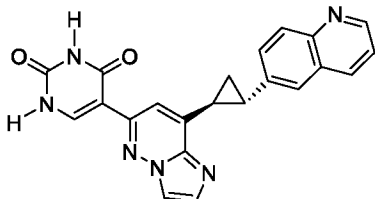
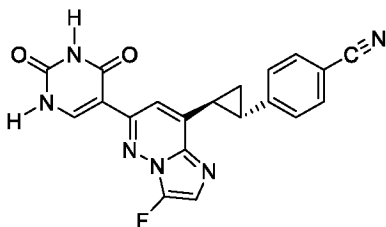
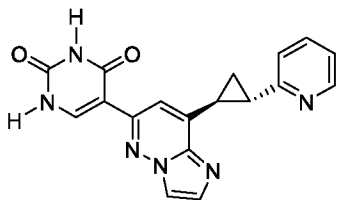
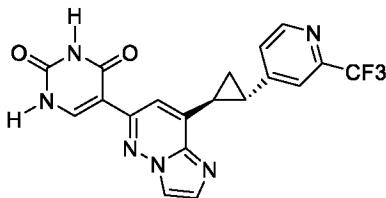
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
123	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
124		5-(8-((1R,2R)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
125		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
126		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
127		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
128		5-(8-((1S,2S)-2-(3-циклопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
129		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-7-фтор-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
130		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
131		5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
132		5-(8-((1S,2S)-2-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
133		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
134		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(8-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
135		5-(8-((1S,2S)-2-(8-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
136	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
137		5-(8-((1S,2S)-2-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
138		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
139		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
140		5-(8-((1S,2S)-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
141		5-(8-((1S,2S)-2-(8-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
142		5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
143		5-(8-((1S,2S)-2-(бензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)-2-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
144		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
145		5-(2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
146		5-(2-циклопропил-8-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
147		5-(7-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
148		5-(3-фтор-8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
149	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
150		5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
151		6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)никотинитрил
152	 и 	5-(8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион и 5-(8-((1R,2R)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
153		5-(8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

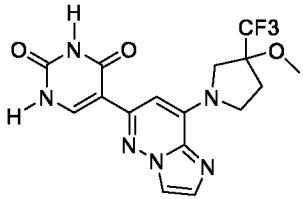
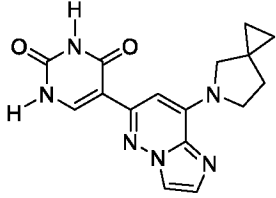
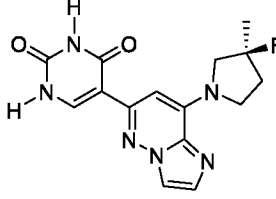
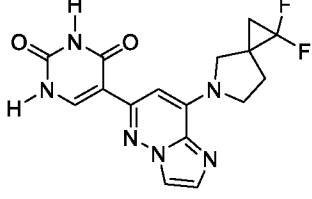
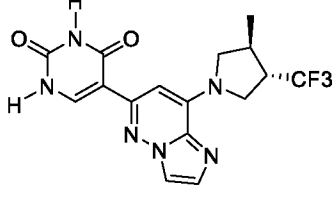
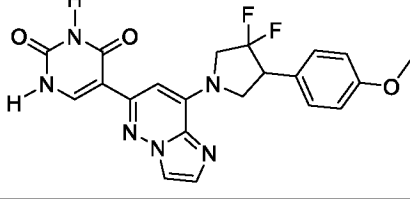
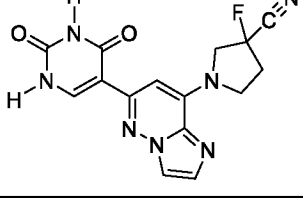
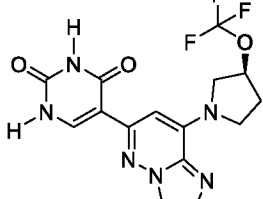
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
154		5-(8-((1S,2S)-2-(хинолин- 7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
155		6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)никотинонитрил
156		5-(8-((1S,2S)-2-(изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
157		5-(8-((1S,2S)-2-(хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
158		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил
159		5-(8-((1S,2S)-2-(пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
160		5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

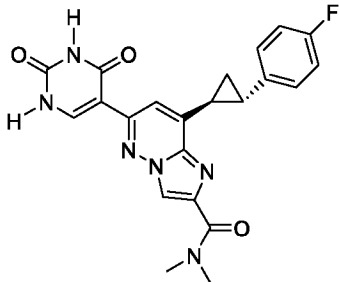
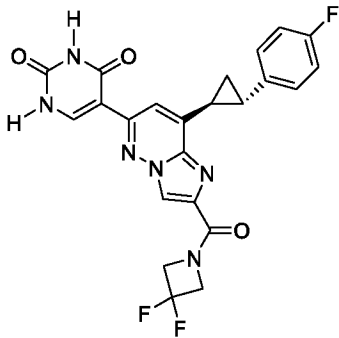
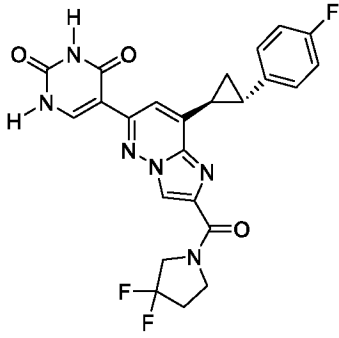
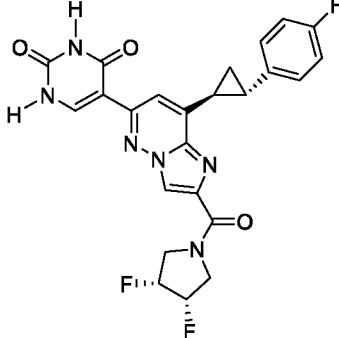
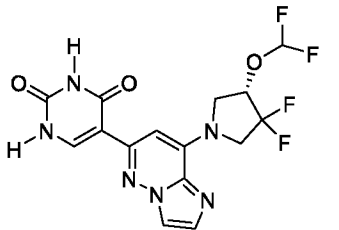
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
161		5-(8-((1S,2S)-2-(3-фторпиридин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
162		5-(8-((1S,2S)-2-(пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
163		5-(8-((1S,2S)-2-(хинолин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
164		5-(8-((1S,2S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
165		5-(8-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
166		5-(8-((1S,2S)-2-(изохинолин-8-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
167		5-(8-((1S,2S)-2-(хинолин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

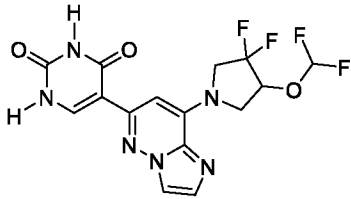
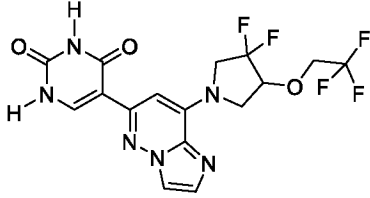
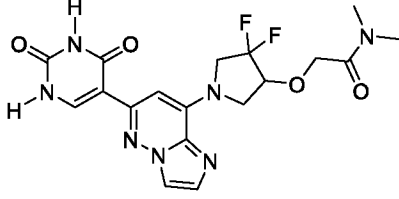
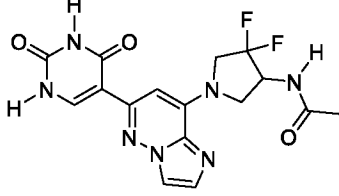
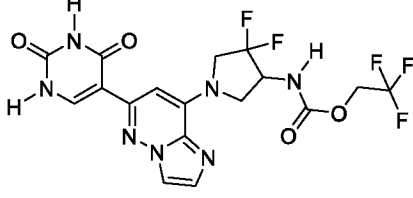
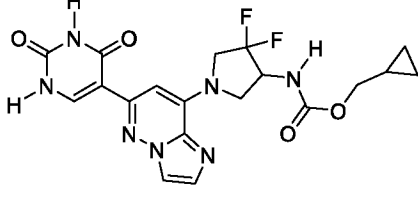
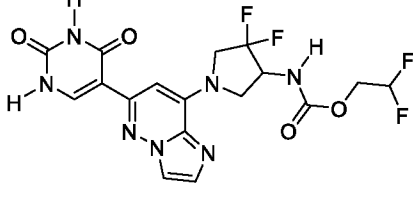
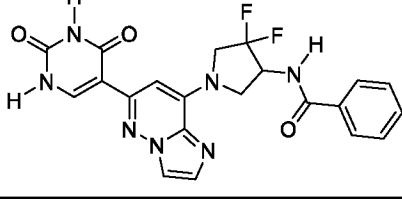
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
168		5-(8-((1S,2S)-2-(изохинолин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
169		5-(8-(3-фтор-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
170		5-(8-(7-(дифторметил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
171		5-(8-(7-фтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
172		этил-6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-2-карбоксилат
173		5-(8-(3-(4-метоксифенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
174		(S)-5-(8-(3-изопропилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
175		(R)-5-(8-(3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
176		5-(8-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
177		5-(8-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
178		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
179		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
180		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
181		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(пиридин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
182		5-(8-((1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
183		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
184		5-(8-((1S,2S)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
185		5-(8-(3-метил-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
186		(R)-5-(8-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
187		(R)-5-(8-(3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
188		5-(8-(3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
189		5-(8-(3-метокси-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
190		5-(8-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
191		(<i>S</i>)-5-(8-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
192		5-(8-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
193		5-(8-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-метил-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
194		5-(8-(3,3-дифтор-4-(4-метоксифенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
195		1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-3-фторпирролидин-3-карбонитрил
196		(<i>S</i>)-5-(8-(3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

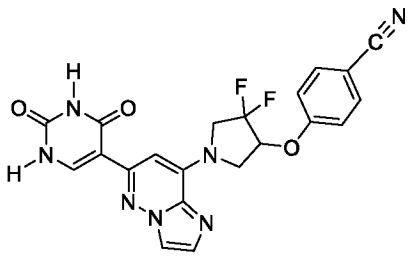
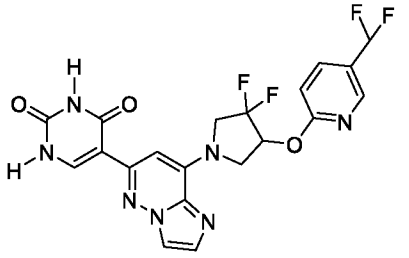
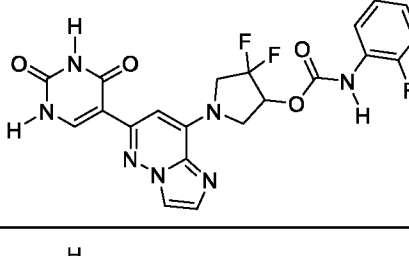
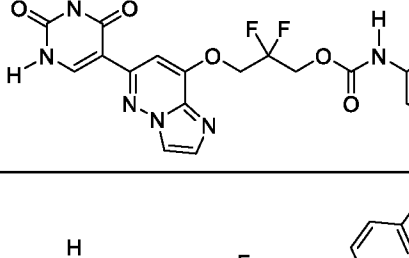
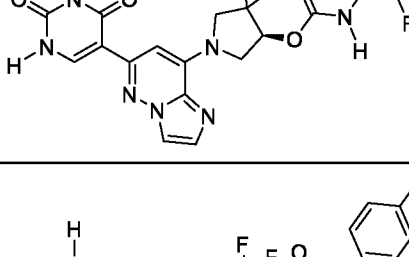
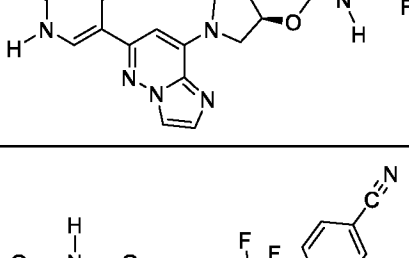
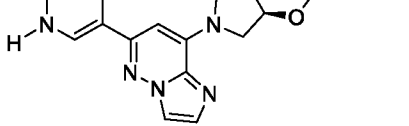
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
197		6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-8-((1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил)-N,N-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
198		5-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-8-((1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
199		5-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-8-((1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
200		5-(2-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-карбонил)-8-((1S,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
201		(S)-5-(8-(4-(диформетокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
202		5-(8-(4-(дифторметокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
203		5-(8-(3,3-дифтор-4-(2,2,2-трифторэтоксипирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
204		2-(((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-N,N-диметилацетамид
205		N-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)ацетамид
206		2,2,2-трифторэтил(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбамат
207		циклопропилметил(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбамат
208		2,2-дифторэтил(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбамат
209		N-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)бензамид

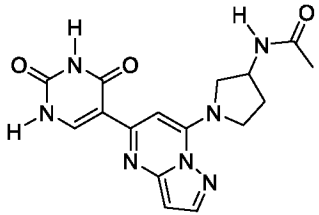
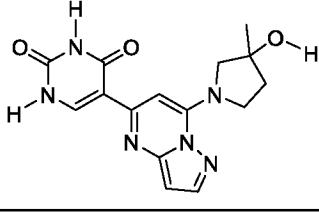
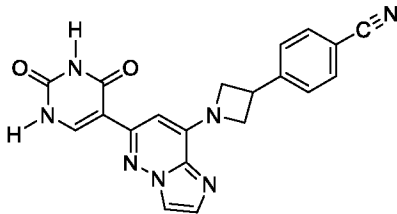
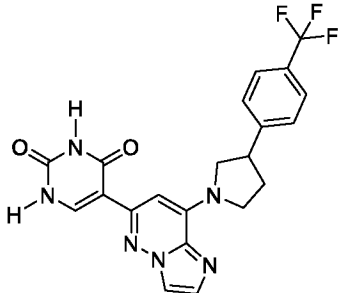
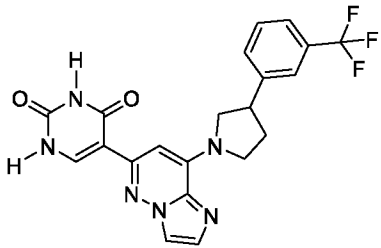
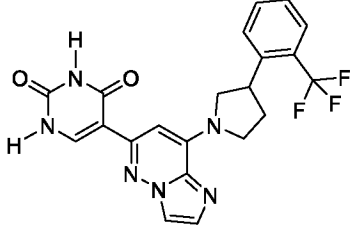
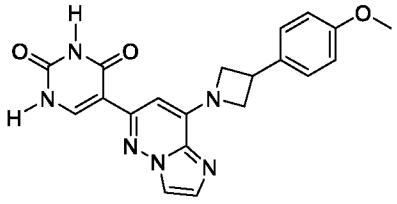
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
210		N-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметил)бензамид
211		N-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиколинамид
212		5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
213		5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
214		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
215		5-(7-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
216		5-(7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
217		5-(7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-этилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
218		5-(3-хлор-7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
219		5-(7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
220		5-(3-хлор-7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
221		5-(7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
222		5-(7-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
223		5-(8-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

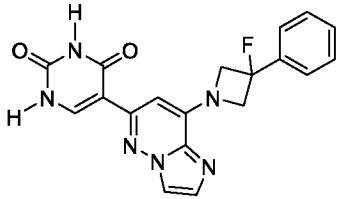
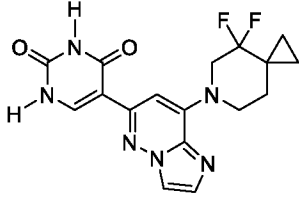
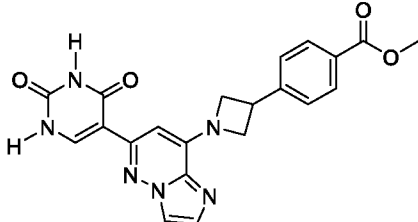
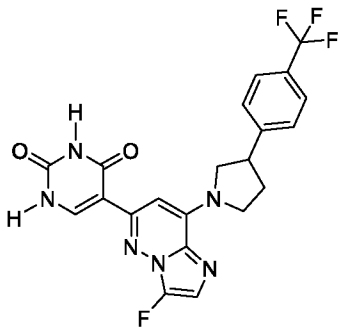
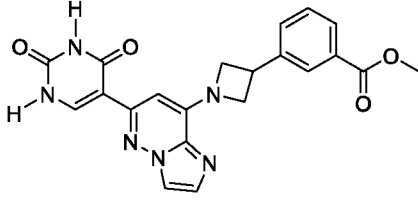
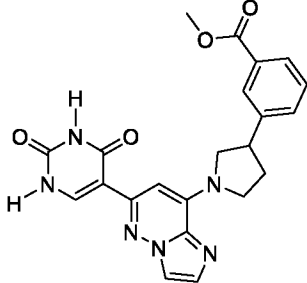
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
224		5-(8-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
225		5-(8-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
226		5-(8-(циклопентиламино)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
227		5-(8-((3,3-дифторциклопентил)амино)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
228		5-(8-(6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
229		(<i>S</i>)-5-(8-(3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
230		(<i>R</i>)-5-(8-(3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
231		4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)бензонитрил
232		5-(8-(4-((5-(диформетил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
233		1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2-фторфенил)карбамат
234		3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил(2-фторфенил)карбамат
235		(<i>S</i>)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,4-дифторфенил)карбамат
236		(<i>S</i>)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2-фтор-4-метилфенил)карбамат
237		(<i>S</i>)-4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)бензонитрил

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
238		3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил(2,4-дифторфенил)карбамат
239		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,4,6-трифторфенил)карбамат
240		(R)-5-(8-(3-(4-фторфенокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
241		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2-фторфенил)карбамат
242		5-(8-(3-феноксипирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
243		5-(8-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
244		5-(7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

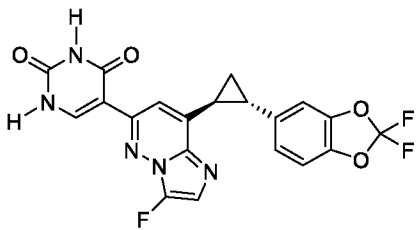
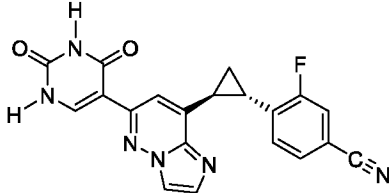
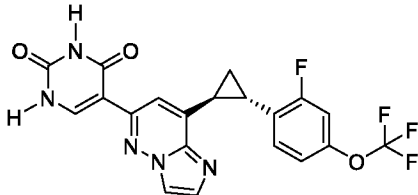
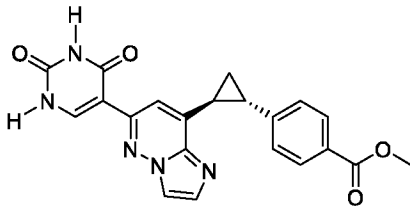
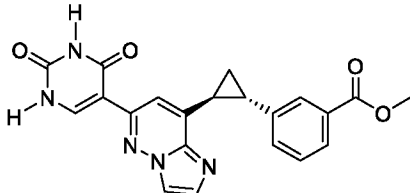
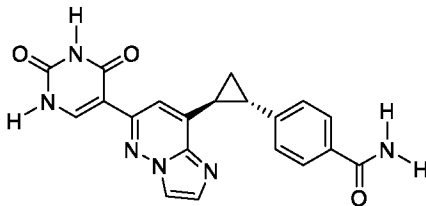
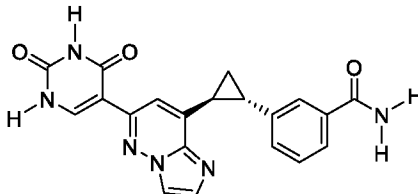
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
245		N-(1-(5-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)пирролидин-3-ил)ацетамид
246		5-(7-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
247		4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензонитрил
248		5-(8-(3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
249		5-(8-(3-(3-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
250		5-(8-(3-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
251		5-(8-(3-(4-метоксифенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
252		5-(8-(3-(4-(трифторметокси)фенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
253		5-(8-(3-фтор-3-фенилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
254		5-(8-(2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
255		5-(8-(3-фтор-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
256		5-(8-(3-фтор-3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
257		5-(8-(2-азабицикло[3.2.0]гептан-2-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
258		5-(8-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

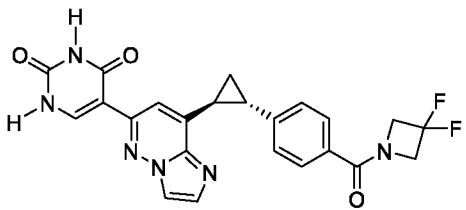
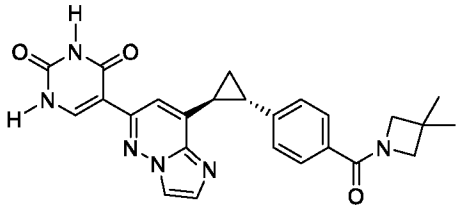
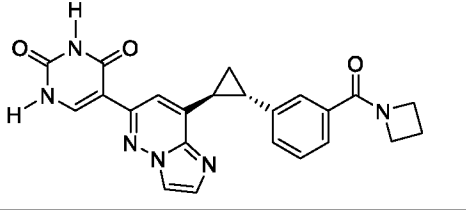
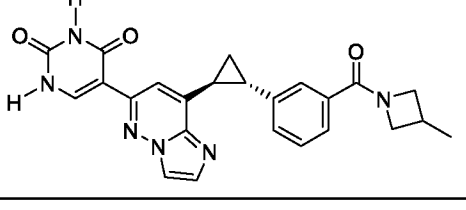
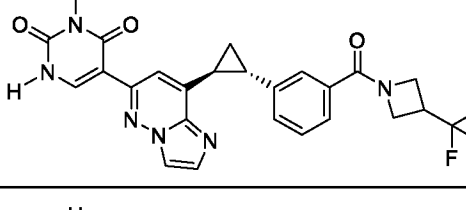
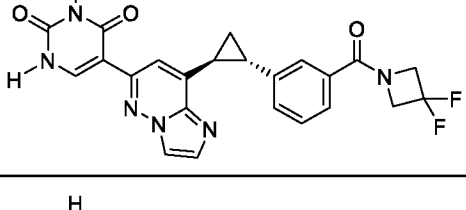
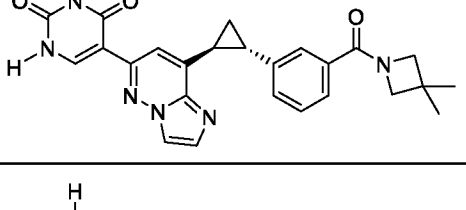
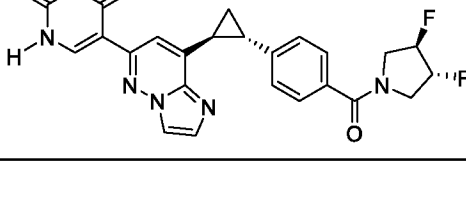
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
259		5-(8-(3-фтор-3-фенилацетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
260		5-(8-(4,4-дифтор-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
261		метил-4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат
262		5-(3-фтор-8-(3-(4-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
263		метил-3-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)азетидин-3-ил)бензоат
264		метил-3-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат

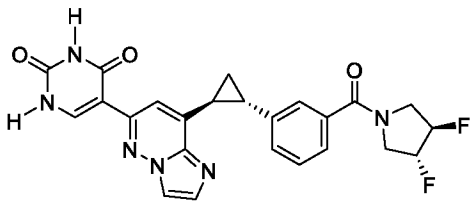
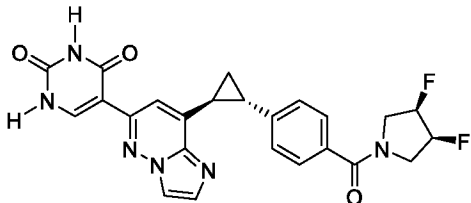
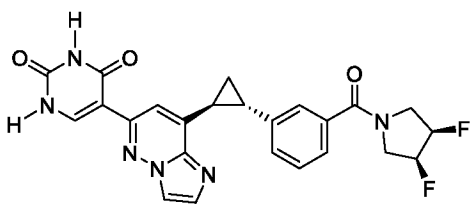
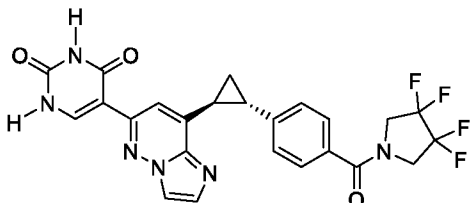
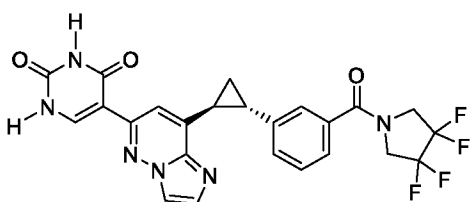
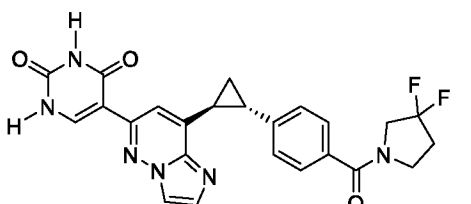
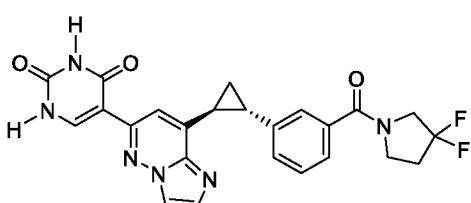
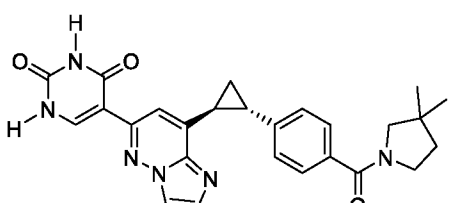
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
265		Метил-4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)бензоат
266		5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)- [1,2,4]триазоло[4,3- b]пиридазин-6- ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
267		5-(8-(3-(4-(3,3-дифторазетидин-1- карбонил)фенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
268		5-(8-(3-(3-(3,3-дифторазетидин-1- карбонил)фенил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
269		3-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-N- метилбензамид
270		4-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4- тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-N- метилбензамид

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
271		5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
272		5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
273		5-(3-фтор-8-((1R,2R)-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
274		5-(8-(2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
275		5-(8-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
276		5-(8-((1S,2S)-2-(бензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
277		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
278		5-(8-((1S,2S)-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
279		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил
280		5-(8-((1S,2S)-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
281		Метил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат
282		Метил-3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензоат
283		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензамид
284		3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензамид

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
285		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-N-метилбензамид
286		3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-N-метилбензамид
287		3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-N,N-диметилбензамид
288		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-N,N-диметилбензамид
289		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(азетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
290		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3-метилазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
291		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3-(трифторметил)азетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
292		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
293		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-диметилазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
294		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(азетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
295		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3-метилазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
296		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3-(трифторметил)азетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
297		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
298		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3-диметилазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
299		5-(8-((1S,2S)-2-(4-((3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

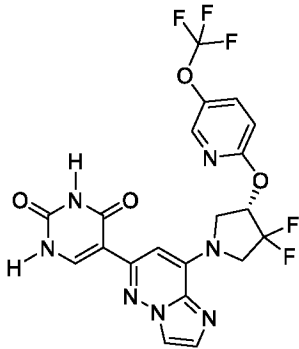
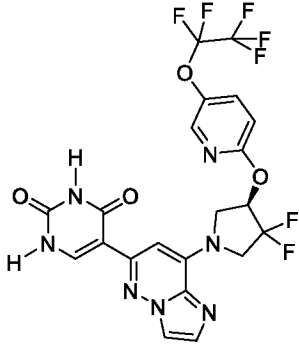
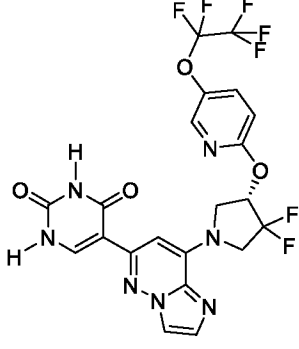
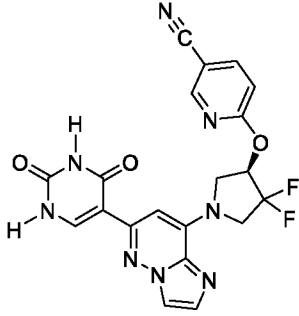
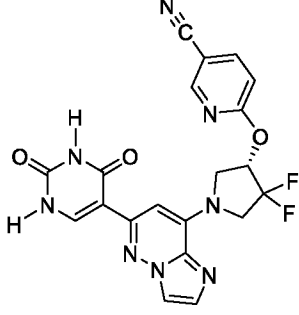
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
300		5-(8-((1S,2S)-2-(3-((3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
301		5-(8-((1S,2S)-2-(4-((3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
302		5-(8-((1S,2S)-2-(3-((3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
303		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
304		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
305		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
306		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
307		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

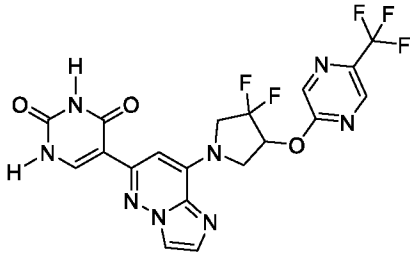
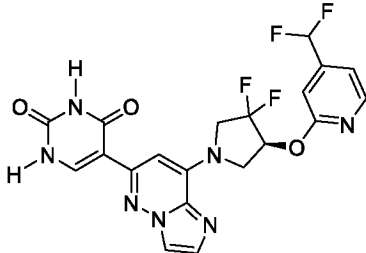
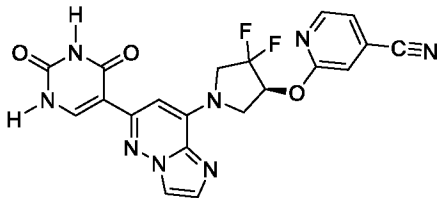
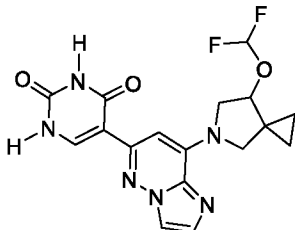
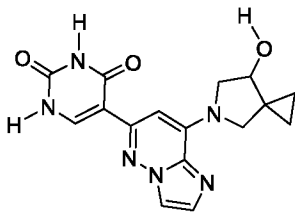
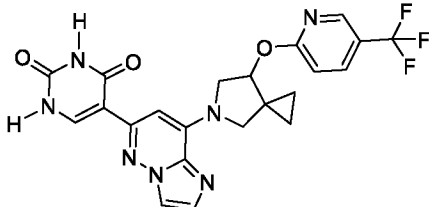
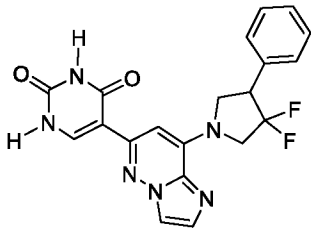
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
308		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(3,3-диметилпирролидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
309		5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
310		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил
311		5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)никотинонитрил
312		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-N-метилбензамид
313		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)фенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
314		(1R,5S,6r)-метил-3-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат

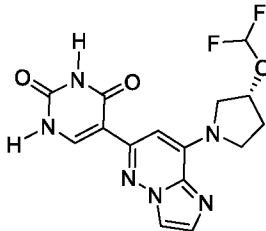
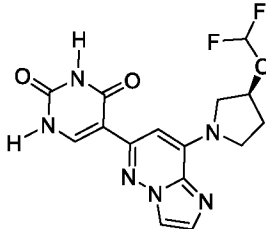
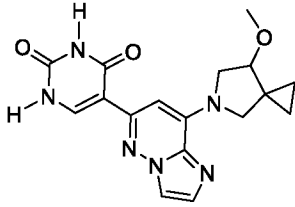
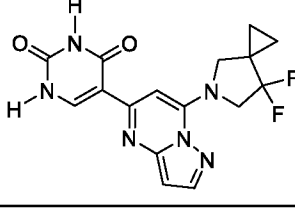
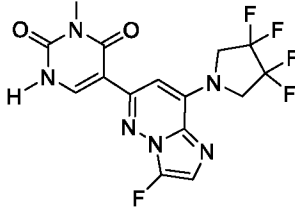
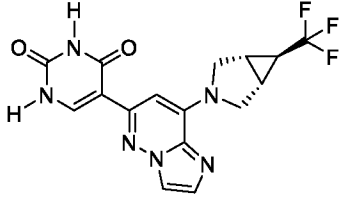
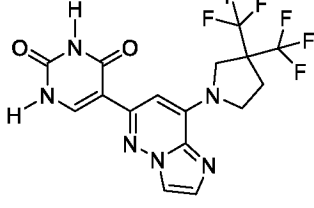
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
315		5-(8-(2-азаспиро[4.4]нонан-2-ил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
316		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H- индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
317		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)- 1H-индазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
318		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H- индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
319		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)- 1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
320		5-(8-(3,3-дифтор-5,5-диметилпиперидин-1- ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин- 2,4(1H,3H)-дион
321		5-(8-((1S,2S)-2-(2-метилбензо[d]тиазол-5- ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6- ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
322		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
323		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
324		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
325		5-(8-(8,8-дифтор-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
326		5-(8-((1R,2S)-2-(1-метил-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
327		5-(8-((1R,2S)-2-(3-(трифторметил)бензо[d]изоксазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
328		5-(2-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
329		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
330		(S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
331		(R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
332		(R)-5-(8-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
333		(S)-5-(8-(4-((5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
334		(R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

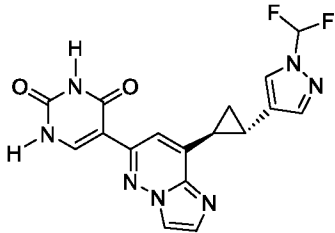
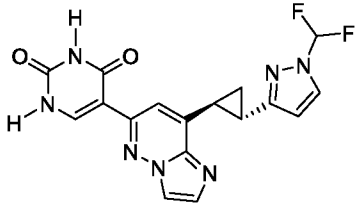
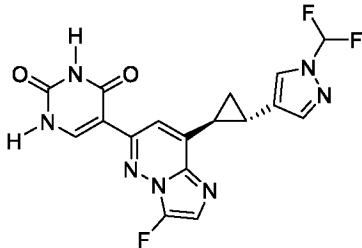
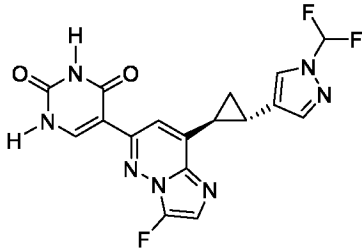
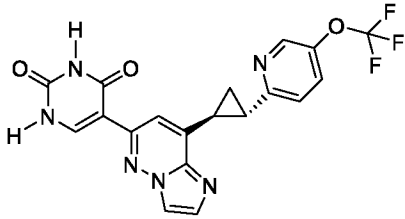
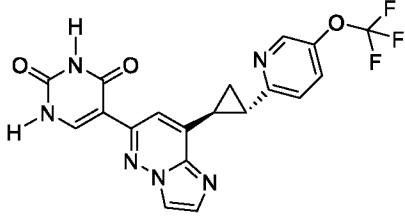
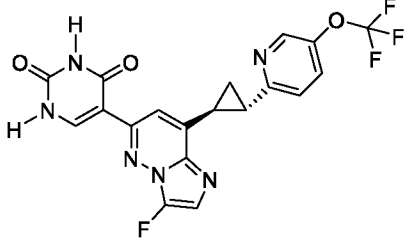
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
335		(S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
336		(R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(перфторэтоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
337		(S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(перфторэтоксипиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
338		(R)-6-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)никотинитрил
339		(S)-6-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)никотинитрил

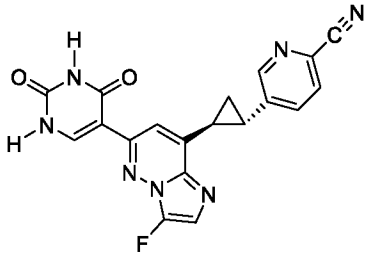
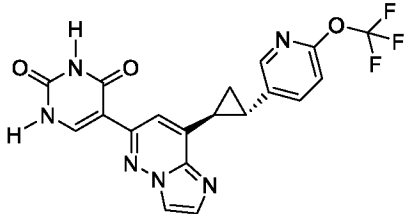
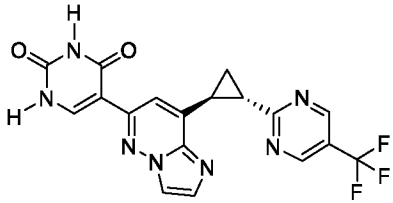
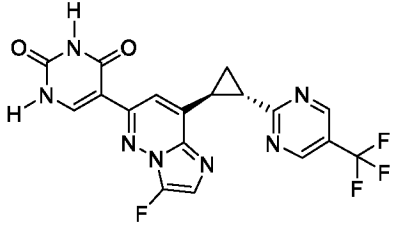
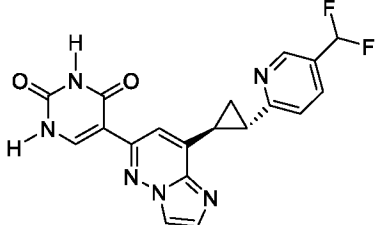
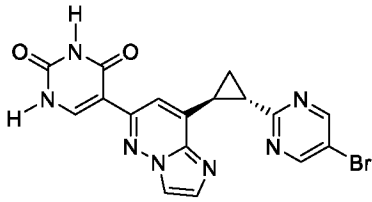
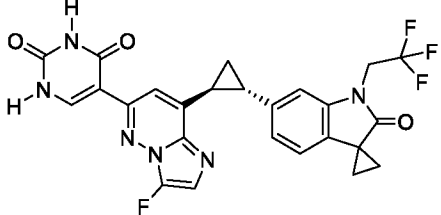
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
340		5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
341		(S)-5-(8-(4-((4-(диформетил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
342		(S)-2-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)изоникотинитрил
343		5-(8-(7-(дифторметокси)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
344		5-(8-(7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
345		5-(8-(7-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
346		5-(8-(3,3-дифтор-4-фенилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
347		(R)-5-(8-(3-(difluoromethoxy)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
348		(S)-5-(8-(3-(difluoromethoxy)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
349		5-(8-(7-метокси-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
350		5-(7-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
351		5-(3-фтор-8-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
352		5-(8-((1R,5S,6r)-6-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
353		5-(8-(3,3-бис(трифторметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

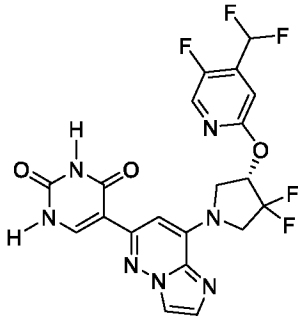
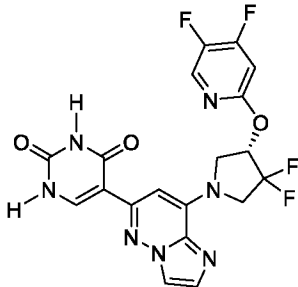
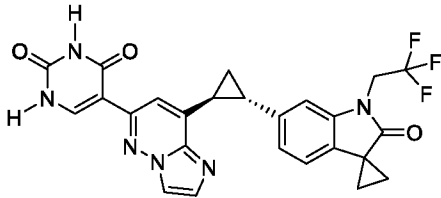
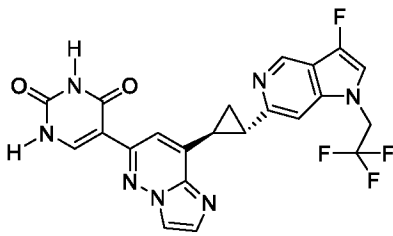
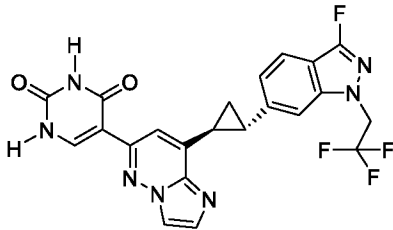
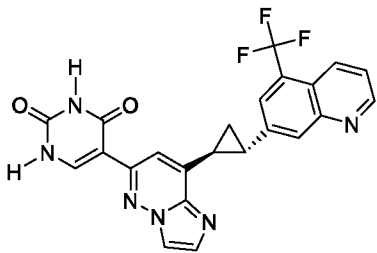
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
354		3-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-1-карбонитрил
355		5-(8-(1-фтор-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
356		5-(7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
357		5-(7-(7,7-дифтор-5-азаспиرو[2.4]гептан-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
358		5-(7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
359		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
360		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
361		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
362		6-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-карбонитрил
363		5-(8-((1S,2S)-2-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
364		5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
365		5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
366		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
367		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

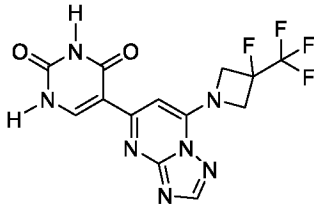
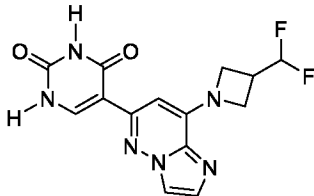
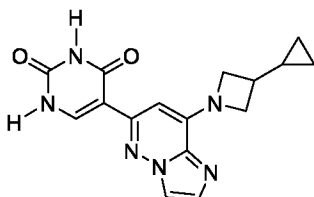
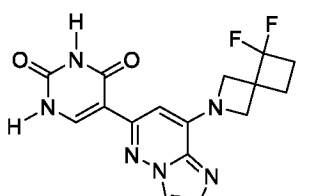
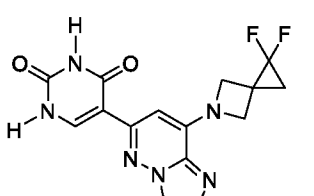
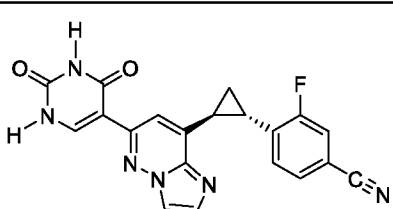
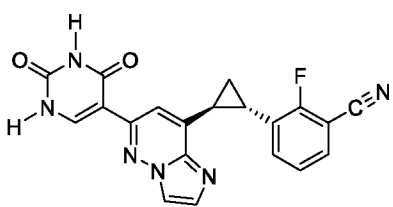
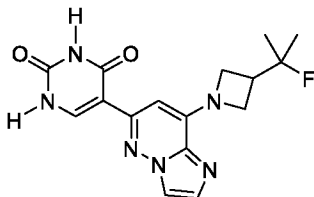
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
368		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
369		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
370		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
371		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
372		5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
373		5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
374		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
375		5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)пиколионитрил
376		5-(8-((1S,2S)-2-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
377		5-(8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
378		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
379		5-(8-((1S,2S)-2-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
380		5-(8-((1S,2S)-2-(5-бромпиримидин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
381		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
382		5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
383		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
384		5-(8-((1S,2S)-2-(2'-Оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
385		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
386		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
387		5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
388		5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
389		(S)-5-(8-(4-((4-(дифторметил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
390		(S)-5-(8-(4-((4,5-дифторпиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
391		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
392		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2- <i>c</i>]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
393		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
394		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(5-(трифторметил)хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
395		5-(8-((1S,2S)-2-(8-(трифторметил)хинолин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
396		5-(8-((1S,2S)-2-(3-изопропил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
397		5-(8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
398		5-(8-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
399		5-(8-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
400		5-(8-(3-(2,2-дифторциклопропил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
401		5-(8-(3-циклобутилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
402		5-(7-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
403		5-(8-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
404		5-(8-(3-циклопропилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
405		5-(8-(5,5-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
406		5-(8-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
407		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3-фторбензонитрил
408		3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил
409		5-(8-(3-(2-фторпропан-2-ил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

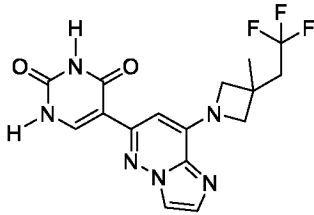
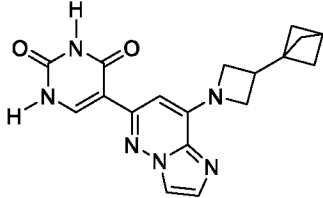
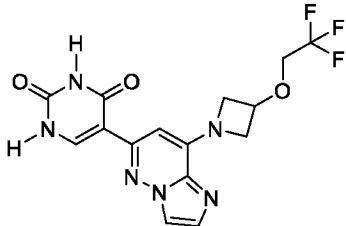
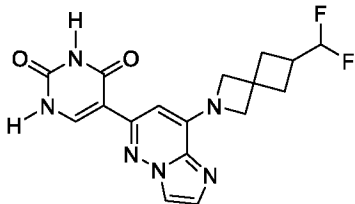
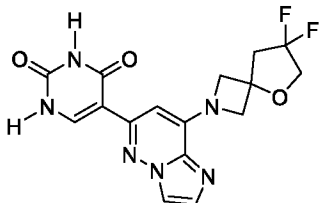
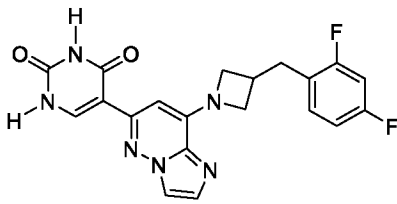
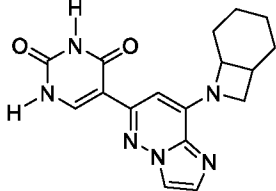
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
410		5-(8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
411		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил
412		5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметил)бензонитрил
413		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил
414		5-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-(трифторметокси)бензонитрил
415		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил
416		5-(7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
417		5-(7-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
418		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
419		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(дифторметил)фенил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
420		5-(7-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
421		5-(5-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
422		5-(8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фтор-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
423		5-(8-(3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

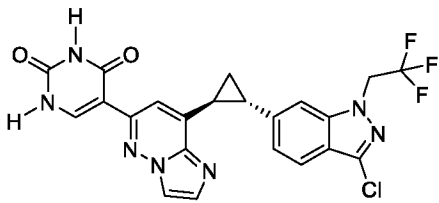
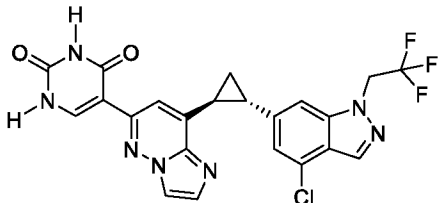
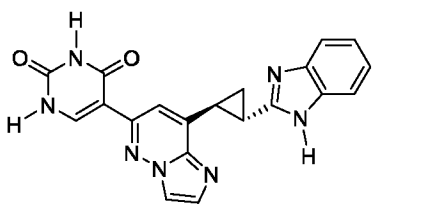
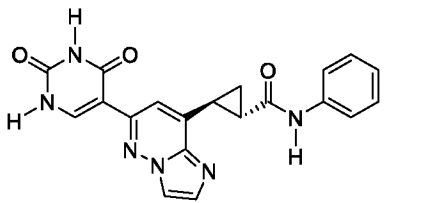
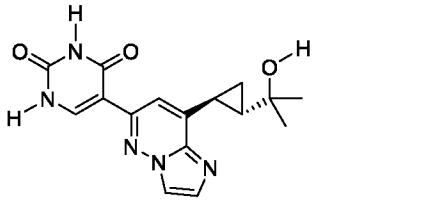
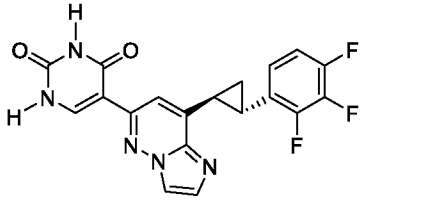
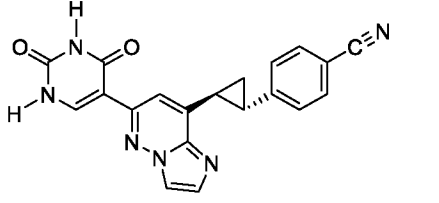
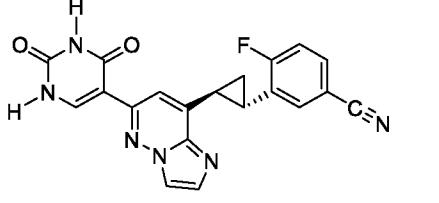
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
424		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил
425		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил
426		5-(8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
427		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
428		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-3,5-дифторбензонитрил
429		(R)-5-(8-(3-(трифторметоксипирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
430		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-5-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

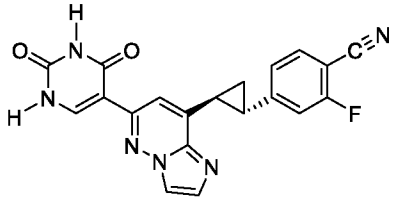
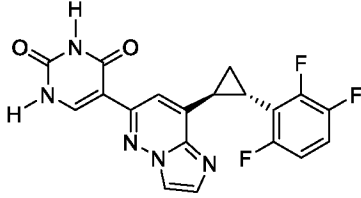
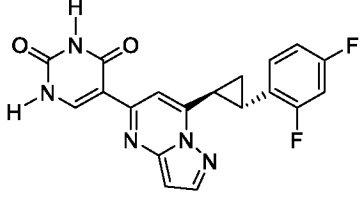
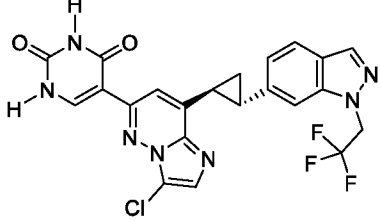
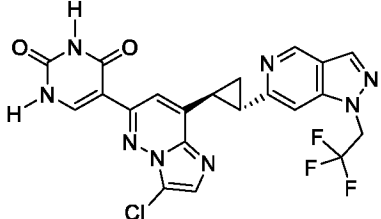
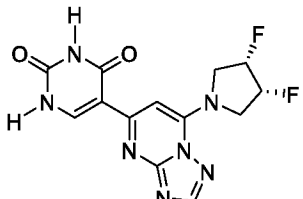
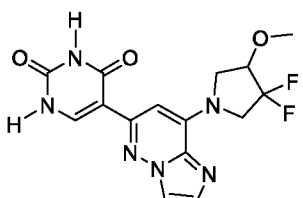
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
431		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
432		5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
433		5-(8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
434		5-(8-(3-(трифторметил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
435		5-(8-(3-фтор-3-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
436		1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат
437		(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-3-фторазетидин-3-ил)метил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

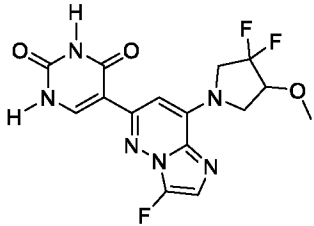
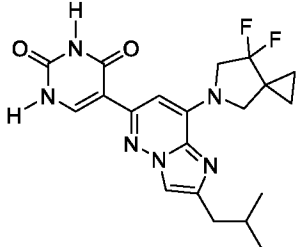
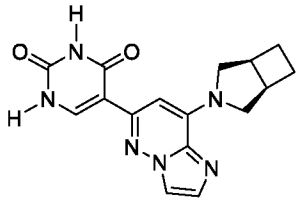
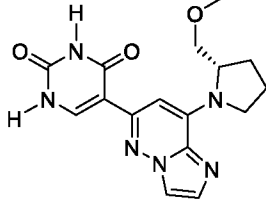
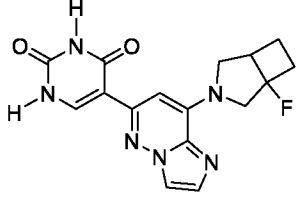
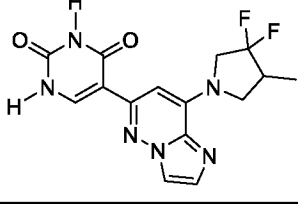
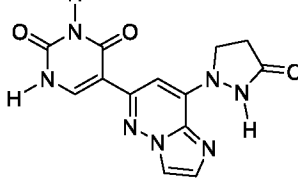
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
438		3-((6-(2,4-дioxo-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропилизопропилкарбамат
439		5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
440		5-(2-циклопропил-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
441		5-(8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
442		5-(8-(6-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
443		5-(8-(3-(2,2-дифторэтил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
444		5-(8-(3-(2,2-дифторэтил)-3-метилазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

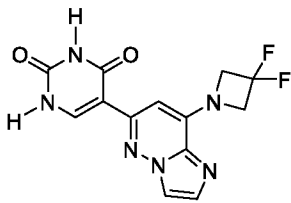
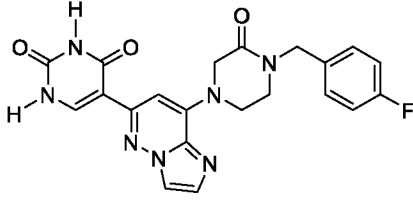
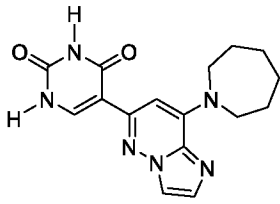
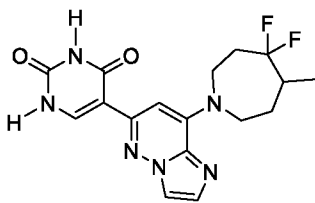
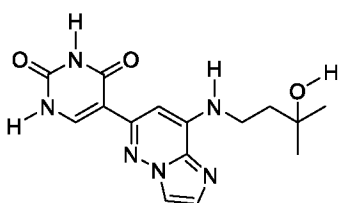
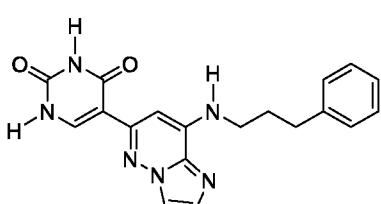
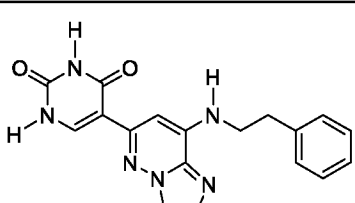
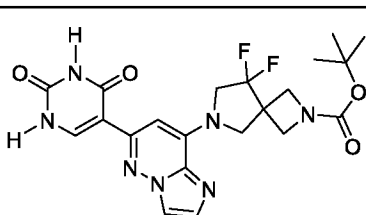
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
445		5-(8-(3-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
446		5-(8-(3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
447		5-(8-(3-(2,2,2-трифторэтокс)азетидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
448		5-(8-(6-(диформетил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
449		5-(8-(7,7-дифтор-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
450		5-(8-(3-(2,4-дифторбензил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
451		5-(8-(7-азабицикло[4.2.0]октан-7-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

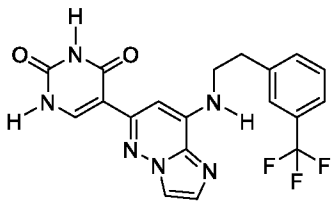
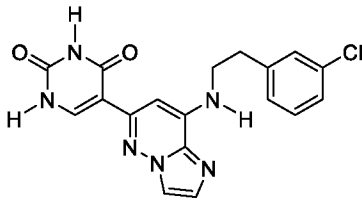
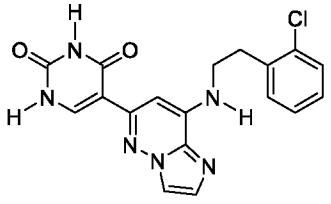
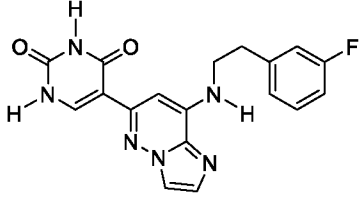
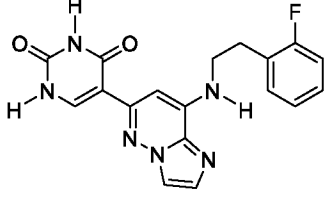
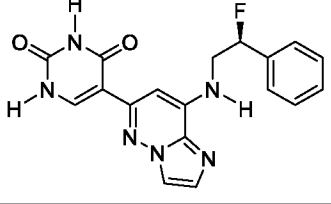
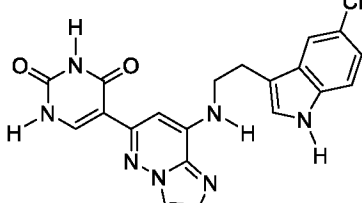
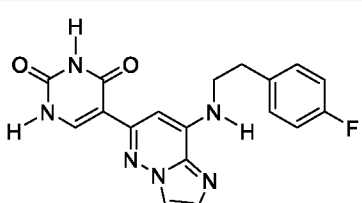
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
452		5-(8-(3-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
453		5-(8-(3-(2,2-дифторэтил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
454		(R)-5-(8-(3-(2,2-дифторэтил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
455		5-(3-хлор-8-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
456		5-(7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
457		5-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-изопропилпентанамид
458		5-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-4,4-дифтор-N-(2,2,2-трифторэтил)пентанамид

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
459		5-(8-((1S,2S)-2-(3-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
460		5-(8-((1S,2S)-2-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
461		5-(8-((1S,2S)-2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
462		(1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-N-фенилциклопропан-1-карбоксамид
463		5-(8-((1S,2S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
464		5-(8-((1S,2S)-2-(2,3,4-трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
465		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил
466		3-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-4-фторбензонитрил

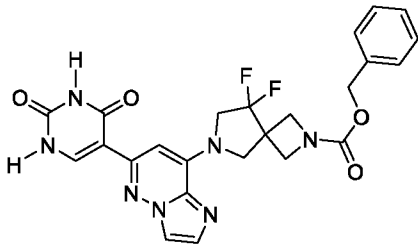
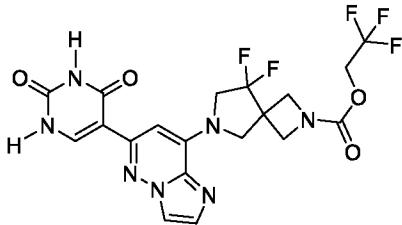
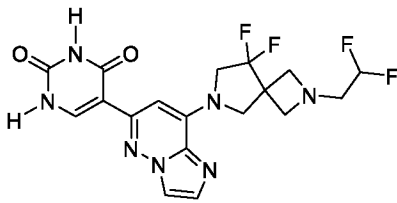
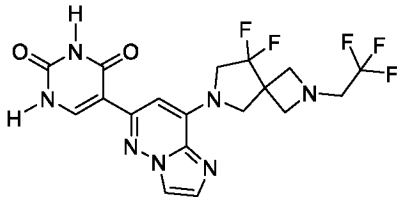
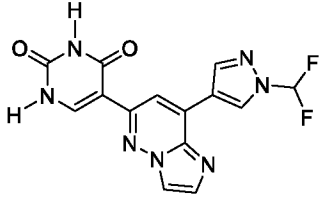
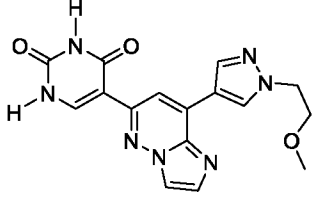
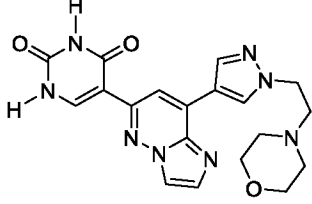
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
467		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-дioxo-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фторбензонитрил
468		5-(8-((1S,2S)-2-(2,3,6-трифторфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
469		5-(7-((1S,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
470		5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
471		5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
472		5-(7-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
473		5-(8-(3,3-дифтор-4-метоксипирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

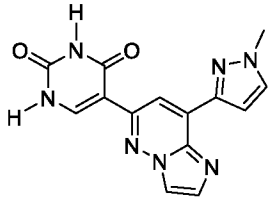
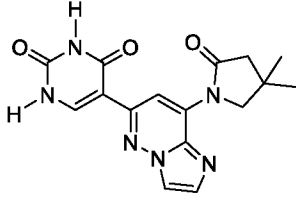
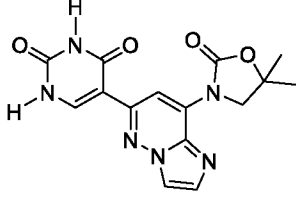
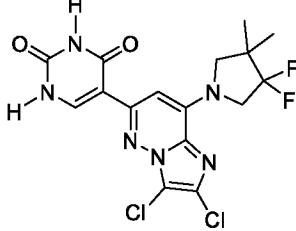
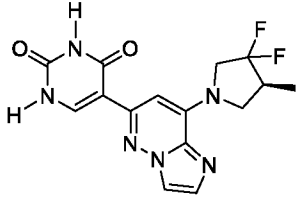
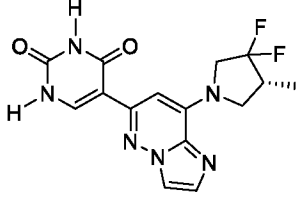
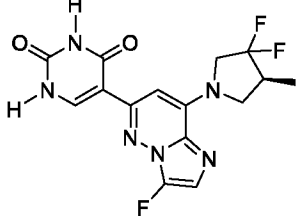
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
474		5-(8-(3,3-дифтор-4-метоксипирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
475		5-(8-(7,7-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-2-изобутилимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
476		5-(8-((1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
477		(S)-5-(8-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
478		5-(8-(1-фтор-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
479		5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
480		5-(8-(3-окспиразолидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

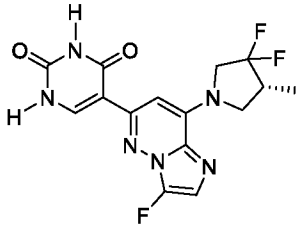
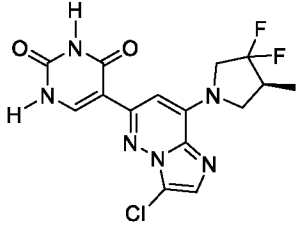
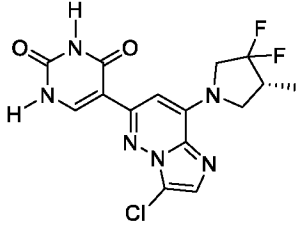
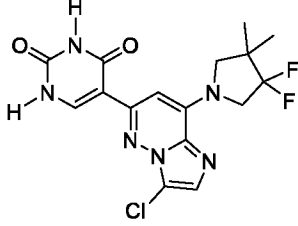
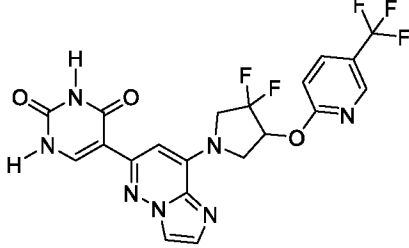
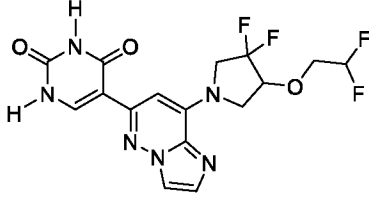
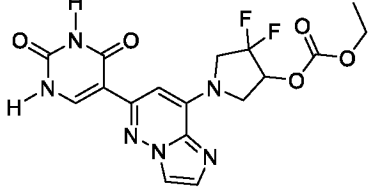
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
481		5-(8-(3,3-дифторазетидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
482		5-(8-(4-(4-фторбензил)-3-оксопиперазин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
483		5-(8-(азепан-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
484		5-(8-(4,4-дифтор-5-метилазепан-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
485		5-(8-((3-гидрокси-3-метилбутил)амино)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
486		5-(8-((3-фенилпропил)амино)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
487		5-(8-(фенетиламино)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
488		трет-бутил-6-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

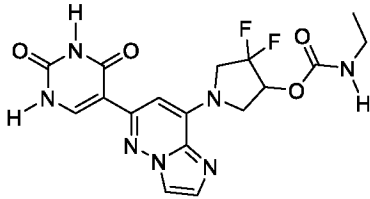
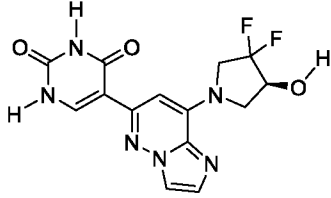
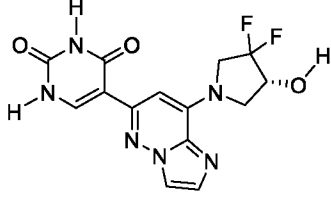
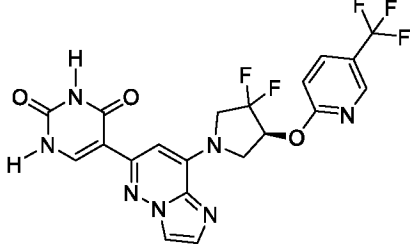
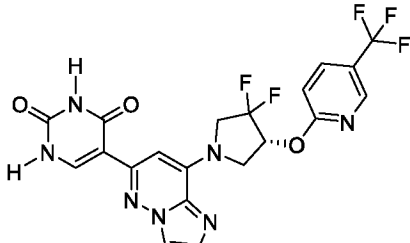
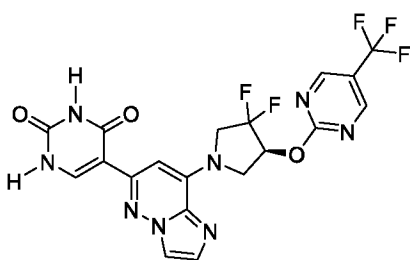
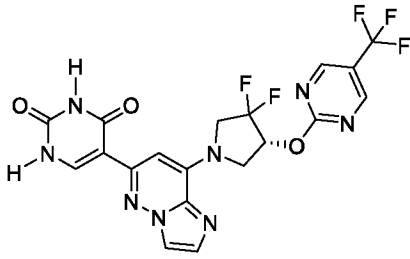
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
489		5-(8-((3-(трифторметил)фенетил)амино)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
490		5-(8-((3-хлорфенетил)амино)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
491		5-(8-((2-хлорфенетил)амино)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
492		5-(8-((3-фторфенетил)амино)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
493		5-(8-((2-фторфенетил)амино)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
494		(S)-5-(8-((2-фтор-2- фенилэтил)амино)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6- ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
495		5-(8-((2-(5-хлор-1H-индол-3- ил)этил)амино)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6- ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
496		5-(8-((4-фторфенетил)амино)имидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
497		5-(8-((4-хлорфенетил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
498		5-(8-((2,2-дифтор-2-фенилэтил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
499		(S)-5-(8-((2-фенилпропил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
500		(R)-5-(8-((2-фенилпропил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
501		5-(8-(8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
502		5-(8-(8,8-дифтор-2-(3-фторбензил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
503		5-(8-(2-ацетил-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
504		метил-6-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
505		бензил-6-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат
506		2,2,2-трифторэтил-6-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат
507		5-(8-(2-(2,2-дифторэтил)-8,8-дифтор-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
508		5-(8-(8,8-дифтор-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
509		5-(8-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
510		5-(8-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
511		5-(8-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
512		5-(8-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
513		5-(8-(4,4-диметил-2-окспирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
514		5-(8-(5,5-диметил-2-оксооксазолидин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
515		5-(2,3-дихлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
516		(S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
517		(R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
518		(S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

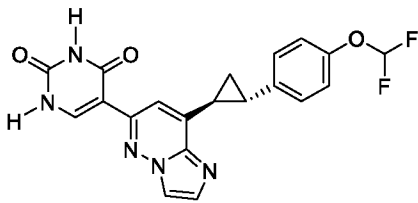
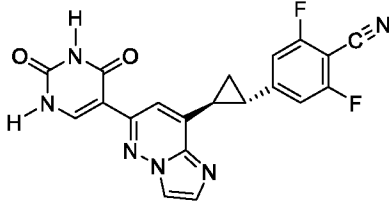
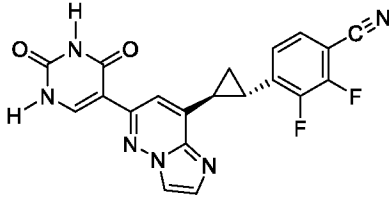
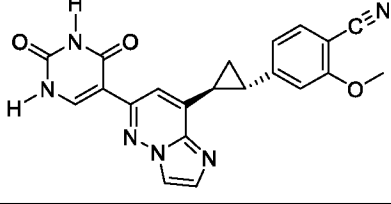
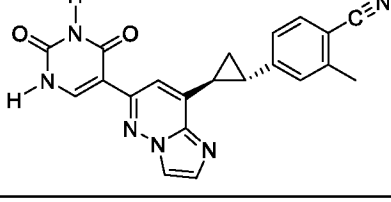
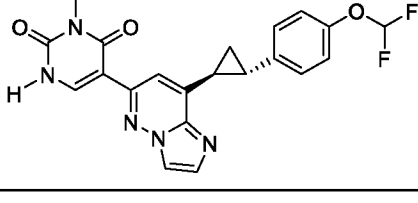
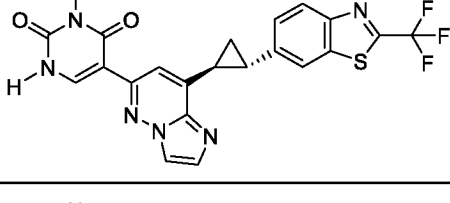
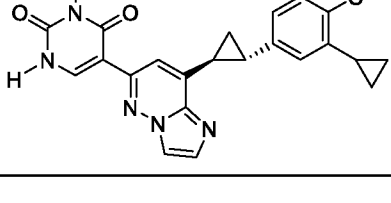
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
519		(R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
520		(S)-5-(3-хлор-8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
521		(R)-5-(3-хлор-8-(3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
522		5-(3-хлор-8-(3,3-дифтор-4,4-диметилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
523		5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
524		5-(8-(4-(2,2-дифторэтокс)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
525		1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил этилкарбонат

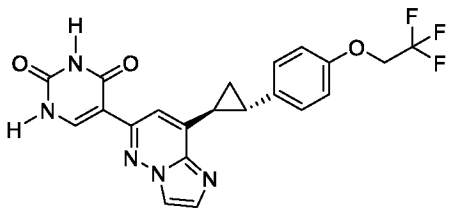
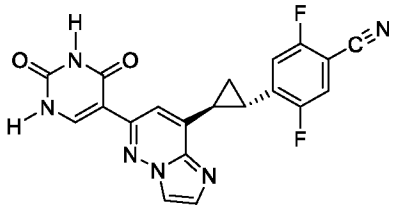
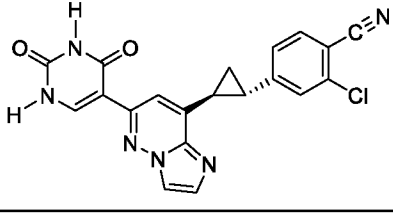
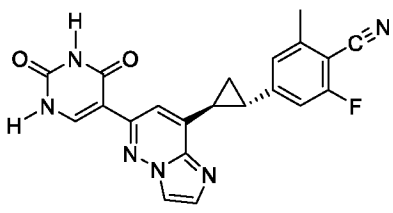
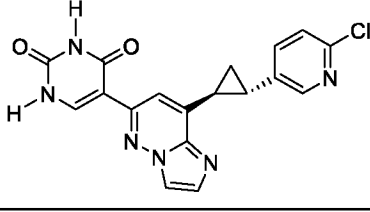
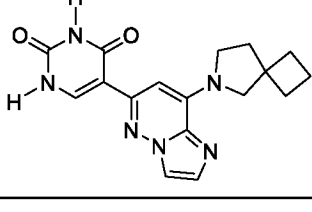
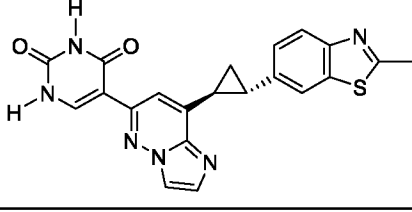
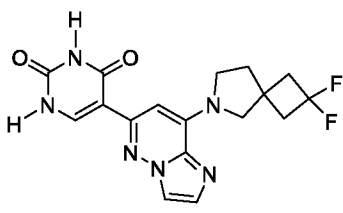
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
526		1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-илэтилкарбамат
527		(<i>S</i>)-5-(8-(3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
528		(<i>R</i>)-5-(8-(3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
529		(<i>S</i>)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
530		(<i>R</i>)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
531		(<i>S</i>)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
532		(<i>R</i>)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
533		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-изопропилкарбамат
534		(R)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-илизопропилкарбамат
535		1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат
536		1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-3,3-дифторазетидин-1-карбоксилат
537		(S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
538		(R)-5-(8-(3,3-дифтор-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
539		5-(8-(3-фтор-1H-пиррол-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
540		(S)-2,2-дифторэтил-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбонат

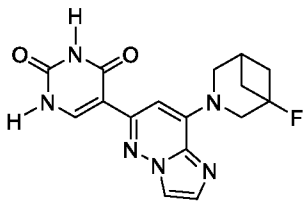
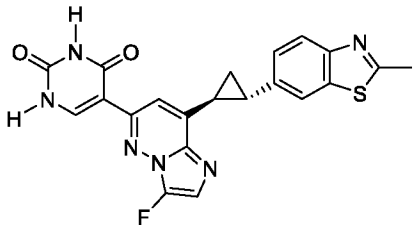
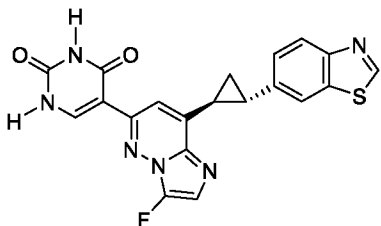
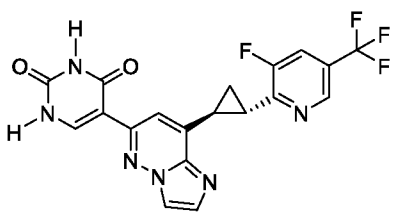
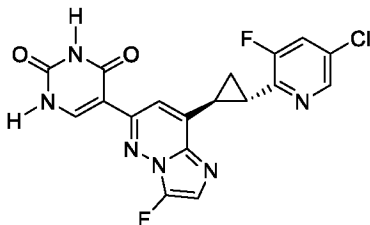
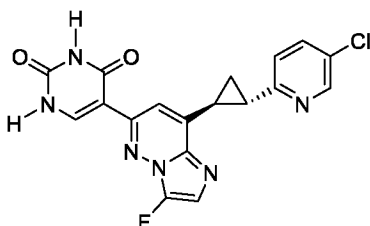
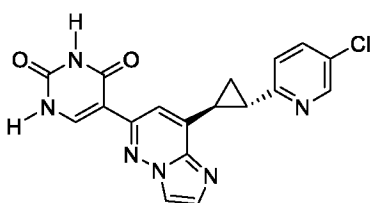
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
541		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил(2,2,2-трифторэтил)карбонат
542		(R)-2,2-дифторэтил(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)карбонат
543		(R)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбонат
544		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-трет-бутилкарбамат
545		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат
546		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамат
547		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамат

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
548		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-((R)-1-метоксипропан-2-ил)карбамат
549		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-((S)-1-метоксипропан-2-ил)карбамат
550		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(1,1-дифторпропан-2-ил)карбамат
551		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-илбикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамат
552		5-(8-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторциклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
553		2-хлор-5-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил
554		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
555		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
556		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(диформетокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
557		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,6-дифторбензонитрил
558		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,3-дифторбензонитрил
559		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метоксибензонитрил
560		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-метилбензонитрил
561		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(диформетокси)фенил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
562		5-(8-((1S,2S)-2-(2-(трифторметил)бензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
563		2-циклопропил-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
564		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
565		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил
566		2-хлор-4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил
567		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2-фтор-6-метилбензонитрил
568		5-(8-((1S,2S)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
569		5-(8-(6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
570		5-(8-((1S,2S)-2-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
571		5-(8-(2,2-дифтор-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
572		5-(8-(3-(метоксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
573		4-((1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)-2,5-дифторбензонитрил
574		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,2-дифторэтоксифенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
575		5-(8-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
576		5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
577		5-(8-(3-циклопропилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
578		5-(8-(3-(3,3-дифторциклобутил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
579		5-(8-(1-фтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
580		5-(3-фтор-8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(2-метилбензо[<i>d</i>]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
581		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(бензо[<i>d</i>]тиазол-6-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
582		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
583		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
584		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
585		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
586		5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
587		5-(8-(8,8-дифтор-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
588		5-(8-((1S,2S)-2-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
589		5-(8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)бензо[d]тиазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
590		5-(8-((1S,2S)-2-(5-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
591		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
592		5-(8-(3-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
593		5-(8-(3-(проп-2-ин-1-ил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
594		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1 <i>H</i> -индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
595		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1 <i>H</i> -индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
596		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1 <i>H</i> -индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
597		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(5-хлор-4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
598		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидрохинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
599		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(2-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
600		5-(8-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтокс)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион

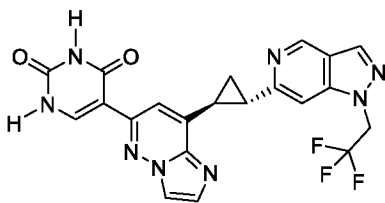
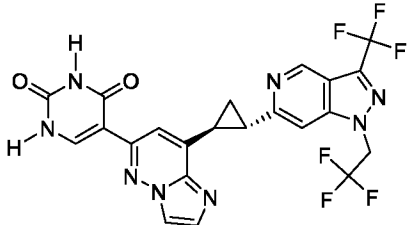
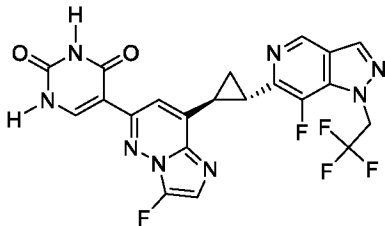
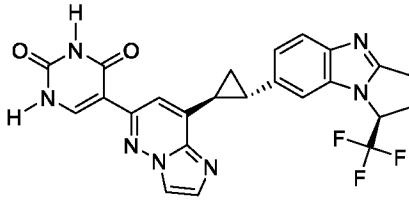
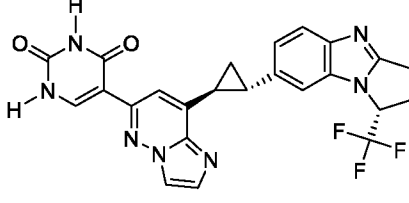
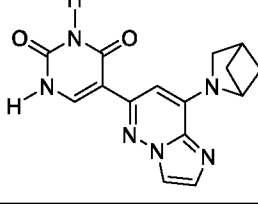
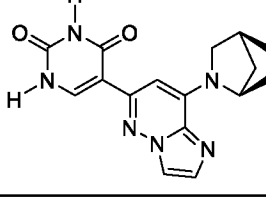
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
601		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
602		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
603		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
604		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3- <i>c</i>]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
605		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,5- <i>a</i>]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
606		5-(8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
607		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
608		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
609		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-1-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
610		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
611		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
612		5-(3-фтор-8-((1R,2R)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
613		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(5-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
614		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

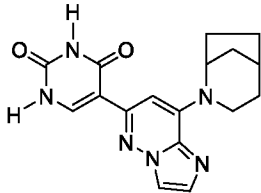
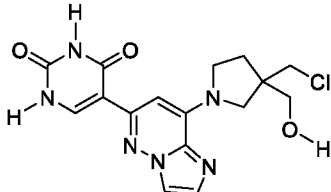
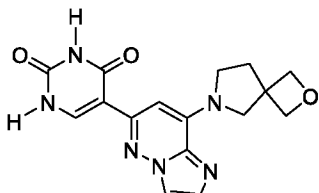
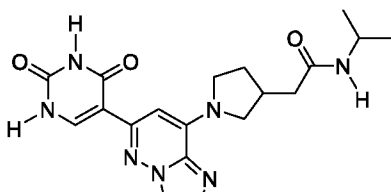
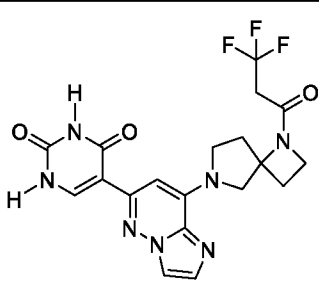
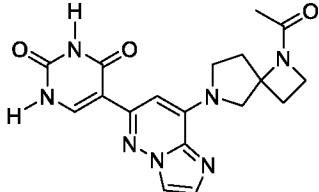
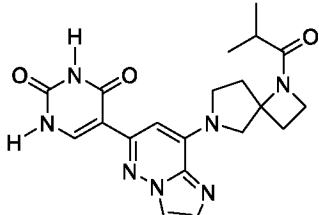
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
615		5-(8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
616		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
617		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
618		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
619		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
620		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
621		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
622		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
623		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,4-дифторфенил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
624		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
625		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
626		5-(8-((1S,2S)-2-(2-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
627		5-(8-((1S,2S)-2-(5-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
628		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
629		5-(8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
630		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
631		5-(8-((1S,2S)-2-(4,7-дифтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
632		5-(8-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
633		5-(8-((1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
634		5-(8-((1R,2R)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
635		5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

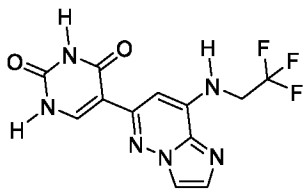
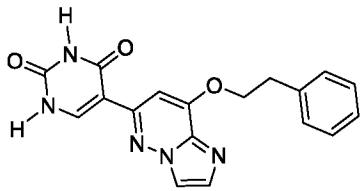
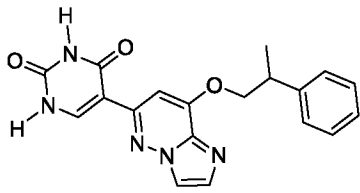
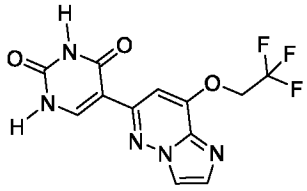
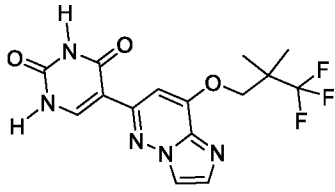
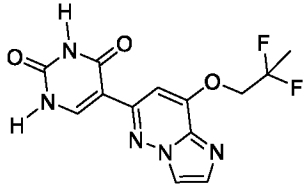
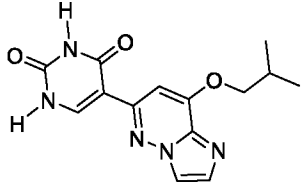
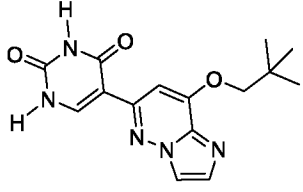
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
636		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
637		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
638		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(7-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
639		5-(8-((1S,2S)-2-((S)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
640		5-(8-((1S,2S)-2-((R)-1-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
641		5-(8-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
642		5-(8-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

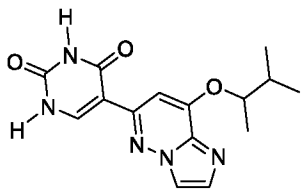
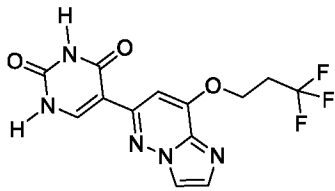
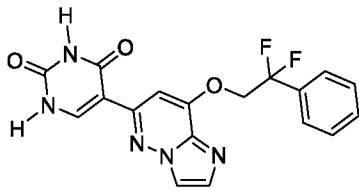
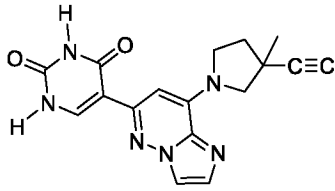
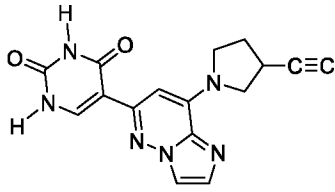
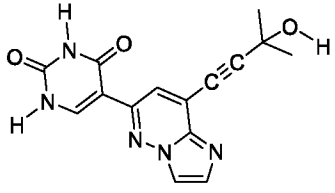
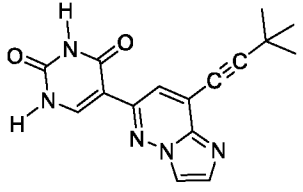
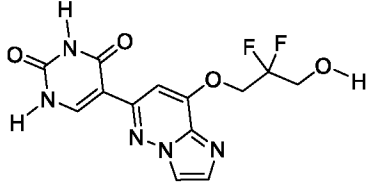
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
643		5-(8-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
644		5-(8-((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-6,6-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
645		5-(8-(1-(трифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
646		5-(8-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
647		5-(8-(2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
648		5-(8-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
649		1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)-3-метилпирролидин-3-карбонитрил
650		5-(8-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

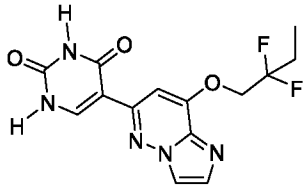
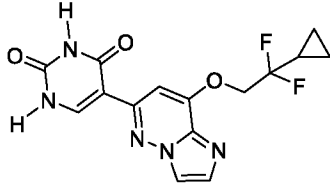
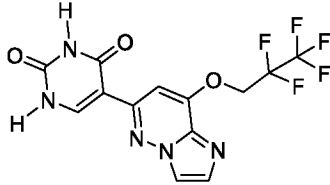
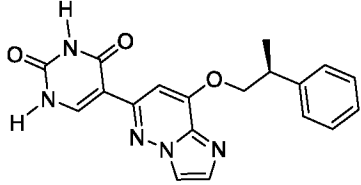
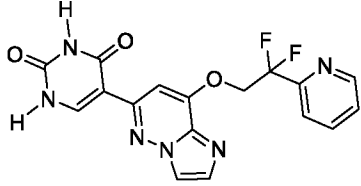
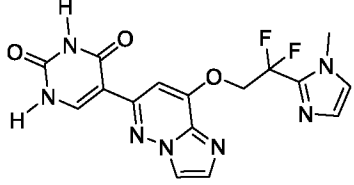
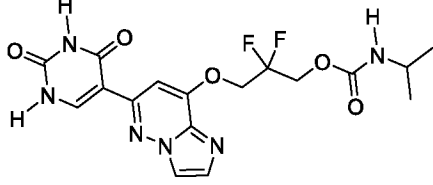
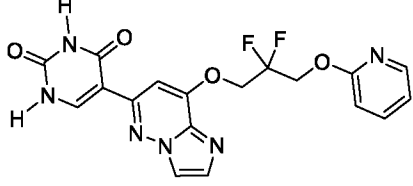
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
651		5-(8-(2-азабикло[3.2.1]октан-2-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
652		5-(8-(3-(хлорметил)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
653		5-(8-(2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
654		2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)- <i>N</i> -изопропилацетамид
655		5-(8-(1-(3,3,3-трифторпропаноил)-1,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
656		5-(8-(1-ацетил-1,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион
657		5-(8-(1-изобутирил-1,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
658		2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетамид
659		2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-изопропилацетамид
660		2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-N-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид
661		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)ацетамид
662		2-(1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ил)-2,2-дифтор-N-изопропилацетамид
663		5-(8-(3-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
664		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамат

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
665		(S)-1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат
666		(S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
667		5-(8-(изобутиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
668		5-(8-(неопентиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
669		5-(8-((2-метоксиэтил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
670		5-(8-((2,2-дифторэтил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
671		5-(8-((2,2-дифторэтил)(4-метоксибензил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

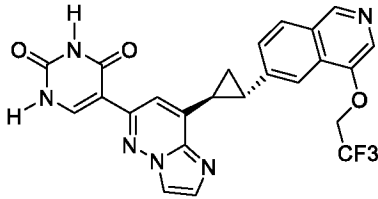
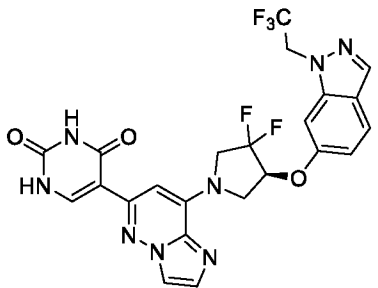
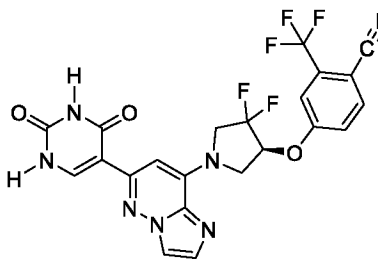
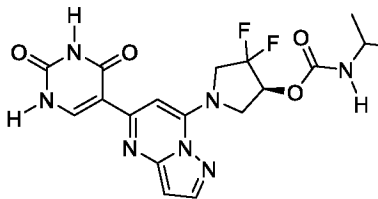
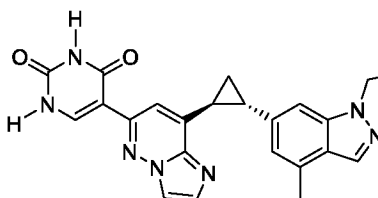
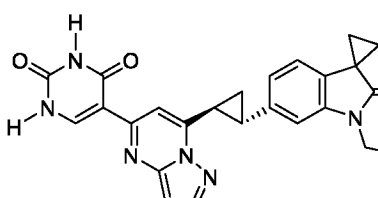
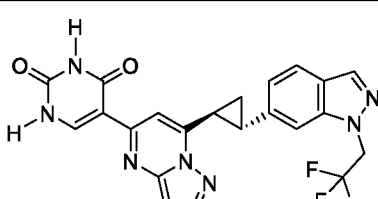
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
672		5-(8-((2,2,2-трифторэтил)амино)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
673		5-(8-фенэтоксимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
674		5-(8-(2-фенилпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
675		5-(8-(2,2,2-трифторэтоксимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
676		5-(8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
677		5-(8-(2,2-дифторпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
678		5-(8-изобутоксимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
679		5-(8-(неопентилокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

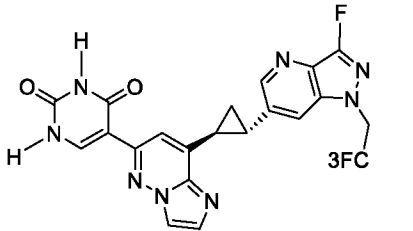
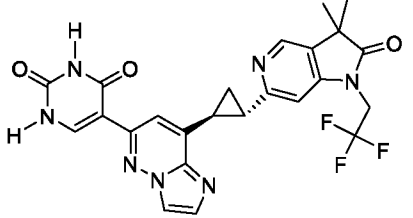
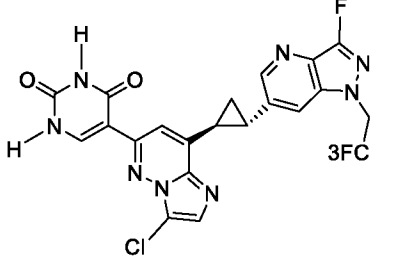
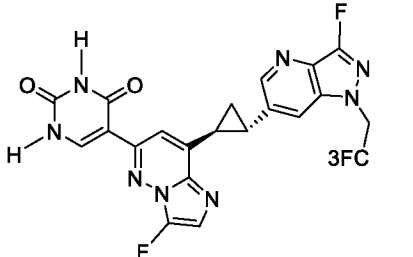
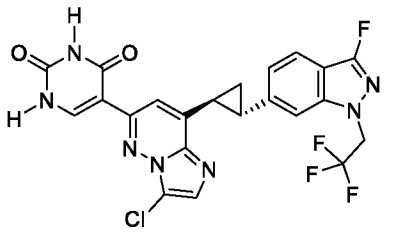
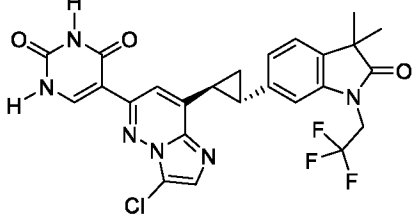
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
680		5-(8-((3-метилбутан-2-ил)окси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
681		5-(8-(3,3,3-трифторпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
682		5-(8-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
683		5-(8-(3-этинил-3-метилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
684		5-(8-(3-этинилпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
685		5-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
686		5-(8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
687		5-(8-(2,2-дифтор-3-гидроксипропокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
688		5-(8-(2,2-дифторбутокс)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
689		5-(8-(2-циклопропил-2,2-дифторэтокс)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
690		5-(8-(2,2,3,3,3-пентафторпропокс)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
691		(S)-5-(8-(2-фенилпропокс)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
692		5-(8-(2,2-дифтор-2-(пиридин-2-ил)этокс)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
693		5-(8-(2,2-дифтор-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокс)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
694		3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропилизопропилкарбамат
695		5-(8-(2,2-дифтор-3-(пиридин-2-илокси)пропокс)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

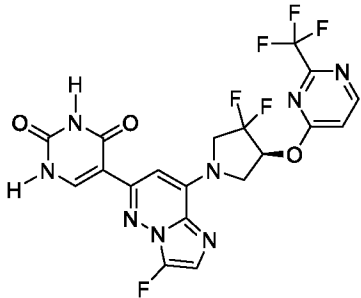
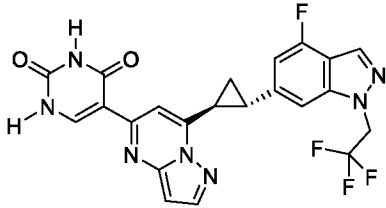
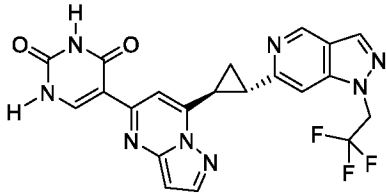
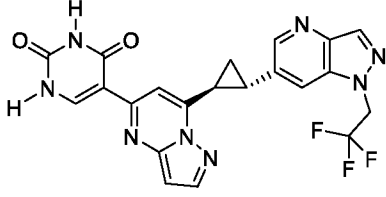
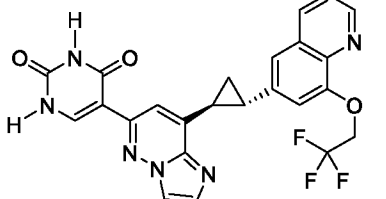
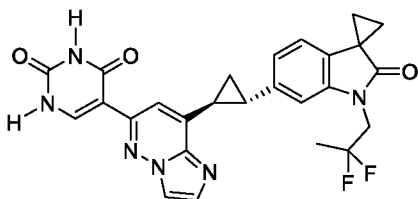
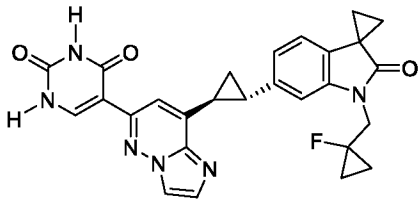
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
696		3-((6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)окси)-2,2-дифторпропил-(2,2,2-трифторэтил)карбонат
697		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
698		5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
699		5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
700		5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
701		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-3-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
702		5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-индолин-6-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
703		5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
704		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
705		5-(8-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
706		5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
707		5-(8-((1S,2S)-2-(1-Оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
708		5-(8-((1S,2S)-2-(4-Оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,4-дигидрохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
709		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

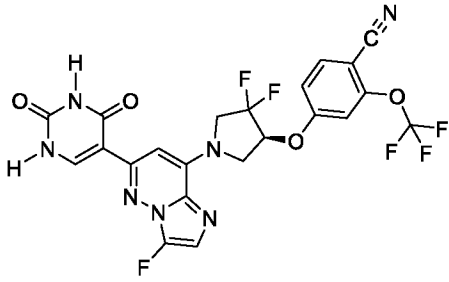
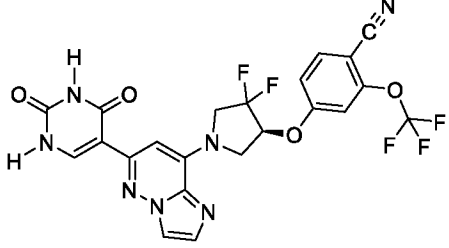
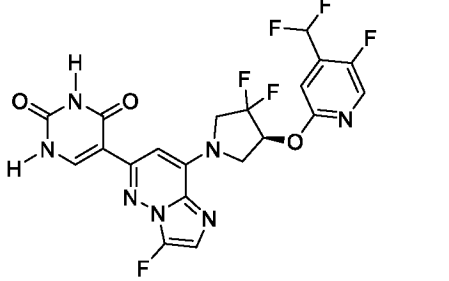
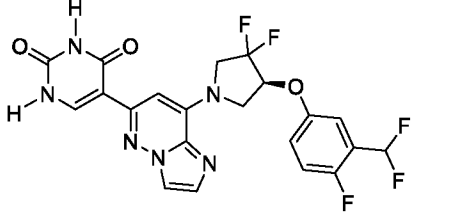
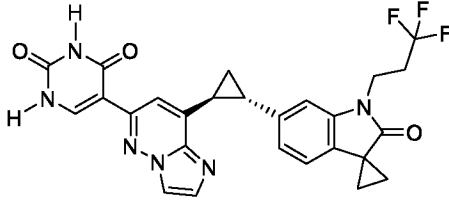
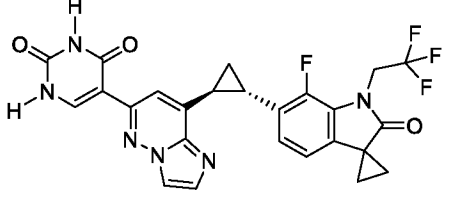
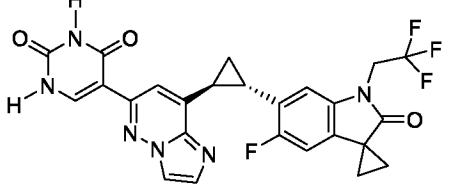
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
710		5-(8-((1S,2S)-2-(4-(2,2,2-трифторэтокс)изохинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
711		(S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)окси)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
712		(S)-4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметил)бензонитрил
713		(S)-1-(5-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-изопропилкарбамат
714		5-(8-((1S,2S)-2-(4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
715		5-(7-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
716		5-(3-фтор-7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
717		5-(8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
718		5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2- <i>c</i>]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
719		5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
720		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
721		5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
722		5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)индолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
723		5-(8-((1S,2S)-2-(3,3-диметил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
724		(S)-5-(8-(4-((6-(диформетил)пиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
725		(S)-5-(8-(4-((2-(диформетил)пиридин-4-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
726		(S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((2-(триформетил)пиридин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
727		(S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((6-(триформетил)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
728		(S)-5-(8-(3,3-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
729		5-(7-((1S,2S)-2-(4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
730		5-(7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
731		5-(7-((1S,2S)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-6-ил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
732		5-(8-((1S,2S)-2-(8-(2,2,2-трифторэтокс)хинолин-6-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
733		5-(8-((1S,2S)-2-(1'-(2,2-дифторпропил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
734		5-(8-((1S,2S)-2-(1'-((1-фторциклопропил)метил)-2'-оксопиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
735		5-(3-фтор-8-((1S,2S)-2-(1'-((1-фторциклопропил)метил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
736		5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,3,3-тетрафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
737		5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
738		5-(8-((1S,2S)-2-(1'-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)-2'-оксопиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
739		5-(8-((1S,2S)-2-(1'-(2,2-дифторпропил)-2'-оксопиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
740		5-(3-хлор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
741		5-(2,3-дихлор-8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Пр. №	Структура	Название по IUPAC
742		(S)-4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметокси)бензонитрил
743		(S)-4-((1-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси)-2-(трифторметокси)бензонитрил
744		(S)-5-(8-(4-((4-(диформетил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фторимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
745		(S)-5-(8-(4-(3-(диформетил)-4-фторфенокси)-3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
746		5-(8-((1S,2S)-2-(2'-оксо-1'-(3,3,3-трифторпропил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
747		5-(8-((1S,2S)-2-(7'-фтор-2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион
748		5-(8-((1S,2S)-2-(5'-фтор-2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

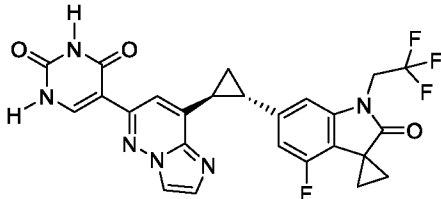
Пр. №	Структура	Название по IUPAC
749		5-(8-((1S,2S)-2-(4'-фтор-2'-оксо-1'-(2,2,2-трифторэтил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Таблица 3. Данные о характеристиках

Пример №	ЭР/МС m/z	ЯМР
1	284,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,71 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 11,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,08 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,34–1,30 (м, 2H), 1,15–1,06 (м, 2H).
2	346,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,66–11,54 (м, 2H), 8,91 (с, 1H), 8,14–8,06 (м, 2H), 8,04 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,4, 6,9 Гц, 2H), 7,48–7,37 (м, 2H), 2,67 (тд, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 1,35–1,20 (м, 4H).
3	342,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,56 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,00 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,34 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 1,34 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,22 (ддт, J = 15,3, 5,1, 2,5 Гц, 4H).
4	314,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,12 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 3,60–3,53 (м, 1H), 3,50–3,43 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,53–2,46 (м, 1H), 1,90–1,81 (м, 1H), 1,42–1,34 (м, 1H), 1,30–1,22 (м, 1H).
5	310,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,13 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 2,56–2,44 (м, 1H), 2,42 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 2,38–2,26 (м, 1H), 2,27–2,10 (м, 2H), 2,08–1,92 (м, 2H), 1,60 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 1,42 (т, J = 5,7 Гц, 1H).
6	326,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,34–8,30 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,06–8,02 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 2,44–2,36 (м, 1H), 1,60–1,51 (м, 1H), 1,47–1,39 (м, 1H), 1,31–1,22 (м, 1H), 1,01 (с, 9H).
7	346,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,38 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,38–7,22 (м, 5H), 2,74 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,93 (тт, J = 7,5, 3,7 Гц, 2H).
8	310,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,14 (с, 1H), 8,06 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 2,43–2,34 (м, 1H), 1,63–1,52 (м, 1H), 1,28–1,21 (м, 1H), 1,15–1,10 (м, 1H), 1,12–0,99 (м, 1H), 0,55–0,43 (м, 2H), 0,32–0,21 (м, 2H).
9	299,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,61 (дд, J = 6,4, 2,0 Гц, 1H), 11,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,79 (шир. с, 4H), 2,08–1,95 (м, 4H).
10	315,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,60 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 11,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 3,85–3,73 (м, 8H).
11	296,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,82 (дд, J = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 11,67 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 10,06 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 8,66 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,14 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 2,0, 1,2 Гц, 1H).

12	335,1 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,52–11,40 (м, 2H), 8,18 (дд, J = 8,0, 3,9 Гц, 2H), 7,97 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,44–7,38 (м, 2H), 7,38–7,31 (м, 2H), 7,31–7,23 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,56 (д, J = 5,9 Гц, 2H).
13	349,1 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,38 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,35–7,27 (м, 2H), 7,27–7,20 (м, 3H), 6,80 (с, 1H), 5,55 (с, 2H), 3,14 (с, 3H).
14	348,1 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,63 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 11,59 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,04–7,96 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 3,39–3,27 (м, 1H), 2,25–1,95 (м, 6H), 1,87 (дт, J = 14,5, 11,1 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -75,13 (с, 3F), -89,97 (д, J = 233,5 Гц, 1F), -99,92–101,11 (м, 1F).
15	340,1 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,61 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 11,59 (с, 1H), 8,90 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 3,51 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 1,36 (д, J = 6,9 Гц, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -61,57 (с, 3F).
16	273,1 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,64–11,58 (м, 1H), 11,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 3,52–3,45 (м, 2H), 1,41 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
17	320,1 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,59–11,53 (м, 1H), 11,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,44–7,35 (м, 2H), 7,31 (дд, J = 8,3, 6,6 Гц, 2H), 7,27–7,19 (м, 1H), 4,34 (с, 2H).
18	338,1 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,60 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,07 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 1,60–1,52 (м, 2H), 1,49 (д, J = 12,1 Гц, 2H).
19	446,1 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,62 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,54 (дд, J = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,01 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 1,55 (тд, J = 7,5, 5,1 Гц, 4H), 1,48–1,36 (м, 4H).
20	384,0 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,71–11,63 (м, 1H), 11,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64–7,55 (м, 3H), 7,45 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 5,27 (с, 2H).
21	538,1 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,67 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 11,55 (с, 1H), 7,96 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,79–7,74 (м, 2H), 7,73–7,66 (м, 1H), 7,62–7,51 (м, 5H), 7,49–7,41 (м, 3H), 5,21 (с, 2H), 5,08 (с, 2H).
22	270,10 [M+1].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,68–11,28 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,01 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 2,47–2,42 (м, 1H), 1,27–1,15 (м, 4H).
23	230,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,65 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,13 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,85 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,1 Гц, 1H).
24	286,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,57 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,09–7,99 (м, 2H), 7,44 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 4,08 (тт, J = 6,2, 3,0 Гц, 1H), 0,94–0,78 (м, 4H).
25	288,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,34 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,02 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,19–5,08 (м, 1H), 1,58 (д, J = 6,1 Гц, 6H).
26	336,1 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,68–11,46 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,60–7,51 (м, 3H), 7,48–7,36 (м, 3H), 5,45 (с, 2H).
27	270,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,63–11,57 (м, 1H), 11,50 (с, 1H), 8,32 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,62 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 2,85–2,74 (м, 1H), 1,34–1,27 (м, 2H), 1,10–1,03 (м, 2H).
41	414,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,39–8,38 (м, 1H), 8,31–8,30 (м, 1H), 8,11–8,02 (м, 2H), 7,64–7,53 (м, 4H), 2,89–2,80 (м, 2H), 1,99–1,96 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР

		(376 МГц, метанол-d4) δ -64,67 (с, 3F), -77,72 (с, 3F).
42	414,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,12–8,04 (м, 2H), 7,69–7,62 (м, 2H), 7,49–7,47 (м, 2H), 2,85–2,81 (м, 2H), 2,03–1,96 (тд, J = 7,4, 2,1 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -64,47 (с, 3F), -77,75 (с, 3F).
45	386,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 7,06 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,77 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,87–5,76 (м, 2H), 5,75–5,64 (м, 2H), 1,40–1,18 (м, 2H), 0,67–0,43 (м, 3H), -0,34–0,52 (м, 2H), -0,60–0,81 (м, 2H).
47	430,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,37 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,06 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,45 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (дт, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,18 (ддт, J = 8,0, 2,3, 1,1 Гц, 1H), 2,81 (ддт, J = 9,0, 6,4, 3,5 Гц, 2H), 2,04–1,86 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -59,86 (с, 3F), -77,69 (с, 3F).
48	430,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,38 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,46–7,34 (м, 2H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 2,89–2,70 (м, 2H), 2,01–1,86 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -60,15 (с, 3F), -77,77 (с, 3F).
52	347,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,78–11,76 (м, 1H), 11,64–11,63 (м, 1H), 8,69–8,67 (м, 1H), 8,56–8,55 (м, 1H), 8,24–8,14 (м, 2H), 8,13–8,11 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,76–7,74 (м, 1H), 7,64–7,61 (м, 1H), 3,25–3,21 (м, 1H), 3,13–3,10 (м, 1H), 2,23–2,11 (м, 2H).
53	347,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,84–8,83 (м, 1H), 8,74–8,67 (м, 1H), 8,42–8,39 (м, 1H), 8,37–8,24 (м, 2H), 7,98–7,95 (м, 3H), 3,03–2,91 (м, 2H), 2,17–2,12 (м, 1H), 2,06–2,01 (м, 1H).
54	347,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) 8,75–8,73 (м, 2H), 8,31–8,27 (м, 2H), 7,96–7,94 (м, 4H), 3,23–3,18 (м, 1H), 3,05–3,01 (м, 1H), 2,38–2,32 (м, 1H), 2,18–2,13 (м, 1H).
55	363,1 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60 (д, J = 3,9 Гц, 2H), 8,09 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 3,31 - 3,24 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,20 - 1,86 (м, 8H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -90,03 (д, J = 233,5 Гц, 1F), -99,94(м, 1F).
56	373,1 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,12 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 3,32 - 3,23 (м, 1H), 2,24 - 1,86 (м, 8H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -90,04 (д, J = 233,4 Гц, 1F), -101,02 (м, 1F).
57	362,1 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,67 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,90 (с, 2H), 3,32 (т, J = 12,1 Гц, 2H), 2,55 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 2,26–2,13 (м, 2H), 2,13–2,03 (м, 3H), 2,03–1,93 (м, 1H), 1,93–1,78 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,95 (с, 3F), -90,00 (д, J = 233,9 Гц, 1F), -99,99 (м, 1F).
58	350,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 11,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,46–7,41 (м, 2H), 7,41–7,35 (м, 2H), 7,35–7,28 (м, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,72 (с, 2H).
59	361,1 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,47–11,33 (м, 2H), 8,07 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,47–7,41 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 8,4, 6,8 Гц, 2H), 7,31–7,25 (м, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,87–4,74 (м, 2H), 4,41–4,31 (м, 2H), 4,11 (тт, J = 8,6, 6,1 Гц, 1H).
60	382,1 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,52 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 8,30 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,05 (тд, J = 8,2, 7,4, 3,2 Гц, 3H), 2,88 (дт, J = 9,3, 5,5 Гц, 1H), 2,77 (ддд, J = 8,8, 6,1, 4,3 Гц, 1H), 2,14 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 1,81 (дт, J = 8,7, 5,3 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,90 (м, 3F), -110,76 (дд, J = 10,3, 7,6 Гц, 2F).

61	389,1 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,88–7,79 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 11,1, 1,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 2,96 (дд, J = 8,8, 5,1 Гц, 1H), 2,86 (ддд, J = 8,9, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,24 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 1,89 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,04 (с, 3F), -109,50 (дд, J = 11,0, 7,2 Гц, 1F).
62	353,1 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,43 (дт, J = 6,1, 2,0 Гц, 2H), 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,62 (т, J = 9,2 Гц, 2H), 4,41–4,33 (м, 2H), 3,83 (дт, J = 14,1, 5,0 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -72,74 (д, J = 9,3 Гц, 3F), -75,39 (с, 3F).
63	313,2 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,42 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,10–4,03 (м, 4H), 1,32 (с, 6H).
64	389,1 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 8,37 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 6,1, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J = 7,9, 5,2, 2,4 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 2,88 (ддд, J = 9,3, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,81–2,73 (м, 1H), 2,10 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 1,85 (дт, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,13 (с, 3F), -113,01 (к, J = 6,2 Гц, 1F).
65	382,1 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,28–7,14 (м, 2H), 7,14–7,07 (м, 1H), 2,97 (дд, J = 9,3, 5,1 Гц, 1H), 2,78 (дт, J = 9,7, 5,4 Гц, 1H), 2,10 (дт, J = 10,1, 5,5 Гц, 1H), 1,86 (дт, J = 10,6, 5,6 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,04 (с, 3F), -118,79 (дтд, J = 17,8, 8,8, 4,7 Гц, 1F), -126,06 (м, 1F).
66	361,1 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,25 (с, 1H), 8,23 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,60 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,46–7,39 (м, 3H), 7,26–7,22 (м, 2H), 5,87 (дд, J = 7,4, 3,7 Гц, 1H), 3,61–3,51 (м, 2H), 2,75–2,65 (м, 2H).
67	393,10 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,51 (м, 1H), 11,46–11,45 (м, 1H), 8,26–8,25 (м, 1H), 8,03–8,01 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,50–7,40 (м, 2H), 7,25–7,14 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 4,38 (шир. с, 1H), 4,00 (шир. с, 1H), 3,82 (шир. с, 2H), 3,68–3,56 (м, 1H), 2,45–2,42 (м, 1H), 2,22–2,07 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -116,67 (м, 1F).
68	393,10 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56–11,54 (м, 1H), 11,46–11,45 (м, 1H), 8,27–8,26 (м, 1H), 8,03–8,01 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,47–7,43 (м, 2H), 7,22–7,17 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 4,38 (шир. с, 1H), 3,96 (шир. с, 1H), 3,81 (шир. с, 2H), 3,68–3,56 (м, 1H), 2,47–2,42 (м, 1H), 2,19–2,09 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -116,67 (м, 1F).
69	288,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60–11,58 (м, 1H), 11,53–11,52 (м, 1H), 8,03–8,02 (м, 1H), 7,68–7,66 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 2,51–2,42 (м, 1H), 1,26–1,23 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -155,46 (д, J = 6,9 Гц, 1F).
70	349,10 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55–11,54 (м, 1H), 11,48–11,47 (м, 1H), 8,22 - 8,21 (м, 1H), 8,01–7,97 (м, 1H), 7,80–7,75 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,00 - 3,98 (м, 4H), 2,22 - 2,12 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -95,83 (м, 2F).
71	375,20 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,84–11,82 (м, 1H), 11,63–11,62 (м, 1H), 8,61- 8,60 (м, 1H), 8,28–8,08 (м, 3H), 7,87–7,85 (м, 2H), 6,98–6,96 (м, 2H), 3,07–3,06 (м, 2H), 1,18–1,06 (м, 1H), 0,56–0,47 (м, 2H), 0,35–0,22 (м, 2H).
72	327,20 [M+1]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,43–11,40 (м, 2H), 8,09–8,08 (м, 1H), 7,95–7,94 (м, 1H), 7,63–7,62 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 3,84–3,68 (м, 4H), 1,85–1,77 (м, 2H), 1,13 (с, 6H).
73	335,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59–11,57 (м, 1H), 11,47–1,46 (м, 1H), 8,28–8,23 (м, 1H), 8,03–8,01 (м, 1H), 7,83–7,82 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,71–5,45

		(м, 2H), 4,41–4,05 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -188,83(м, 2F).
74	396,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,46–8,45 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16–8,08 (м, 2H), 7,96–7,88 (м, 1H), 7,85–7,83 (м, 1H), 7,56–7,42 (м, 4H), 3,30–3,26 (м, 1H), 2,68–2,63 (м, 1H), 2,17–2,11 (м, 1H), 2,08–1,93 (м, 1H).
75	310,20 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62–11,55 (м, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,02–8,01 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 2,58–2,51 (м, 1H), 2,20–2,08 (м, 1H), 1,34–1,22 (м, 2H), 1,17–1,08 (м, 4H), 1,05–0,93 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,35.
76	382,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,61 (м, 1H), 11,55–1,54 (м, 1H), 8,05–8,04 (м, 1H), 7,66–7,64 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,36–7,25 (м, 2H), 7,19–7,08 (м, 2H), 2,85–2,80 (м, 1H), 2,73–2,68 (м, 1H), 2,06–2,01 (м, 1H), 1,77–1,72 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -117,32 (м, 1F), -155,36 (д, J = 7,1 Гц, 1F).
77	335,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59–11,57 (м, 1H), 11,46–11,45 (м, 1H), 8,25–8,22 (м, 1H), 8,02–7,97 (м, 1H), 7,83–7,82 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,64–5,40 (м, 2H), 4,37–3,95 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -205,69 (м, 2F).
78	296,10 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,61 (м, 2H), 9,58–9,57 (м, 1H), 8,48–8,37 (м, 2H), 8,14–8,11 (м, 1H), 8,04–8,03 (м, 1H), 7,91–7,88 (м, 1H), 6,75–6,74 (м, 1H).
79	335,10 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57–11,43 (м, 2H), 8,18–8,17 (м, 1H), 7,99–7,96 (м, 1H), 7,73–7,71 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,40–4,37 (м, 2H), 4,00–3,96 (м, 2H), 2,67–2,56 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -101,14(м, 2F).
80	363,10 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,46 (м, 2H), 8,23–8,22 (м, 1H), 8,01–7,97 (м, 1H), 7,81–7,80 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,47–4,41(м, 2H), 3,83–3,82 (м, 2H), 1,22–1,20 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -115,19 (м, 2F).
81	381,10 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,50–11,36 (м, 2H), 7,98–7,96 (м, 1H), 7,42–7,40 (м, 1H), 6,59–6,58 (м, 1H), 4,40 (шир. с, 2H), 3,85 (шир. с, 2H), 1,21 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -115,42 (м, 2F), -155,50 (д, J = 7,4 Гц, 1F).
82	379,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (с, 1H), 7,24 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,56 (т, J = 12,5 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 1,19–1,14 (м, 2H), 1,01–0,91 (м, 3H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -111,24 (т, J = 12,4 Гц, 2F), -157,79 (д, J = 7,4 Гц, 1F).
83	361,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,40 (дд, J = 9,5, 4,1 Гц, 2H), 8,08 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,57 (т, J = 12,4 Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 1,10–0,96 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,28 (с, 3F), -107,45 (т, J = 12,6 Гц, 2F).
84	362,1 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,48 (д, J = 3,6 Гц, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,06 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 1,12–0,91 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -107,36 (т, J = 12,6 Гц, 2F).
85	389,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,78–11,74 (м, 1H), 11,63–11,62 (м, 1H), 8,57–8,56 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,12–8,11 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,75–7,65 (м, 2H), 7,60–7,57 (м, 1H), 3,13–3,03 (м, 1H), 2,87–2,82 (м, 1H), 2,06–1,95 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -111,39 (м, 1F).
86	404,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,74–11,73 (м, 1H), 11,60–11,59 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,07–8,06 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,39–7,29 (м, 2H), 7,22–7,11 (м, 2H), 3,03–3,02 (м, 1H), 2,76–2,71 (м, 1H), 2,22–2,15 (м, 1H), 1,83–1,80 (м, 2H), 1,15–1,10 (м, 2H), 1,06–1,00 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -117,27 (м, 1F).
87	364,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53–11,52 (м, 2H), 8,04–8,02 (м, 1H), 7,55–7,50 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,36–7,13 (м, 5H), 2,84–2,79 (м, 1H), 2,74–2,64 (м, 1H), 2,13–2,03 (м, 1H), 1,78–1,73 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -

		74,87 (с, 3F), -155,60 (д, J = 7,0 Гц, 1F).
88	400,10 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64–11,48 (м, 2H), 8,06–8,02 (м, 1H), 7,63–7,61 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,36–7,32 (м, 1H), 7,25–7,19 (м, 1H), 7,14–7,04 (м, 1H), 3,02–2,92 (м, 1H), 2,79–2,66 (м, 1H), 2,13–2,05 (м, 1H), 1,82–1,77 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -113,39 (м, 1F), -115,89(м, 1F), -155,44 (д, J = 7,1 Гц, 1F).
89	341,20 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,61–11,54 (м, 1H), 11,48–11,47 (м, 1H), 8,48–8,47 (м, 2H), 8,24–8,23 (м, 1H), 8,03–8,01 (м, 1H), 7,86–7,81 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 3,82–3,74 (м, 4H), 2,08 (с, 0H), 1,54–1,46 (м, 4H), 1,01 (с, 6H).
90	400,10 [M+1]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56–11,54 (с, 2H), 8,04–8,02 (м, 1H), 7,56–7,53 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,42–7,29 (м, 2H), 7,18–7,09 (м, 1H), 2,89–2,84 (м, 1H), 2,71–2,67 (м, 1H), 2,13–2,08 (м, 1H), 1,78–1,73 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -139,37 (м, 1F), -142,87 (м, 1F), -155,62 (д, J = 7,0 Гц, 1F).
91	327,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,13 (с, 1H), 11,82 (с, 1H), 8,56 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,98 (м, 4H), 1,90–1,78 (м, 2H), 1,14 (с, 6H).
92	328,13 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,66 (дд, J = 6,4, 2,0 Гц, 1H), 11,53 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,53–8,39 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 3,87–3,55 (м, 4H), 1,82 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,13 (с, 6H).
93	349,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,50–11,37 (м, 2H), 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,68 (т, J = 12,0 Гц, 2H), 3,80 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 2,14 (тт, J = 14,4, 6,6 Гц, 2H), 1,91–1,79 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,42 (с, 3F), -100,53 (п, J = 13,2 Гц, 2F).
94	339,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44–11,34 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 11,7 Гц, 2H), 3,07 (дд, J = 12,0, 1,5 Гц, 2H), 2,37 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 1,73–1,53 (м, 6H).
95	432,07 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60–11,51 (м, 2H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 10,7, 8,5 Гц, 1H), 2,93 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,78 (ддд, J = 9,0, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 2,08 (к, J = 5,0, 4,4 Гц, 1H), 1,86 (ддд, J = 8,8, 6,4, 5,1 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -60,42 (д, J = 12,5 Гц, 3F), -75,14, -120,29 (дтк, J = 17,1, 11,6, 6,0, 5,4 Гц, 1F).
96	414,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,50 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,78 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,64 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 2,44 (тд, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 1,39 (дт, J = 6,1, 3,2 Гц, 2H), 1,21 (дт, J = 8,4, 3,3 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -57,14 (с, 3F).
97	347,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,54 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 9,31 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,90 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 8,48 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 8,04 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 2,56 (ддд, J = 8,4, 6,3, 4,1 Гц, 1H), 1,38–1,21 (м, 4H).
98	398,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59–11,51 (м, 2H), 8,34 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 10,9, 2,1 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 2,84 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,76 (ддд, J = 8,8, 6,0, 4,3 Гц, 1H), 2,09 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,81 (ддд, J = 8,7, 6,3, 5,0 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,15 (с, 3F), -117,14 (дд, J = 10,8, 8,0 Гц, 1F).
99	398,08 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60 (дд, J = 6,3, 1,9 Гц, 1H), 11,56 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,50 (дд, J = 7,1, 2,2 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,29

		(ддд, J = 8,6, 4,8, 2,2 Гц, 1H), 2,78 (дддд, J = 19,0, 8,8, 6,1, 4,4 Гц, 2H), 2,02 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 1,82 (ддд, J = 8,7, 6,4, 5,0 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,19 (с, 3F), -120,53 (ддд, J = 9,0, 7,0, 4,7 Гц, 1F).
100	432,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,01 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,69 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,44 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 2,97 (дт, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 2,84 (дт, J = 9,7, 5,6 Гц, 1H), 2,21 (дт, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 1,86 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -60,12 (д, J = 12,0 Гц, 3F), -74,93, -116,77 (пд, J = 12,0, 7,6 Гц, 1F).
101	376,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,61–11,47 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,22 (ддд, J = 8,5, 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,01–6,88 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,91 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H), 2,65 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,96 (дт, J = 9,8, 5,1 Гц, 1H), 1,74 (ддд, J = 8,6, 6,6, 4,7 Гц, 1H).
102	347,11 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,49 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 9,27 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,59 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 2,60–2,53 (м, 1H), 1,35–1,20 (м, 4H).
103	347,14 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,38 (м, 2H), 8,66 (с, 1H), 8,64 (ддд, J = 4,9, 1,6, 0,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,95 (тд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (ддд, J = 7,5, 5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 2,57–2,54 (м, 1H), 1,35–1,20 (м, 4H).
104	346,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,38 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,38–7,22 (м, 5H), 2,74 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,93 (тт, J = 7,5, 3,7 Гц, 2H).
105	360,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,34 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,34–7,14 (м, 5H), 3,02–2,78 (м, 2H), 2,42–2,32 (м, 1H), 1,93–1,85 (м, 1H), 1,50–1,38 (м, 2H).
106	360,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 2,85–2,66 (м, 2H), 2,51–2,35 (м, 2H), 2,36–2,28 (м, 1H), 2,26–2,11 (м, 1H), 1,86–1,75 (м, 1H), 1,48–1,33 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,71 (с, 3F), -84,96–85,76 (м, 1F), -98,02–98,82 (м, 1F).
107	338,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 2,96–2,85 (м, 1H), 2,72–2,62 (м, 1H), 1,72–1,57 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -69,25 (д, J = 6,6 Гц, 3F), -77,49 (с, 3F).
108	364,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,35 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,00 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,50–7,35 (м, 5H), 3,10–2,99 (м, 1H), 2,36 (дт, J = 20,8, 8,0 Гц, 1H), 2,29–2,19 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,80 (с, 3F), -188,55 (м, 1F).
109	371,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44 (с, 1H), 8,12 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (тд, J = 3,1, 1,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,65 (т, J = 13,1 Гц, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,15 (с, 3F), -122,65 (тд, J = 13,9, 12,3, 5,2 Гц, 4F).
110	426,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,21–7,09 (м, 3H), 2,84–2,67 (м, 2H), 1,93 (ддд, J = 8,1, 6,6, 1,4 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -52,99 (д, J = 4,1 Гц, 2F), -77,78 (с, 3F).
111	385,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 8,15 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,72–7,61 (м, 2H), 7,57–7,42 (м, 2H), 3,08–2,88 (м, 3H), 1,86–1,75 (м, 1H), 1,54–1,37 (м, 2H).

117	486,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,85–7,80 (м, 1H), 7,78–7,67 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,24–7,17 (м, 1H), 5,31 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 3,03 (дт, J = 9,6, 5,7 Гц, 1H), 2,83 (дт, J = 9,6, 5,3 Гц, 1H), 2,18 (дт, J = 10,0, 5,3 Гц, 1H), 2,08 (с, 0H), 1,91 (к, J = 6,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,27 (т, J = 9,0 Гц), -74,98–75,08 (м), -133,91.
118	476,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 8,38 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,06 (к, J = 3,5, 2,7 Гц, 2H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 3,5 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,62–4,45 (м, 1H), 3,02–2,92 (м, 1H), 2,88–2,79 (м, 1H), 2,29 (ддк, J = 14,8, 12,0, 7,3 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 11,0, 5,6 Гц, 1H), 1,99–1,91 (м, 1H), 1,66 (дк, J = 11,4, 5,3 Гц, 1H), 1,55–1,42 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,24 (д, J = 8,6 Гц), -127,40–128,51 (м), -141,38 (ддт, J = 155,3, 13,4, 4,4 Гц).
119	428,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,52 (м, 2H), 8,36–8,31 (м, 1H), 8,07–7,98 (м, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,62–7,56 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 5,00 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 2,97 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,2 Гц, 1H), 2,87–2,77 (м, 1H), 2,16–2,06 (м, 1H), 1,93 (дт, J = 8,8, 5,6 Гц, 1H), 1,47 (дд, J = 9,3, 6,6 Гц, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,03.
120	428,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (с, 2H), 8,33 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,07–7,98 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 7,02 (дд, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 5,00 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 3,03–2,93 (м, 1H), 2,86–2,77 (м, 1H), 2,11 (дк, J = 9,5, 4,8 Гц, 1H), 1,93 (дт, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 1,47 (дд, J = 9,3, 6,6 Гц, 6H).
121	431,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 8,24 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,86–7,50 (м, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,52–7,50 (м, 1H), 7,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 2,92–2,87 (м, 1H), 2,79–2,66 (м, 1H), 2,14 (дт, J = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 1,79 (ддд, J = 8,8, 6,3, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -87,51 (д, J = 72,9 Гц), -155,62 (д, J = 7,4 Гц).
122	431,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 8,24 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,86–7,49 (м, 1H), 7,80 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 2,91 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,71 (ддд, J = 8,9, 5,9, 4,5 Гц, 1H), 2,14 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,84–1,74 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,46, -87,52 (д, J = 73,3 Гц), -155,60 (д, J = 7,0 Гц).
123	450,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,14–7,99 (м, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,77–7,54 (м, 3H), 7,09 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,43 (т, J = 54,9 Гц, 1H), 4,91 (т, J = 14,9 Гц, 2H), 3,00 (с, 1H), 2,82 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 2,13 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 1,93 (с, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,08, -122,34 (дт, J = 55,1, 15,3 Гц).
124	450,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 8,31 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,06–7,99 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,75–7,64 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,08 (дд, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 6,57 - 6,29 (т, J = 3,9 Гц, 1H), 4,91 (тд, J = 15,0, 3,8 Гц, 2H), 3,05–2,96 (м, 1H), 2,81 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 2,19–2,06 (м, 1H), 1,91 (дт, J = 8,5, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,89, -122,34 (дт, J = 54,8, 15,1 Гц).
125	450,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,85–7,65 (м, 3H), 7,55 (с, 1H), 7,08 (дд, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 6,43 (тт, J = 54,9, 3,7 Гц, 1H), 4,91 (тд, J = 15,1, 3,8 Гц, 2H), 3,05–2,93 (м, 1H), 2,86–2,77 (м, 1H), 2,20–2,10 (м, 1H), 1,96–1,83 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,81, -122,34 (дт, J = 54,8, 15,0 Гц).
126	468,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (с, 2H), 8,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07–8,00 (м, 1H), 7,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,53 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,18 (т, J = 8,3 Гц, 2H), 3,04 (ддд, J = 28,6, 9,7, 6,0, 4,1 Гц, 2H), 2,13–1,98 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР

		(376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,62 (т, J = 9,4 Гц), -75,12.
127	468,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59–11,51 (м, 2H), 9,21 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,10 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 5,46 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 3,53 (дд, J = 9,2, 5,0 Гц, 1H), 3,05–2,95 (м, 1H), 2,43 (дд, J = 9,4, 5,6 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 9,5, 5,5 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,70 (т, J = 9,1 Гц), -74,81.
128	508,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (с, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,06–7,99 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,07 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 5,27 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 2,99 (дт, J = 9,2, 5,5 Гц, 1H), 2,79 (дт, J = 9,6, 5,4 Гц, 1H), 2,34–2,23 (м, 1H), 2,18–2,06 (м, 1H), 1,90 (дд, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,07–0,91 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,04 (т, J = 9,2 Гц), -75,00.
129	468,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 8,38 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,69–7,56 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 8,5, 6,0 Гц, 1H), 6,44 (тт, J = 54,7, 3,6 Гц, 1H), 4,91 (тд, J = 15,0, 3,6 Гц, 2H), 3,16 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 2,85 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 2,15 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,98–1,85 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,20, -75,24 (д, J = 20,0 Гц), -123,46 (ддд, J = 54,7, 15,1, 5,8 Гц), -141,44–141,52 (м).
130	440,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,08–7,97 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,02 (дд, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 2,97 (ддд, J = 9,4, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,87–2,77 (м, 1H), 2,10 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,99–1,89 (м, 1H), 1,28 (тк, J = 7,4, 4,8 Гц, 1H), 0,54–0,42 (м, 2H), 0,46–0,34 (м, 2H), 0,08 (с, 0H).
131	465,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 8,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,09–8,02 (м, 2H), 7,97 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,92–7,81 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 3,09 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,94 (ддд, J = 8,9, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 2,22 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 1,99 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -66,40, -75,16
132	431,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,65–11,46 (м, 2H), 8,44 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,65–7,49 (м, 4H), 7,28 (т, J = 73,6 Гц, 1H), 3,06 (ддд, J = 8,7, 5,9, 4,2 Гц, 1H), 2,93 (ддд, J = 8,9, 6,0, 4,1 Гц, 1H), 2,08 (ддд, J = 8,4, 6,0, 4,0 Гц, 1H), 1,91–1,84 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -82,66, -82,86, -155,42 (д, J = 7,0 Гц).
133	465,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63 (дд, J = 23,1, 4,1 Гц, 2H), 9,45 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,14–8,04 (м, 3H), 7,84–7,75 (м, 2H), 3,05 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,24–2,14 (м, 1H), 2,03 (тд, J = 7,7, 5,1 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -66,37, -221,04.
134	483,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60–11,53 (м, 2H), 9,00 (дд, J = 4,4, 1,5 Гц, 1H), 8,44 (дд, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 3,25–3,15 (м, 1H), 2,91 (дт, J = 10,0, 5,4 Гц, 1H), 2,24 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 1,99 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -59,07, -155,55 (д, J = 7,0 Гц).
135	465,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 9,04–8,98 (м, 1H), 8,45 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13–8,02 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,73–7,65 (м, 2H), 3,15 (дт, J = 10,0, 5,7 Гц, 1H), 2,93 (дт, J = 10,0, 5,2 Гц, 1H), 2,20 (дт, J = 10,4, 5,6 Гц, 1H), 2,03 (дт, J = 11,1, 5,7 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -59,07, -75,13.
136	413,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85–11,61 (м, 2H), 8,59 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,69–7,54 (м, 2H), 7,30 (т, J = 73,5 Гц, 1H), 3,12–2,92 (м, 2H), 1,94 (ддд, J = 32,7, 8,7, 6,0, 4,3 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -82,93 (д, J =

		73,5 Гц).
137	413,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,54 (м, 2H), 8,42 (дд, J = 17,0, 2,1 Гц, 2H), 8,06 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,70–7,50 (м, 3H), 7,28 (т, J = 73,6 Гц, 1H), 3,05–2,92 (м, 2H), 2,02–1,89 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,29, -82,79 (д, J = 73,6 Гц).
138	465,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62 (дд, J = 20,3, 4,1 Гц, 2H), 9,45 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,13–8,02 (м, 3H), 7,84–7,72 (м, 2H), 3,05 (ддд, J = 9,0, 6,6, 2,4 Гц, 2H), 2,24–2,14 (м, 1H), 2,03 (тт, J = 8,3, 7,8, 5,1 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -66,38.
139	465,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,65–11,56 (м, 2H), 9,06 (дд, J = 4,3, 1,5 Гц, 1H), 8,51–8,40 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,08 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,05–7,97 (м, 2H), 7,76–7,67 (м, 2H), 3,15 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 3,05–2,95 (м, 1H), 2,20 (дт, J = 9,0, 5,5 Гц, 1H), 2,10 (дт, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -58,50 (д, J = 2,0 Гц), -75,26.
140	413,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62 (дд, J = 22,1, 3,9 Гц, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,25 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,08–8,07 (м, 2H), 7,87–7,51 (м, 1H), 7,81 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,08 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 2,83 (дт, J = 8,6, 5,5 Гц, 2H), 2,04 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,92–1,82 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -87,58 (д, J = 72,9 Гц).
141	465,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 9,01 (дд, J = 4,2, 1,8 Гц, 1H), 8,45 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,14–8,03 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,73–7,65 (м, 2H), 3,14 (ддд, J = 8,9, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,93 (ддд, J = 8,8, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 2,19 (дт, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 2,04 (дт, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -59,07, -75,16
142	465,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (с, 2H), 8,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,08–8,02 (м, 2H), 7,97 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,91–7,81 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 3,09 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,94 (ддд, J = 8,8, 5,9, 4,3 Гц, 1H), 2,22 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,99 (дт, J = 8,6, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -66,40, -75,14.
143	443,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,24 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,10–8,01 (м, 3H), 7,51 (дд, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 2,96–2,86 (м, 1H), 2,82 (дт, J = 9,9, 5,1 Гц, 1H), 2,23–2,11 (м, 1H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,26–1,16 (м, 2H), 1,02 (дт, J = 6,6, 4,4 Гц, 2H).
144	433,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 8,90 (дд, J = 2,3, 1,2 Гц, 1H), 8,14–7,98 (м, 2H), 7,70 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58–7,43 (м, 2H), 3,18 (ддд, J = 8,7, 5,8, 4,1 Гц, 1H), 3,03 (ддд, J = 8,9, 6,2, 4,1 Гц, 1H), 2,19 (ддд, J = 8,6, 6,2, 4,0 Гц, 1H), 1,93 (ддд, J = 9,3, 5,8, 3,9 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -61,11, -155,53 (д, J = 7,1 Гц).
145	403,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,41–11,30 (м, 2H), 7,89 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,00 (тт, J = 8,3, 5,0 Гц, 1H), 1,21 (с, 6H), 0,96–0,85 (м, 2H), 0,88–0,77 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -115,35 (т, J = 13,8 Гц).
146	422,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,67–11,61 (м, 1H), 11,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,39 (тт, J = 8,8, 6,4 Гц, 1H), 7,25 (ддд, J = 10,7, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,16–7,06 (м, 1H), 2,83–2,75 (м, 2H), 2,21–2,06 (м, 1H), 1,88 (дт, J = 15,4, 6,2 Гц, 2H), 1,09 (дк, J = 6,2, 3,8 Гц, 2H), 0,96 (дк, J = 7,1, 4,5, 4,1 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -113,19, -115,50.
147	343,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,68 (д, J = 63,9 Гц, 2H), 8,43 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,59–4,21 (м, 2H), 3,93–3,70 (м, 3H), 1,20–0,81 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,79, -171,56.

148	361,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54–11,29 (м, 2H), 7,97 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 3,88–3,86 (м, 5H), 1,16–0,66 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,10, -155,57 (д, J = 7,4 Гц).
149	415,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 8,91 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,12 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 3,15 (дт, J = 9,3, 5,0 Гц, 1H), 3,05 (дт, J = 9,7, 5,2 Гц, 1H), 2,15 (дт, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 1,96 (дт, J = 9,4, 4,8 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -61,09, -75,14.
150	415,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 8,97–8,84 (м, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,11 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 3,20–3,02 (м, 2H), 2,18 (ддд, J = 9,0, 6,1, 3,9 Гц, 1H), 1,95 (ддд, J = 9,2, 5,7, 4,0 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -61,08, -74,92.
151	390,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57–11,51 (м, 2H), 8,96 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 8,3, 0,9 Гц, 1H), 7,59–7,50 (м, 2H), 3,16 (ддд, J = 8,6, 5,7, 4,1 Гц, 1H), 3,02 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,1 Гц, 1H), 2,23 (ддд, J = 8,6, 6,3, 4,0 Гц, 1H), 1,93 (ддд, J = 9,3, 5,7, 4,0 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,26, -155,51 (д, J = 7,4 Гц).
152	415,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59 - 11,56 (м, 2H), 8,74 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,98–7,88 (м, 2H), 7,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 2,99 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,89 (ддд, J = 8,8, 6,1, 4,5 Гц, 1H), 2,22 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,99–1,89 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -66,64, -75,19
153	415,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 8,75 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,89–7,82 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 3,01 (ддд, J = 9,3, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,89 (ддд, J = 8,9, 6,1, 4,3 Гц, 1H), 2,24 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,93 (дт, J = 8,7, 5,3 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -66,57–66,63 (м), -66,63, -75,09.
154	397,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,71 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 11,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,18 (дд, J = 5,1, 1,6 Гц, 1H), 8,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,18–8,07 (м, 3H), 7,91 (дд, J = 8,3, 5,1 Гц, 1H), 7,83–7,75 (м, 2H), 3,20–3,08 (м, 2H), 2,25–2,15 (м, 1H), 2,05 (дт, J = 8,5, 5,5 Гц, 1H).
155	372,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,71–11,65 (м, 1H), 11,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,99 (дд, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 8,2, 0,9 Гц, 1H), 3,10 (ддт, J = 8,9, 6,4, 3,4 Гц, 2H), 2,05 (дддд, J = 31,9, 8,2, 6,4, 4,1 Гц, 2H).
156	397,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,84–11,76 (м, 1H), 11,63 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,21 (дд, J = 5,2, 1,5 Гц, 1H), 8,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,38–8,25 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,13 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,03 (ддд, J = 16,3, 8,7, 3,5 Гц, 2H), 7,87 (с, 1H), 3,28 (дт, J = 9,8, 5,2 Гц, 1H), 3,11–3,01 (м, 1H), 2,12 (дт, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 2,04 (дт, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H).
157	397,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,82 (дд, J = 6,4, 2,0 Гц, 1H), 11,63 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,86 (с, 1H), 8,66 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,58–8,48 (м, 2H), 8,37 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,20–8,09 (м, 2H), 7,96 (дд, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 3,39 (дд, J = 8,8, 4,9 Гц, 1H), 3,11 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,3 Гц, 1H), 2,21 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H).
158	389,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 11,55 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,51–7,44 (м, 2H), 2,93 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,84 (ддд, J = 8,9, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 2,18 (дт, J = 8,7, 5,3 Гц, 1H), 1,90–1,80 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,39, -155,56 (д, J = 7,3 Гц).
159	347,10	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,76 (дд, J = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 11,62 (д, J =

	[M+H]	2,0 Гц, 1H), 8,67 (дд, J = 5,5, 1,6 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,21–8,08 (м, 3H), 7,86 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 3,27–3,17 (м, 1H), 3,13 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,3 Гц, 1H), 2,22–2,10 (м, 2H).
160	415,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,74–11,66 (м, 1H), 11,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,67 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,15–8,06 (м, 2H), 7,86–7,77 (м, 2H), 7,63 (дд, J = 5,2, 1,7 Гц, 1H), 3,20–3,05 (м, 1H), 2,96 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,15 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 2,03 (дт, J = 8,8, 5,6 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -66,95.
161	365,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,77 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,11 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,51 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 3,20 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 2,97–2,87 (м, 1H), 2,13 (дт, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 2,02 (дт, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,65, -133,73.
162	347,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 8,78 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,64 (дд, J = 5,3, 1,4 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 8,1, 5,3 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 3,05 (дт, J = 9,5, 5,7 Гц, 1H), 2,88 (ддд, J = 8,9, 6,1, 4,5 Гц, 1H), 2,25 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,91 (дт, J = 8,7, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,05.
163	397,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64–11,55 (м, 2H), 9,06 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,11–7,97 (м, 3H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (дд, J = 8,5, 6,8 Гц, 1H), 7,76–7,68 (м, 2H), 3,13 (ддд, J = 9,4, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 3,01–2,91 (м, 1H), 2,24 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 2,06 (дт, J = 8,5, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -75,23.
164	365,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,81 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 11,64 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,62 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,14 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74 (дт, J = 10,4, 2,1 Гц, 1H), 3,16 (дт, J = 9,7, 5,4 Гц, 1H), 2,88–2,78 (м, 1H), 2,00 (дк, J = 11,7, 5,3 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -127,70 (д, J = 10,1 Гц).
165	432,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,72 (дд, J = 6,4, 2,0 Гц, 1H), 11,61 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,22–8,06 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,71–7,47 (м, 3H), 2,98 (ддт, J = 39,4, 10,2, 5,4 Гц, 2H), 2,13–1,90 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -61,43, -117,55 (т, J = 8,9 Гц).
166	397,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,65–11,54 (м, 2H), 9,80 (с, 1H), 8,65 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,11–8,01 (м, 2H), 7,93–7,81 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 3,56 (дт, J = 8,7, 5,8 Гц, 1H), 2,90 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 2,19 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 2,01 (ддд, J = 8,8, 6,4, 4,8 Гц, 1H).
167	397,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,54 (м, 2H), 9,13 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,43–8,35 (м, 2H), 8,20 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,83–7,71 (м, 3H), 3,75–3,73 (м, 1H), 3,04 (дт, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 2,40–2,30 (м, 1H), 2,17 (дт, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H).
168	397,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64–11,54 (м, 2H), 9,70 (с, 1H), 8,60 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,34–8,27 (м, 2H), 8,08 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,95–7,86 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 3,46 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,82 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 2,17 (дт, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 1,99 (ддд, J = 8,7, 6,4, 4,8 Гц, 1H).
169	385,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 11,45 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,64–4,39 (м, 2H), 4,12 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 4,02–3,86 (м, 1H), 2,77–2,52 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -79,42 (д, J = 6,6 Гц), -165,61–166,13 (м).
170	375,10	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56–11,37 (м, 2H), 8,20 (д, J = 1,5 Гц, 1H),

	[M+H]	8,00 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,82–7,74 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,24 (тд, J = 55,8, 4,2 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,95–3,88 (м, 1H), 3,64 (с, 1H), 1,08 (дт, J = 9,9, 5,5 Гц, 1H), 0,90–0,68 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -119,97 (ддд, J = 283,3, 55,5, 11,4 Гц), -124,24 (ддд, J = 283,4, 56,0, 20,9 Гц).
171	343,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44–11,30 (м, 2H), 8,07 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,60 (дт, J = 2,4, 1,4 Гц, 1H), 6,61 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 4,83 (дд, J = 54,5, 3,3 Гц, 1H), 4,62–3,98 (м, 3H), 3,70 (с, 1H), 1,11–0,73 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,91–75,77 (м), -171,06.
172	436,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57–11,55 (м, 2H), 8,75 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,32 (ддд, J = 8,6, 5,4, 2,6 Гц, 2H), 7,20–7,09 (м, 2H), 4,34 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 2,74 (дддд, J = 19,7, 8,8, 6,1, 4,4 Гц, 2H), 2,01 (дт, J = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 1,84–1,74 (м, 1H), 1,33 (т, J = 7,1 Гц, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,42, -117,01–117,55 (м).
173	405,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,38–7,28 (м, 2H), 6,94 (дд, J = 9,4, 7,4 Гц, 3H), 4,33 (с, 2H), 3,75 (с, 5H), 3,60–3,47 (м, 1H), 2,47–2,35 (м, 1H), 2,17–2,05 (м, 1H).
174	341,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,18–3,82 (м, 2H), 3,68 (с, 1H), 3,44 (с, 1H), 2,18 (дт, J = 12,3, 6,3 Гц, 1H), 2,01 (п, J = 8,9 Гц, 1H), 1,74–1,55 (м, 2H), 0,99 (т, J = 7,2 Гц, 6H).
175	367,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 11,45 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,01 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,19 (т, J = 10,0 Гц, 1H), 4,07–3,75 (м, 3H), 3,49 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,37 (дтд, J = 12,7, 7,6, 5,0 Гц, 1H), 2,23–2,09 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,12 (д, J = 9,2 Гц).
176	353,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,46–11,37 (м, 2H), 7,97 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,37 (д, J = 13,8 Гц, 2H), 3,97 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 2,60 (тт, J = 14,5, 7,4 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -101,39 (п, J = 13,7 Гц), -155,49 (д, J = 7,4 Гц).
177	353,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,46–11,37 (м, 2H), 7,97 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,60–5,50 (м, 1H), 5,47–5,37 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,00 (д, J = 29,5 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -155,52 (д, J = 7,1 Гц), -205,72–206,06 (м).
178	365,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,65 (дд, J = 6,2, 1,9 Гц, 1H), 11,56 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,69 (дд, J = 5,6, 1,5 Гц, 1H), 8,31 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,72 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 7,66–7,58 (м, 2H), 3,38 (дт, J = 9,5, 5,5 Гц, 1H), 3,13 (ддд, J = 9,2, 6,4, 4,3 Гц, 1H), 2,40 (дт, J = 8,6, 5,3 Гц, 1H), 2,18–2,08 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -155,40 (д, J = 7,0 Гц).
179	366,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,55 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,68–7,57 (м, 2H), 2,91 (ддт, J = 14,6, 10,6, 5,4 Гц, 2H), 2,20 (дт, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 1,92 (дт, J = 8,6, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -155,45 (д, J = 7,0 Гц).
180	365,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63 (дд, J = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 11,55 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,77 (дд, J = 5,6, 1,2 Гц, 1H), 8,48 (дт, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 8,09–7,96 (м, 2H), 7,60 (т, J = 3,5 Гц, 2H), 3,19 (ддд, J = 9,0, 6,1, 4,5 Гц, 1H), 2,96 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,5 Гц, 1H), 2,32 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,98 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -155,48 (д, J = 7,1 Гц).
181	365,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62 (дд, J = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 11,56 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,84–8,78 (м, 2H), 8,05 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,02–7,95 (м, 2H), 7,64–7,55 (м, 2H), 3,24 (ддд, J = 8,8, 5,9, 4,2 Гц, 1H), 3,10 (ддд, J = 9,1, 6,6, 4,3 Гц,

		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,63–11,51 (м, 2H), 8,04 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40–7,32 (м, 2H), 7,29 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 2,83 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,76–2,66 (м, 1H), 2,08 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,75 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,9 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -155,42 (д, J = 6,9 Гц).
182	398,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,63–11,51 (м, 2H), 8,04 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40–7,32 (м, 2H), 7,29 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 2,83 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,76–2,66 (м, 1H), 2,08 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,75 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,9 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -155,42 (д, J = 6,9 Гц).
183	432,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,56 (дд, J = 10,4, 4,1 Гц, 2H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,54–7,46 (м, 3H), 2,95 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,84–2,74 (м, 1H), 2,18 (дт, J = 8,7, 5,3 Гц, 1H), 1,83 (дт, J = 8,6, 5,2 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -61,25, -155,50 (д, J = 7,0 Гц), -221,07.
184	377,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,69–11,62 (м, 1H), 11,59 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,12–8,04 (м, 2H), 7,72 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 2,6 Гц, 1H), 6,39 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 3,41 (с, 3H), 2,74–2,66 (м, 1H), 2,55 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 1,87 (дт, J = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 1,73 (дт, J = 8,4, 5,5 Гц, 1H).
185	381,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,43–11,33 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,26–3,99 (м, 4H), 2,41–2,29 (м, 1H), 2,06 (ддд, J = 13,0, 7,9, 5,2 Гц, 1H), 1,37 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -75,17 (т, J = 7,6 Гц), -75,97.
186	331,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,38 (дд, J = 12,4, 4,1 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,57–3,71 (м, 4H), 2,38–2,06 (м, 2H), 1,62 (д, J = 20,9 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -74,98–-75,61 (м), -140,81.
187	383,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,38 (дд, J = 14,7, 4,1 Гц, 2H), 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,30 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,40–4,14 (м, 4H), 2,32 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -57,25, -75,00.
188	361,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,43–11,33 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,04–3,71 (м, J = 5,6 Гц, 6H), 3,39 (с, 3H), 2,31–2,13 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -75,22 (д, J = 3,5 Гц), -154,09.
189	397,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,39 (дд, J = 14,1, 4,0 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,14 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,44–2,33 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -75,07 (д, J = 4,5 Гц), -75,56.
190	325,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,41–11,33 (м, 2H), 8,05 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,87–3,80 (м, 4H), 1,95 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 0,74–0,61 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -75,22.
191	331,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,43–11,31 (м, 2H), 8,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,10–3,71 (м, 4H), 2,36–2,06 (м, 2H), 1,62 (д, J = 20,9 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -75,26, -140,83.
192	361,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,43–11,30 (м, 2H), 8,05 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,28–3,85 (м, 4H), 2,21 (ддт, J = 33,2, 12,5, 6,2 Гц, 2H), 1,74 (дддд, J = 41,4, 13,3, 8,4, 4,6 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -75,30, -135,85–-138,31 (м).
193	381,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,43–11,33 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,30–4,01 (м, 4H), 3,11 (г, J = 8,7 Гц, 1H), 2,59 (п, J = 7,6 Гц, 1H), 1,21 (д, J = 6,6 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -68,87 (д, J = 9,3 Гц), -75,16.

194	441,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44–11,35 (м, 2H), 8,09 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,39–7,27 (м, 2H), 7,03–6,94 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 4,52–4,47 (м, 3H), 4,12–4,10 (м, 2H), 3,33 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,07, -108,42.
195	342,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,40 (дд, J = 14,1, 4,2 Гц, 2H), 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,47 (дд, J = 34,8, 13,6 Гц, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,81 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 2,91–2,66 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -115,35 (т, J = 13,8 Гц).
196	383,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,42–11,33 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,94 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,14 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,78 (с, 1H), 2,41–2,26 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -57,25, -75,26
197	435,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (с, 2H), 8,48 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,36–7,27 (м, 2H), 7,14 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,89 (дд, J = 9,1, 5,3 Гц, 1H), 2,63 (дт, J = 10,0, 5,5 Гц, 1H), 2,12 (дт, J = 9,9, 5,6 Гц, 1H), 1,74 (дт, J = 8,0, 5,6 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -117,40 (тт, J = 9,8, 5,6 Гц).
198	483,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (с, 2H), 8,66 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,38–7,28 (м, 2H), 7,21–7,06 (м, 2H), 5,03 (п, J = 12,4 Гц, 2H), 4,51 (т, J = 12,6 Гц, 2H), 3,01 (дд, J = 6,3, 3,1 Гц, 1H), 2,63 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 2,33–2,17 (м, 1H), 1,74–1,68 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -100,54 (п, J = 12,6 Гц), -117,47 (ддд, J = 14,4, 9,2, 5,5 Гц).
199	497,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,02 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,32 (ддд, J = 8,9, 5,5, 3,3 Гц, 2H), 7,14 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 4,55–4,45 (м, 1H), 4,30 (тд, J = 7,4, 2,8 Гц, 1H), 4,08–3,86 (м, 1H), 3,77 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 3,08–2,87 (м, 0H), 2,72–2,55 (м, 1H), 2,43 (дд, J = 14,4, 7,2 Гц, 1H), 2,22–2,14 (м, 1H), 1,74 (ддд, J = 8,8, 6,4, 4,8 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -101,33–-101,53 (м), -102,26 (г, J = 13,7 Гц), -117,40 (ддт, J = 14,5, 8,9, 5,5 Гц).
200	497,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,62 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,33 (ддд, J = 8,5, 5,4, 2,7 Гц, 2H), 7,14 (тд, J = 8,8, 1,3 Гц, 2H), 5,40 (ддд, J = 49,4, 11,9, 6,3 Гц, 2H), 4,51 (ддт, J = 19,9, 13,3, 6,4 Гц, 1H), 4,30–4,07 (м, 1H), 4,06–3,65 (м, 2H), 2,98 (тд, J = 9,9, 9,1, 5,1 Гц, 1H), 2,62 (тт, J = 9,1, 4,1 Гц, 1H), 2,19 (дт, J = 10,0, 5,4 Гц, 1H), 1,74 (дтд, J = 8,8, 4,8, 2,6 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -117,39 (дтд, J = 14,3, 9,1, 4,4 Гц), -205,30–-205,62 (м), -205,98–-206,31 (м).
201	401,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,41 (дд, J = 13,2, 4,1 Гц, 2H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,16 (с, 0H), 6,98 (с, 0H), 6,80 (с, 0H), 6,62 (с, 1H), 5,25 (к, J = 7,4, 6,6 Гц, 1H), 4,41 (к, J = 15,4 Гц, 3H), 4,06 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,45 (к, J = 7,0 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,85, -82,06–-82,60 (м), -111,07 (д, J = 235,7 Гц), -119,30 (д, J = 236,6 Гц).
202	401,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45–11,36 (м, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,95 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,16 (с, 0H), 6,98 (с, 0H), 6,80 (с, 0H), 6,63 (с, 1H), 5,31–5,22 (м, 1H), 4,39 (т, J = 15,0 Гц, 3H), 4,06 (д, J = 11,8 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,39, -82,37 (дд, J = 73,5, 5,4 Гц), -111,07 (д, J = 236,5 Гц), -119,31 (д, J = 236,2 Гц).
203	433,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45–11,35 (м, 2H), 8,08 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,73–4,62 (м, 1H), 4,57–4,18 (м, 4H), 4,06 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,04 (т, J = 9,1 Гц), -74,92, -107,83 (д, J = 237,1 Гц), -121,93 (д, J = 237,7 Гц).
204	436,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,46–11,35 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,95 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,54–4,09 (м, 7H), 2,87 (д, J = 25,8 Гц, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,16 (т, J = 4,2 Гц), -107,83 (д, J =

		236,3 Гц), -121,91 (д, J = 236,1 Гц).
205	392,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45–11,31 (м, 2H), 8,50 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,00–4,84 (м, 1H), 4,39 (т, J = 27,3 Гц, 3H), 3,85–3,65 (м, 1H), 1,92 (д, J = 3,2 Гц, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,37, -111,06 (дк, J = 229,5, 9,8 Гц), -114,79 (д, J = 229,8 Гц).
206	476,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,52–11,30 (м, 2H), 8,50 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,62–7,56 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,75 (к, J = 9,1 Гц, 3H), 4,39 (д, J = 32,5 Гц, 3H), 3,76 (д, J = 38,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -73,29 (т, J = 9,2 Гц), -75,04–75,71 (м), -111,17 (дк, J = 230,4, 10,0 Гц), -115,28 (д, J = 229,7 Гц).
207	448,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,50–11,33 (м, 2H), 8,07 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 7,8, 5,4 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,72 (дт, J = 15,2, 8,0 Гц, 1H), 4,37 (д, J = 48,8 Гц, 3H), 3,94–3,68 (м, 3H), 1,18–1,08 (м, 1H), 0,58–0,48 (м, 2H), 0,35–0,24 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -73,56–76,30 (м), -111,39 (дд, J = 230,3, 10,1 Гц), -115,23 (д, J = 229,7 Гц).
208	458,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,46–11,36 (м, 2H), 8,32 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,27 (тт, J = 54,3, 3,3 Гц, 1H), 4,73 (дк, J = 16,1, 8,2 Гц, 1H), 4,52–4,29 (м, 5H), 3,86–3,70 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,38 (д, J = 6,2 Гц), -110,86–111,69 (м), -115,21 (д, J = 229,0 Гц), -126,66 (дт, J = 54,3, 15,6 Гц).
209	454,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45–11,36 (м, 2H), 8,91 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,99–7,88 (м, 3H), 7,63–7,52 (м, 2H), 7,50 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,26–5,16 (м, 1H), 4,52 (с, 3H), 4,02 (с, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,10, -108,31–109,39 (м), -115,27 (д, J = 229,6 Гц).
210	522,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,41 (д, J = 14,6 Гц, 2H), 9,16 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,15–8,03 (м, 3H), 7,93 (дд, J = 25,6, 7,1 Гц, 3H), 7,59 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,26–5,17 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,40 (с, 1H), 4,04 (с, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -61,90, -74,59, -108,94 (дд, J = 230,2, 11,2 Гц), -115,25 (д, J = 231,3 Гц).
211	523,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45–11,36 (м, 2H), 9,54 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 9,13–9,05 (м, 1H), 8,48 (дд, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,24 (к, J = 9,4 Гц, 1H), 5,09 (с, 0H), 4,54 (с, 2H), 4,42 (с, 1H), 4,12 (с, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -61,56, -75,29 (д, J = 3,1 Гц), -106,96–108,41 (м), -114,63 (д, J = 231,2 Гц).
212	545,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,50 (м, 2H), 8,08–8,01 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,31 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,01 (дд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 4,63 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 2,86 (дт, J = 9,3, 5,8 Гц, 1H), 2,76 (дд, J = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 2,17–2,06 (м, 1H), 1,87–1,74 (м, 1H), 1,30 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -69,31 (т, J = 9,3 Гц), -74,69
213	520,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,24 (с, 2H), 8,13 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 4,98 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 2,98–2,78 (м, 2H), 2,11 (дт, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 1,90 (дт, J = 8,9, 5,8 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -72,34 (т, J = 8,8 Гц), -77,32, -135,42 (д, J = 2,1 Гц).
214	468,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 8,14–8,02 (м, 2H), 7,78–7,63 (м, 2H), 7,61–7,46 (м, 2H), 7,08 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 6,61–6,25 (м, 1H), 4,91 (тт, J = 15,0, 3,8 Гц, 2H), 3,02 (ддд, J = 9,1, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,79 (дт, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 2,17 (дт, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (дт, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,68, -122,27 (т, J = 15,0 Гц), -122,41 (т, J = 15,1 Гц), -155,59 (д, J = 7,4 Гц).
215	396,0 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64–11,48 (м, 2H), 8,34 (д, J = 6,3 Гц, 1H),

		8,16 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,52 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,01 (т, J = 56,0 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,14–3,05 (м, 1H), 2,72–2,61 (м, 1H), 1,98–1,79 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,10, -109,35.
216	363,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,65 (с, 1H), 11,52 (с, 1H), 8,38 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,59 (т, J = 13,7 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 1,22 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,85, -115,20.
217	391,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,75–11,45 (м, 2H), 8,40 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,58 (т, J = 13,8 Гц, 2H), 3,90 (с, 2H), 2,67 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 1,27–1,18 (м, 9H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,18, -115,17.
218	395,0 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 11,47 (с, 1H), 8,40 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 4,64 (т, J = 12,5 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 1,08–1,00 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -107,33.
219	381,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,43 (м, 2H), 8,35 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,56 (т, J = 13,8 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,21 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,35, -115,25, -187,82.
220	397,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57–11,45 (м, 2H), 8,39 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,56 (т, J = 13,7 Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 1,22 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,85, -115,25.
221	349,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,73 (с, 1H), 11,58 (с, 1H), 8,42 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,44 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,63–4,51 (м, 2H), 4,37–4,30 (м, 1H), 3,71–3,63 (м, 1H), 2,97–2,79 (м, 1H), 1,16 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,07, -109,83 (д, J = 226,5 Гц), -113,68 (д, J = 227,8 Гц).
222	367,0 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57–11,42 (м, 2H), 8,35 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,59–4,44 (м, 2H), 4,28–4,17 (м, 1H), 3,62–3,52 (м, 1H), 2,93–2,75 (м, 1H), 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,30, -109,72 (д, J = 227,4 Гц), -113,69 (д, J = 227,5 Гц), -187,84.
223	339,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44–11,32 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,94 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,10–3,95 (м, 2H), 3,77–3,55 (м, 2H), 2,83–2,74 (м, 2H), 1,90–1,46 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,27.
224	347,0 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44–11,31 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,92 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,56–3,91 (м, 4H), 2,81–2,72 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,29, -129,84 (д, J = 157,9 Гц), -155,12 (д, J = 158,0 Гц).
225	311,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,17 (с, 1H), 8,11 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,15–4,06 (м, 2H), 3,91–3,84 (м, 2H), 1,91–1,84 (м, 2H), 0,98–0,87 (м, 1H), 0,36–0,28 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,78.
226	313,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,51–11,43 (м, 2H), 8,19 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,33 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,05–3,94 (м, 1H), 2,10–1,98 (м, 2H), 1,78–1,58 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,80.
227	349,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,50–11,38 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,97 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,30–4,23 (м, 1H), 2,73–2,59 (м, 1H), 2,37–2,09 (м, 4H), 2,00–1,85 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,99, -88,82.
228	339,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,40–11,32 (м, 2H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,91–3,47 (м, 4H), 1,63–1,59 (м, 2H), 1,07 (с, 3H), 0,86 (с, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -

		75,23.
229	349,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,15 (с, 1H), 8,06 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,22–5,87 (м, 1H), 4,14–3,85 (м, 4H), 3,02–2,88 (м, 1H), 2,36–2,26 (м, 1H), 2,24–2,11 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,70, -121,85–124,29 (м).
230	349,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,42–11,33 (м, 2H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,38–6,05 (м, 1H), 4,19–3,54 (м, 4H), 2,99–2,82 (м, 1H), 2,24–2,12 (м, 1H), 2,09–1,96 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,14, -120,45–120,63 (м).
231	452,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45–11,33 (м, 2H), 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,88–7,82 (м, 2H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,33–7,28 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 5,68–5,56 (м, 1H), 4,71–4,06 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,16, -106,94 (д, J = 242,9 Гц), -120,26 (д, J = 238,8 Гц).
232	478,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,40–8,37 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,02 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,99–6,69 (м, 2H), 6,04–5,97 (м, 1H), 4,62–4,39 (м, 3H), 4,27–4,19 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,92, -109,78 (д, J = 242,6 Гц), -112,51, -123,83 (д, J = 242,6 Гц).
233	488,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,46–11,35 (м, 2H), 9,79 (с, 1H), 8,11–8,07 (м, 1H), 7,97–7,91 (м, 1H), 7,67–7,56 (м, 2H), 7,29–7,13 (м, 3H), 6,67–6,62 (м, 1H), 5,62–5,53 (м, 1H), 4,60–4,14 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,32–75,49 (м), -107,37–108,88 (м), -120,37 (д, J = 239,0 Гц), -124,64.
234	477,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,52 (м, 2H), 9,70 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,64–7,54 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,27–7,13 (м, 3H), 4,90 (т, J = 12,8 Гц, 2H), 4,66 (т, J = 13,8 Гц, 2H).
235	506,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45–11,36 (м, 2H), 9,79 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,66–7,54 (м, 2H), 7,31 (ддд, J = 11,2, 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,12–7,04 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,61–5,51 (м, 1H), 4,63–3,60 (м, 4H).
236	502,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44–11,36 (м, 2H), 9,65 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,50–7,39 (м, 1H), 7,10–7,03 (м, 1H), 6,98 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,60–5,51 (м, 1H), 4,60–3,51 (м, 4H), 2,28 (с, 3H).
237	452,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,43–11,35 (м, 2H), 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,88–7,82 (м, 2H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,33–7,27 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 5,67–5,56 (м, 1H), 4,63–4,13 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -73,96, -106,93 (д, J = 240,7 Гц), -120,26 (д, J = 238,7 Гц).
238	495,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,46 (м, 2H), 9,71 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,02 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,63–7,51 (м, 1H), 7,39–7,24 (м, 2H), 7,14–7,02 (м, 1H), 4,88 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 4,64 (т, J = 14,0 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,04, -113,53, -115,01, -119,65.
239	524,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,46–11,35 (м, 2H), 9,69 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,36–7,24 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 5,61–5,50 (м, 1H), 4,59–4,08 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,35, -108,09 (д, J = 247,5 Гц), -109,72, -116,20, -119,87 (д, J = 241,9 Гц).
240	409,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,41–11,31 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,18–7,10 (м, 2H), 7,05–6,98 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,22–5,14 (м, 1H), 4,26–3,64 (м, 4H), 2,36–2,19 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,21, -123,95.
241	488,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,46–11,36 (м, 2H), 9,79 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,69–7,55 (м, 2H), 7,30–7,13 (м, 3H), 6,64

		(с, 1H), 5,61–5,53 (м, 1H), 4,58–4,15 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,21, -107,21–109,15 (м), -120,37 (д, J = 239,0 Гц), -124,63.
242	391,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,47–11,23 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,39–7,23 (м, 2H), 7,05–6,89 (м, 3H), 6,60 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,28–3,70 (м, 4H), 2,39–2,18 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ -75,10.
243	329,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,40–11,27 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,14–3,46 (м, 4H), 2,03–1,86 (м, 2H), 1,39 (с, 3H). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ -74,89.
244	371,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44 (с, 2H), 8,33 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,40 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,01–4,82 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ -73,95, -82,72
245	356,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,98–11,41 (м, 2H), 8,46 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,45–3,81 (м, 5H), 2,30–2,12 (м, 1H), 2,05–1,88 (м, 1H), 1,83 (с, 3H). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ -74,71.
246	329,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,03–11,45 (м, 2H), 8,46 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,62–3,07 (м, 4H), 2,07–1,86 (м, 2H), 1,40 (с, 3H). ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ -74,63
247	386,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,51–11,22 (м, 2H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,89–7,81 (м, 2H), 7,73–7,60 (м, 2H), 7,55 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,25–4,15 (м, 1H).
248	443,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,37 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,34 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,61 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,35–3,74 (м, 2H), 3,75–3,40 (м, 3H), 2,43 (с, 1H), 2,17 (п, J = 9,4 Гц, 1H).
249	443,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,09 (с, 1H), 7,95 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,67 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,62–7,52 (м, 3H), 6,81 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,83–3,61 (м, 1H), 2,67–2,44 (м, 1H), 2,27 (к, J = 10,2 Гц, 1H).
250	443,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,77–7,71 (м, 2H), 7,67 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,15 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 4,01 (г, J = 9,4, 8,9 Гц, 3H), 2,53 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 2,37 (т, J = 10,8 Гц, 1H).
251	391,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,15 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 4,91–4,87 (м, 2H), 4,45 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 4,12 (к, J = 7,1, 6,5 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H).
252	445,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,10 (с, 1H), 7,99 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,33–7,23 (м, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,90 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 4,46 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,24–4,09 (м, 1H).
253	392,9 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45–11,28 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,55 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,51–7,40 (м, 3H), 6,64 (с, 1H), 5,23–3,49 (м, 4H), 2,81–2,54 (м, 2H).
254	311,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,26 (тд, J = 10,6, 3,8 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,52–3,37 (м, 1H), 2,54–2,38 (м, 1H), 2,21 (ддд, J = 12,7, 8,6, 3,8 Гц, 1H), 1,96 (дт, J = 14,9, 6,2 Гц, 1H), 1,09 (дт, J = 8,7, 5,6 Гц, 1H), 0,74 (тд, J = 5,4, 2,5 Гц, 1H).
255	410,9 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,06 (с, 1H), 7,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 8,6, 5,2 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 6,70 (с, 1H), 4,77–4,51 (м, 1H), 4,29 (дд, J = 36,5, 13,1 Гц, 2H), 4,04 (с, 1H), 2,81–

		2,50 (м, 2H).
256	461,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,22 (с, 1H), 8,17 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,82 (к, J = 8,6, 7,3 Гц, 4H), 7,23 (с, 1H), 4,65–4,32 (м, 2H), 4,31–4,07 (м, 2H), 2,93–2,60 (м, 2H).
257	325,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,35 (с, 2H), 7,98 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,51 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,23–3,49 (м, 2H), 3,32 (с, 1H), 3,18 (г, J = 6,4, 6,0 Гц, 1H), 2,36 (дк, J = 11,7, 6,6, 5,8 Гц, 1H), 2,09 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 2,05–1,95 (м, 1H), 1,93–1,82 (м, 1H), 1,71 (д, J = 14,7 Гц, 2H).
258	379,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,13 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,54–7,41 (м, 2H), 7,18–7,05 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 4,89 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 4,46 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 4,22–4,07 (м, 1H).
259	379,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,29–8,13 (м, 2H), 7,91 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,47 (дт, J = 23,4, 7,2 Гц, 3H), 7,18 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,90 (с, 2H).
260	375,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,26 (д, J = 2,5 Гц, 2H), 7,96 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 4,06 (т, J = 10,8 Гц, 2H), 3,88–3,71 (м, 2H), 1,97–1,85 (м, 2H), 1,07–0,89 (м, 2H), 0,72–0,50 (м, 2H).
261	419,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,10 (с, 1H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,72 (с, 1H), 4,94–4,87 (м, 2H), 4,56–4,42 (м, 2H), 4,22 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H).
262	461,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,22 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,63–7,56 (м, 3H), 7,12 (с, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,83–3,69 (м, 1H), 2,58 (с, 1H), 2,29 (п, J = 9,7 Гц, 1H).
263	419,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,18 (с, 1H), 8,13 (к, J = 1,9 Гц, 2H), 7,96 (дт, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,53 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,92 (к, J = 8,3, 7,7 Гц, 2H), 4,59–4,46 (м, 2H), 4,26 (ддд, J = 14,6, 8,6, 5,9 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H).
264	433,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,26 (с, 1H), 8,23 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,11–8,05 (м, 1H), 7,96 (дт, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,68 (дт, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 4,37 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,09 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 4,03–3,91 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,84–3,72 (м, 1H), 2,67–2,52 (м, 1H), 2,35 (п, J = 10,3 Гц, 1H).
265	433,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,24 (с, 1H), 8,21 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,08–7,99 (м, 2H), 7,89 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,60–7,49 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 4,37 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 4,08 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 3,98 (дд, J = 17,3, 9,0 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,77 (тд, J = 15,6, 14,3, 7,1 Гц, 1H), 2,66–2,53 (м, 1H), 2,33 (п, J = 10,0 Гц, 1H).
266	362,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,47 (с, 2H), 9,45 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,09 (к, J = 5,2 Гц, 2H), 1,06 (д, J = 3,6 Гц, 2H), 1,03 (д, J = 3,7 Гц, 2H).
267	480,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,78–7,69 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,01 (с, 1H), 4,92 (т, J = 8,9 Гц, 2H), 4,77–4,40 (м, 6H), 4,32–4,18 (м, 1H).
268	480,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,06 (с, 1H), 7,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,66 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63–7,58 (м, 1H), 7,55–7,48 (м, 2H), 6,59 (с, 1H), 4,73–4,43 (м, 8H), 4,25–4,10 (м, 1H).
269	432,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,34 (с, 2H), 8,45 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,72 (дт, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,57–7,48 (м, 2H), 7,43 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,03–3,69 (м, 3H), 3,61 (п, J = 8,2 Гц, 1H), 2,78 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 2,47–2,37 (м, 2H), 2,17 (п, J =

		10,2 Гц, 1H).
270	432,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,36 (с, 1H), 11,33 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,85–7,75 (м, 2H), 7,50 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,62 (к, J = 8,3 Гц, 1H), 2,78 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 2,46–2,36 (м, 2H), 2,24–2,07 (м, 1H).
271	416,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,76 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 3,27–3,19 (м, 1H), 3,03–2,91 (м, 1H), 2,12 (дд, J = 8,2, 6,6 Гц, 2H).
272	416,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 9,01 (с, 2H), 8,34 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 3,05 (дт, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H), 2,97 (ддд, J = 8,8, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 2,36–2,26 (м, 1H), 2,02 (дт, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H).
273	434,0 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 9,02 (с, 2H), 8,03 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,56 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,12 (ддд, J = 9,0, 6,1, 4,5 Гц, 1H), 2,96 (ддд, J = 8,9, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 2,37–2,28 (м, 1H), 2,06–1,95 (м, 1H).
274	355,17 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,38 (с, 1H), 11,35 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,85–3,80 (м, 4H), 3,66–3,57 (м, 4H), 2,02 (тд, J = 7,1, 2,6 Гц, 2H), 1,99–1,86 (м, 2H).
275	369,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45–11,34 (м, 2H), 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,05–3,68 (м, 4H), 3,61 (qdd, J = 11,4, 6,4, 4,2 Гц, 4H), 1,95 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,66–1,48 (м, 4H).
276	403,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60–11,44 (м, 2H), 9,33 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,01 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,45 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 2,97 (ддд, J = 9,3, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 2,81 (дт, J = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 2,15 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 1,87 (дт, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H).
277	446,13 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,52 (с, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,53 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,42–7,34 (м, 2H), 7,34–7,26 (м, 2H), 2,88 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,70 (ддд, J = 8,9, 6,0, 4,5 Гц, 1H), 2,12 (дт, J = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 1,76 (ддд, J = 8,8, 6,2, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -57,40, -155,61 (д, J = 7,2 Гц).
278	444,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,47 (м, 2H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,35 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 2,89 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,68 (ддд, J = 8,9, 5,9, 4,3 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,76 (ддд, J = 8,8, 6,1, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -49,74, -75,33, -155,61 (д, J = 7,1 Гц).
279	389,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62–11,46 (м, 2H), 8,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (дд, J = 10,2, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,49 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,09–2,97 (м, 1H), 2,86 (ддд, J = 8,9, 6,1, 4,5 Гц, 1H), 2,17 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 1,97–1,84 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,27, -117,79–-118,08 (м).
280	448,11 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 11,56 (с, 1H), 8,40 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,43 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 10,5, 2,5 Гц, 1H), 7,29–7,20 (м, 1H), 2,97–2,86 (м, 1H), 2,79 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 2,07 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 1,87 (ддд, J = 8,7, 6,3, 5,0 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -57,65, -75,32, -115,92 (т, J = 9,6 Гц).
281	404,13 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,43 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,98–7,91 (м, 3H), 7,39–7,33

		(м, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,94 (дт, J = 8,7, 5,4 Гц, 1H), 2,68 (ддд, J = 9,0, 6,7, 4,4 Гц, 1H), 1,93–1,86 (м, 2H).
282	404,19 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,39 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,18 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,93–7,84 (м, 2H), 7,53 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,91 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 2,73 (дк, J = 7,6, 4,4 Гц, 1H), 1,94–1,87 (м, 2H).
283	389,11 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64–11,51 (м, 2H), 8,41 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,76–7,69 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,45–7,33 (м, 3H), 2,88–2,77 (м, 2H), 2,03 (дт, J = 8,6, 5,3 Гц, 1H), 1,92–1,82 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,30.
284	389,11 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64–11,51 (м, 2H), 8,41 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,76–7,69 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,45–7,33 (м, 3H), 2,88–2,77 (м, 2H), 2,03 (дт, J = 8,6, 5,3 Гц, 1H), 1,92–1,82 (м, 1H).
285	403,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57–11,45 (м, 2H), 8,46–8,32 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,00 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 2,93–2,83 (м, 1H), 2,81–2,72 (м, 4H), 2,19–2,07 (м, 1H), 1,84–1,73 (м, 1H).
286	403,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,61–11,44 (м, 2H), 8,51–8,40 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,70–7,64 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,46–7,36 (м, 2H), 2,87 (дт, J = 9,5, 5,6 Гц, 1H), 2,82–2,75 (м, 4H), 2,10–2,01 (м, 1H), 1,88–1,79 (м, 1H).
287	417,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62–11,49 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,43–7,31 (м, 2H), 7,28–7,26 (м, 1H), 7,24 (дт, J = 7,2, 1,5 Гц, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,88–2,81 (м, 1H), 2,81–2,74 (м, 1H), 2,04 (дт, J = 10,5, 5,3 Гц, 1H), 1,82 (дт, J = 8,5, 5,3 Гц, 1H).
288	417,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (д, J = 3,9 Гц, 2H), 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 2,95 (д, J = 11,8 Гц, 6H), 2,83 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,80–2,73 (м, 1H), 2,08 (дт, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 1,80 (дт, J = 8,5, 5,3 Гц, 1H).
289	429,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (с, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,62–7,50 (м, 3H), 7,37–7,25 (м, 2H), 4,30 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 4,03 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,87–2,81 (м, 1H), 2,81–2,74 (м, 1H), 2,25 (п, J = 7,7 Гц, 2H), 2,10 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,81 (дт, J = 8,3, 5,2 Гц, 1H).
290	443,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,31 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,39 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,14 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 3,86 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 3,62–3,56 (м, 1H), 2,84 (дт, J = 9,8, 5,5 Гц, 1H), 2,77 (дт, J = 10,0, 5,4 Гц, 1H), 2,74–2,64 (м, 1H), 2,10 (дт, J = 9,9, 5,4 Гц, 1H), 1,81 (дд, J = 9,6, 5,2 Гц, 1H), 1,20 (д, J = 6,9 Гц, 3H).
291	497,13 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64–11,47 (м, 2H), 8,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,39–7,30 (м, 2H), 4,59–4,49 (м, 1H), 4,40–4,33 (м, 1H), 4,28 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,06–3,97 (м, 1H), 3,67 (ддт, J = 18,2, 9,5, 5,3 Гц, 1H), 2,84 (тк, J = 13,5, 5,1 Гц, 2H), 2,10 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,84 (дт, J = 8,3, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -72,83 (д, J = 9,2 Гц), -75,18.
292	457,12 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,61–11,41 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,96–4,62 (м, 2H), 4,62–4,34 (м, 2H), 2,91–2,83 (м, 1H), 2,83–2,75 (м, 1H), 2,18–2,07 (м, 1H), 1,82 (дт, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,94, -100,10 (п, J = 12,6 Гц).
293	465,10	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64–11,41 (м, 2H), 8,33 (д, J = 1,4 Гц, 1H),

	[M+H]	8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,62–7,56 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,35–7,26 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,84 (дт, J = 8,8, 3,7 Гц, 1H), 2,81–2,74 (м, 1H), 2,13–2,05 (м, 1H), 1,81 (дт, J = 8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,24 (с, 6H).
294	429,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,70–11,46 (м, 2H), 8,41 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,48–7,45 (м, 1H), 7,45–7,42 (м, 1H), 7,42–7,36 (м, 2H), 4,29 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 4,04 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,87–2,73 (м, 2H), 2,25 (п, J = 7,7 Гц, 2H), 2,01 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,82 (дт, J = 8,6, 5,4 Гц, 1H).
295	443,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,67–11,50 (м, 2H), 8,42 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,47–7,43 (м, 1H), 7,43–7,38 (м, 2H), 4,44–4,34 (м, 1H), 4,15 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 3,87 (т, J = 7,4, 6,1 Гц, 1H), 3,60 (дд, J = 9,8, 5,7 Гц, 1H), 2,88–2,75 (м, 2H), 2,75–2,66 (м, 1H), 2,02 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,88–1,80 (м, 1H), 1,21 (д, J = 6,9 Гц, 3H).
296	497,08 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,65–11,48 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,51–7,48 (м, 1H), 7,45–7,40 (м, 2H), 4,59–4,48 (м, 1H), 4,40–4,33 (м, 1H), 4,29 (т, J = 9,7 Гц, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,71–3,61 (м, 1H), 2,91–2,82 (м, 1H), 2,79 (дт, J = 10,1, 5,1 Гц, 1H), 2,03 (дт, J = 9,6, 5,3 Гц, 1H), 1,87–1,78 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -72,73 (д, J = 7,2 Гц), -75,24.
297	465,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (с, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,55–7,51 (м, 2H), 7,47–7,39 (м, 2H), 4,88–4,71 (м, 2H), 4,57–4,40 (м, 2H), 2,89 (п, J = 5,3 Гц, 1H), 2,78 (дт, J = 10,2, 5,1 Гц, 1H), 2,07 (дт, J = 9,2, 5,0 Гц, 1H), 1,86–1,77 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,02, -100,16 (п, J = 12,6 Гц).
298	457,13 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,61–11,47 (м, 2H), 8,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,50–7,47 (м, 1H), 7,47–7,43 (м, 1H), 7,42–7,34 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,85 (ддд, J = 8,9, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,80–2,73 (м, 1H), 2,04 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,81 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 1,24 (с, 6H).
299	479,09 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (с, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,54 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,38–7,29 (м, 2H), 5,37 (дд, J = 48,7, 32,8 Гц, 2H), 4,04–3,76 (м, 4H), 2,91–2,83 (м, 1H), 2,79 (т, J = 10,9 Гц, 2H), 2,10 (дт, J = 9,6, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,01, -188,33 (дд, J = 71,3, 34,2 Гц), -190,01–190,64 (м).
300	479,09 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46–7,43 (м, 1H), 7,43–7,35 (м, 3H), 5,36 (дд, J = 49,1, 34,2 Гц, 2H), 4,07–3,69 (м, 4H), 2,88 (дтд, J = 8,8, 6,1, 5,5, 3,0 Гц, 1H), 2,78 (тт, J = 9,4, 5,0 Гц, 1H), 2,07 (тд, J = 9,0, 4,3 Гц, 1H), 1,82 (дк, J = 10,7, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,89, -188,04–188,56 (м), -190,04–190,60 (м).
301	479,07 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64–11,42 (м, 2H), 8,34 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,54–7,46 (м, 2H), 7,33 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 2H), 5,50–5,09 (м, 2H), 3,95–3,80 (м, 4H), 2,83 (ддк, J = 22,6, 13,5, 4,6 Гц, 2H), 2,13–2,05 (м, 1H), 1,87–1,77 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,08, -204,12–204,79 (м), -206,15–206,59 (м).
302	479,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62–11,48 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45–7,36 (м, 4H), 5,49–5,15 (м, 2H), 3,87 (дк, J = 18,2, 6,8, 5,3 Гц, 2H), 3,64 (дд, J = 22,4, 14,3 Гц, 2H), 2,90–2,82 (м, 1H), 2,82–2,74 (м, 1H), 2,04 (дт, J = 10,3, 5,3 Гц, 1H), 1,83 (дт, J = 8,6, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,10, -204,21–204,79 (м), -205,91–206,60 (м).
303	515,09 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,01 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,56 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,36–4,14 (м, 4H), 2,88 (дт, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 2,79 (дт, J = 9,8, 5,2 Гц, 1H),

		2,14 (дт, J = 9,7, 5,2 Гц, 1H), 1,85–1,77 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,89, -122,40–123,00 (м), -123,80–124,44 (м).
304	515,09 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56–11,46 (м, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,01 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,45–7,38 (м, 3H), 4,38–4,12 (м, 4H), 2,91 (дт, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 2,77 (дт, J = 10,1, 5,3 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 9,6, 5,3 Гц, 1H), 1,85–1,78 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,74, -122,55–122,89 (м), -123,85–124,18 (м).
305	479,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (с, 2H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,53 (д, J = 9,4 Гц, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,37–7,25 (м, 2H), 3,90 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 3,74–3,66 (м, 4H), 2,90–2,81 (м, 1H), 2,81–2,73 (м, 1H), 2,44–2,35 (м, 2H), 2,11 (дт, J = 9,4, 5,2 Гц, 1H), 1,81 (дт, J = 10,5, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,93, -100,62–101,02 (м), -101,82–102,23 (м).
306	479,04 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,49 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,46–7,35 (м, 4H), 3,90 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 3,76–3,64 (м, 2H), 2,91–2,82 (м, 1H), 2,78 (дт, J = 10,0, 5,3 Гц, 1H), 2,48–2,37 (м, 2H), 2,06 (дт, J = 9,8, 5,3 Гц, 1H), 1,83 (дт, J = 10,9, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,10, -100,54–100,75 (м), -101,78–102,00 (м).
307	471,15 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 15,7, 7,9 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 3,57–3,51 (м, 1H), 3,51–3,46 (м, 1H), 3,22 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,87–2,80 (м, 1H), 2,77 (дт, J = 9,9, 5,5 Гц, 1H), 2,13–2,05 (м, 1H), 1,83–1,76 (м, 1H), 1,68 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 1,64 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 1,10 (с, 3H), 0,97 (с, 3H).
308	471,16 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (с, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,41–7,31 (м, 4H), 3,55 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 3,48 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 3,23 (с, 1H), 3,16 (с, 1H), 2,86 (дт, J = 10,0, 5,8 Гц, 1H), 2,77 (дт, J = 9,8, 5,4 Гц, 1H), 2,07 (дт, J = 11,1, 5,4 Гц, 1H), 1,85–1,77 (м, 1H), 1,69 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 1,64 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 1,11 (с, 3H), 0,98 (д, J = 2,9 Гц, 3H).
309	430,05 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,51–7,25 (м, 4H), 3,04 (дт, J = 9,6, 5,8 Гц, 1H), 2,74 (дт, J = 9,9, 5,5 Гц, 1H), 2,09 (дт, J = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 1,84 (дт, J = 8,3, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -56,92, -75,19.
310	407,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (с, 2H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 10,2, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,57–7,52 (м, 2H), 7,49 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,11 (дт, J = 9,2, 5,8 Гц, 1H), 2,86–2,77 (м, 1H), 2,23 (ддд, J = 9,0, 6,1, 4,8 Гц, 1H), 1,94–1,85 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,03, -118,11 (дд, J = 10,2, 7,7 Гц), -155,57 (д, J = 7,0 Гц).
311	372,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,67–11,48 (м, 2H), 8,87 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,85 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,21 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 2,98–2,90 (м, 1H), 2,90–2,83 (м, 1H), 2,19 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,94 (дт, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H).
312	421,04 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,48 (м, 2H), 8,37 (к, J = 4,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,83–7,74 (м, 2H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,34–7,30 (м, 2H), 2,88 (ддд, J = 9,0, 6,5, 4,8 Гц, 1H), 2,77 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 2,76–2,71 (м, 1H), 2,13 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,85–1,77 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,89, -155,59 (д, J = 7,3 Гц).
313	483,02 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60–11,49 (м, 2H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,67–7,60 (м, 2H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,37–7,31 (м, 2H), 4,84–4,67 (м, 2H), 4,55–4,41 (м, 2H), 2,88 (ддд, J = 9,0, 6,5, 4,4 Гц, 1H), 2,78–2,72 (м, 1H), 2,16 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,81 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,18, -100,11 (п, J = 12,6 Гц), -155,56 (д, J = 7,1 Гц).

314	369,08 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,35 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,45–4,23 (м, 2H), 3,85–3,77 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,32–2,26 (м, 2H), 1,62 (т, J = 3,1 Гц, 1H).
315	353,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,39 (с, 1H), 11,36 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,06–8,01 (м, 1H), 7,94 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 3,88–3,49 (м, 4H), 1,91 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,73–1,64 (м, 4H), 1,64–1,51 (м, 4H).
316	468,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62–11,48 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,75 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 5,44 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,96–2,89 (м, 1H), 2,81–2,74 (м, 1H), 2,04 (дт, J = 10,0, 5,3 Гц, 1H), 1,85 (дт, J = 8,6, 5,4 Гц, 1H).
317	486,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,47 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 5,43 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,95 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,76–2,68 (м, 1H), 2,14–2,03 (м, 1H), 1,81 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,16 (т, J = 9,2 Гц), -155,62 (д, J = 7,0 Гц).
318	468,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62–11,48 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,75 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 5,44 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,96–2,89 (м, 1H), 2,81–2,74 (м, 1H), 2,04 (дт, J = 10,0, 5,3 Гц, 1H), 1,85 (дт, J = 8,6, 5,4 Гц, 1H).
319	486,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,47 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 5,43 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,95 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,76–2,68 (м, 1H), 2,14–2,03 (м, 1H), 1,81 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,16 (т, J = 9,2 Гц), -155,62 (д, J = 7,0 Гц).
320	377,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,39–11,33 (м, 1H), 8,05 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,64 (т, J = 12,4 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 1,98 (т, J = 15,0 Гц, 2H), 1,03 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,15, -94,90 (п, J = 13,7, 13,3 Гц).
321	417,02 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,65–11,50 (м, 2H), 8,39 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,00–7,91 (м, 2H), 7,82 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,31 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 2,93 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,83 (ддд, J = 8,7, 5,8, 4,2 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,08 (дт, J = 9,1, 5,3 Гц, 1H), 1,89 (ддд, J = 8,7, 6,4, 5,0 Гц, 1H).
322	468,04 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,61 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 11,57 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,41 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,27 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 5,41 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,96 (ддд, J = 9,1, 6,4, 4,3 Гц, 1H), 2,84–2,75 (м, 1H), 2,06 (дт, J = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 1,95–1,86 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,70 (т, J = 9,2 Гц), -75,38.
323	486,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,47 (м, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,26 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 5,39 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 3,02 (ддд, J = 9,2, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,73 (дт, J = 9,5, 5,3 Гц, 1H), 2,14 (дт, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 1,84 (дт, J = 8,5, 5,2 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,74 (т, J = 9,1 Гц), -75,32, -155,55 (д, J = 7,0 Гц).
324	468,03 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64 (дд, J = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 11,59 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,46 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,65 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 5,43 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,90 (ддд, J = 9,1,

		6,4, 4,3 Гц, 1H), 2,86–2,78 (м, 1H), 2,01 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,92 (дт, J = 8,5, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,74 (т, J = 9,2 Гц), -75,37.
325	375,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,40 (с, 1H), 11,37 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,42–4,22 (м, 2H), 4,16–3,97 (м, 2H), 2,39–2,28 (м, 2H), 2,10–2,01 (м, 2H), 2,01–1,93 (м, 1H), 1,94–1,79 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -116,97.
326	400,02 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,03 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,98 (дт, J = 9,4, 5,7 Гц, 1H), 2,81 (дт, J = 9,8, 5,4 Гц, 1H), 2,17–2,08 (м, 1H), 1,96–1,87 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,91.
327	455,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (с, 2H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (дд, J = 9,0, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 3,09 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,6 Гц, 1H), 2,87–2,80 (м, 1H), 2,18–2,10 (м, 1H), 1,93 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -62,09, -74,93.
328	397 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,49–11,36 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,54–4,18 (м, 2H), 3,99–3,66 (м, 2H), 1,20 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -115,35 (т, J = 12,8 Гц).
329	554,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,42 (м, 2H), 8,04 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 8,6, 1,1 Гц, 1H), 5,62 (к, J = 9,2, 8,8 Гц, 2H), 3,16–3,06 (м, 1H), 2,88–2,76 (м, 1H), 2,26–2,17 (м, 1H), 1,97–1,82 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -60,43, -70,03 (т, J = 9,0 Гц), -155,55 (д, J = 7,0 Гц).
330	496,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,49–11,28 (м, 2H), 8,53 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 5,4, 1,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,01 (дд, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 4,82–4,36 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -64,03, -75,18.
331	496,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,49–11,28 (м, 2H), 8,53 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 5,4, 1,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,01 (дд, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 4,82–4,36 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -64,03, -75,18.
332	494,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,18 (с, 2H), 8,11 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,98–6,47 (м, 2H), 5,88 (дк, J = 8,3, 4,3 Гц, 1H), 4,59–4,32 (м, 3H),
333	494,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,18 (с, 2H), 8,11 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,98–6,47 (м, 2H), 5,88 (дк, J = 8,3, 4,3 Гц, 1H), 4,59–4,32 (м, 3H).
334	512,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,16 (с, 2H), 8,24 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,77–7,70 (м, 1H), 7,68 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,08–6,87 (м, 2H), 5,90 (тт, J = 8,6, 3,9 Гц, 1H), 4,61–4,34 (м, 3H), 4,21 (д, J = 12,4 Гц, 1H).
335	512,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,16 (с, 2H), 8,24 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,77–7,70 (м, 1H), 7,68 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,08–6,87 (м, 2H), 5,90 (тт, J = 8,6, 3,9 Гц, 1H), 4,61–4,34 (м, 3H), 4,21 (д, J = 12,4 Гц, 1H).
336	562,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,17 (с, 2H), 8,23 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 10,3, 2,3 Гц, 2H), 7,13–6,81 (м, 2H), 5,91 (г, J = 4,3 Гц, 1H), 4,54–4,34 (м, 3H), 4,20 (дт, J = 12,3, 2,6 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -77,25, -87,18, -89,01.

337	562,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,17 (с, 2H), 8,23 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 10,3, 2,3 Гц, 2H), 7,13–6,81 (м, 2H), 5,91 (г, J = 4,3 Гц, 1H), 4,54–4,34 (м, 3H), 4,20 (дт, J = 12,3, 2,6 Гц, 1H).
338	453,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,30 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 8,61 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,15–8,02 (м, 2H), 8,02 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,04 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,00 (ддт, J = 8,3, 4,9, 3,1 Гц, 1H), 4,46 (тд, J = 18,2, 10,3 Гц, 3H), 4,19 (дт, J = 12,1, 2,7 Гц, 1H).
339	453,20 (M+H).	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,30 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 8,61 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,15–8,02 (м, 2H), 8,02 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,04 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,00 (ддт, J = 8,3, 4,9, 3,1 Гц, 1H), 4,46 (тд, J = 18,2, 10,3 Гц, 3H), 4,19 (дт, J = 12,1, 2,7 Гц, 1H).
340	497,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,22 (с, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,45 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,04–5,84 (м, 1H), 4,61–4,37 (м, 3H), 4,26 (дт, J = 12,5, 2,7 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -68,01, -77,26, -106,97–-111,19 (м), -118,61–-123,19 (м).
341	478,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,09 (д, J = 14,7 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,99–6,51 (м, 2H), 5,95 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,49 (тд, J = 20,8, 8,3 Гц, 3H), 4,23 (д, J = 12,4 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -77,27, -108,96–-109,60 (м), -117,17 (д, J = 55,4 Гц), -121,70–-122,36 (м).
342	453,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,12 (д, J = 15,2 Гц, 2H), 8,41 (дд, J = 5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,03–7,93 (м, 1H), 7,89 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 5,2, 1,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,92 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 4,67–4,33 (м, 3H), 4,26 (д, J = 12,8 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -77,18, -109,11 (д, J = 246,1 Гц), -120,61–-123,05 (м).
343	391,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,11 (с, 2H), 7,99 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,48 (т, J = 75,5 Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,36 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,11 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 3,64 (м, 1H), 1,11–0,83 (м, 3H), 0,79 (дт, J = 10,0, 5,0 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -77,04, -80,78–-82,87 (м).
344	341,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,37 (дд, J = 10,7, 4,1 Гц, 2H), 8,04 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 3,79 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 2,58–2,51 (м, 4H), 0,89 (дт, J = 11,1, 5,0 Гц, 1H), 0,66 (дт, J = 16,5, 5,5 Гц, 3H).
345	486,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,20 (д, J = 33,4 Гц, 2H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,05–7,98 (м, 1H), 7,96 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,03–6,84 (м, 2H), 4,79 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,21 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 4,17–4,01 (м, 2H), 3,34 (к, J = 7,8 Гц, 1H), 2,80–2,62 (м, 1H), 2,41 (к, J = 10,8 Гц, 1H), 2,35–2,19 (м, 1H), 1,68 (дк, J = 11,9, 8,8 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -62,59, -77,09.
346	411,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,51–11,28 (м, 2H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,47–7,22 (м, 6H), 6,68 (с, 1H), 4,52 (д, J = 30,3 Гц, 2H), 4,18 (с, 2H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -75,10, -108,01
347	365,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,50–11,10 (м, 2H), 8,06 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,05–6,50 (м, 2H), 5,16–4,90 (м, 1H), 2,26 (ддд, J = 19,5, 10,7, 8,0, 4,0 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -75,33, -81,14 (д, J = 75,5 Гц).
348	365,20	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,16 (с, 2H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H),

	[M+H]	7,93 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,50 (т, J = 75,3 Гц, 1H), 5,02 (п, J = 3,7 Гц, 1H), 4,12 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 3,90 (к, J = 9,5, 9,0 Гц, 2H), 2,32 (тт, J = 6,1, 3,7 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ - 77,12, -83,13 (дд, J = 75,2, 5,4 Гц).
349	355,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,38 (дд, J = 10,5, 4,1 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 3,52 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 2,70 (с, 1H), 2,18 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 2,02–1,81 (м, 1H), 1,04–0,93 (м, 1H), 0,84 (дт, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H), 0,74–0,54 (м, 2H).
350	361,14 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,04 (с, 1H), 11,74 (с, 1H), 8,56 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 1,25–0,88 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -107,89.
351	389,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,56–11,23 (м, 2H), 7,99 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,65 (т, J = 12,4 Гц, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -74,91, -122,77, -122,72–122,93 (м), -155,26 (д, J = 7,6 Гц).
352	379,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,56–11,20 (м, 2H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,76 (д, J = 11,3 Гц, 3H), 2,26 (д, J = 3,2 Гц, 2H), 1,89 (тт, J = 7,4, 3,6 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -63,87 (д, J = 7,5 Гц), -75,07.
353	435,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,17 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,09 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,72 (т, J = 7,3 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -73,55, -78,07.
354	336,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,39 (д, J = 18,6 Гц, 2H), 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 3,89 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 3,82–3,73 (м, 1H), 2,60 (дт, J = 9,0, 5,0 Гц, 1H), 1,58 (дд, J = 8,6, 5,4 Гц, 1H), 1,12 (т, J = 5,5 Гц, 1H).
355	329,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,42 (с, 2H), 8,11 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,11 (т, J = 10,6 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 2,37–2,19 (м, 1H), 1,63 (ддд, J = 16,5, 11,6, 8,1, 4,4 Гц, 1H), 1,02–0,72 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -199,67.
356	372,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,68 (с, 1H), 11,55 (с, 1H), 8,48 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,51 (с, 1H), 4,73 (ддд, J = 14,9, 10,2, 3,8 Гц, 5H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -122,69–122,82 (м).
357	362,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,63 (с, 1H), 11,50 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 4,66 (т, J = 12,3 Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 1,06 (дд, J = 4,8, 3,1 Гц, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -107,51 (т, J = 12,5 Гц).
358	371,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,60 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,49 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,70 (тд, J = 11,3, 10,8, 5,3 Гц, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -75,06, -122,08 (тд, J = 13,8, 12,6, 5,2 Гц).
359	430,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,27 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,44–7,33 (м, 2H), 7,29–7,20 (м, 2H), 2,88–2,71 (м, 2H), 2,03–1,81 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -60,15, -77,61.
360	426,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,54 (с, 2H), 8,32 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,41–7,28 (м, 2H), 7,15 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 2,93–2,82 (м, 1H), 2,72 (ддд, J = 9,0, 5,9, 4,3 Гц, 1H), 2,09 (дт, J = 8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,79 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -49,75 (д, J = 2,3 Гц), -74,85.
361	482,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ 9,45 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,24–8,13 (м, 3H), 8,09 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,00 (дд, J = 8,8, 1,4 Гц, 1H), 4,70 (тд, J = 7,0, 1,8 Гц, 2H), 2,98

		(к, J = 10,9, 6,9 Гц, 2H), 2,81 (к, J = 4,6 Гц, 1H), 2,70 (ддд, J = 11,0, 6,5, 4,3 Гц, 1H), 2,54 (с, 0H), 2,06–1,98 (м, 1H), 1,90 (дк, J = 9,5, 6,6, 5,7 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ -66,76 (т, J = 10,9 Гц), -77,25 (д, J = 6,6 Гц).
362	493,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ 9,40 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,09 (с, 2H), 7,84 (д, J = 9,4 Гц, 2H), 7,73 (д, J = 13,1 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,29 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 3,13 (дд, J = 7,3, 4,7 Гц, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ -71,88 (т, J = 8,7 Гц), -76,87.
363	445,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ 9,54 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,34 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,23–8,11 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,65–7,44 (м, 2H), 4,66 (к, J = 8,4 Гц, 2H), 3,20 (дт, J = 9,3, 5,2 Гц, 1H), 2,82 (ддд, J = 9,1, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,02 (ддд, J = 8,9, 6,3, 5,2 Гц, 1H), 1,92–1,87 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ -75,34 (т, J = 8,4 Гц), -77,10.
364	421,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ 9,44 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,12 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 2,31–1,99 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ -55,58, -77,15.
365	421,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,55 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 8,34 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,08 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,31 (дт, J = 9,8, 5,4 Гц, 1H), 2,88 (ддд, J = 9,0, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 1,88 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -60,32, -75,15.
366	404,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,09–7,90 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 2,77 (дк, J = 12,3, 5,9 Гц, 1H), 2,71–2,59 (м, 1H), 2,11–1,91 (м, 1H), 1,79–1,59 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d ₆) δ -59,68, -75,03.
367	421,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,55 (с, 2H), 8,34 (дд, J = 5,4, 1,2 Гц, 2H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,51 (ддд, J = 8,8, 5,9, 4,3 Гц, 1H), 3,06 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,3 Гц, 1H), 2,27–2,16 (м, 1H), 2,06–1,83 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d ₆) δ -62,89, -75,11.
368	386,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ 9,53 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,20 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,33 (т, J = 60,0 Гц, 1H), 2,84 (дт, J = 8,6, 5,1 Гц, 1H), 2,51 (ддд, J = 9,2, 6,5, 4,4 Гц, 1H), 1,86–1,64 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ -77,11, -95,58, -95,74.
369	386,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,53 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,16 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,95–7,57 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 6,50 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 2,92 (дт, J = 9,1, 5,8 Гц, 1H), 2,88–2,76 (м, 1H), 2,02 (дт, J = 9,5, 4,9 Гц, 1H), 1,81–1,66 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -74,93, -94,15 (д, J = 2,7 Гц), -94,31.
370	404,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,53 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,93–7,58 (м, 2H), 7,55 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 2,77 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,62 (ддд, J = 8,8, 5,7, 4,3 Гц, 1H), 2,05–1,95 (м, 1H), 1,65 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -75,20, -93,98, -94,14, -155,65 (д, J = 7,3 Гц).
371	404,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,53 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,93–7,58 (м, 2H), 7,55 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 2,77 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,62 (ддд, J = 8,8, 5,7, 4,3 Гц, 1H), 2,05–1,95 (м, 1H), 1,65 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -75,20, -93,98, -94,14, -155,65 (д, J = 7,3 Гц).
372	431,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,85–11,68 (м, 1H), 11,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,89–7,79 (м, 2H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,16–2,96 (м, 2H), 2,05–1,84 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -57,85.

373	431,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85–11,68 (м, 1H), 11,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,89–7,79 (м, 2H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,16–2,96 (м, 2H), 2,05–1,84 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -57,85.
374	449,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57–11,51 (м, 2H), 8,60 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,86–7,78 (м, 1H), 7,62 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58–7,48 (м, 2H), 3,12 (ддд, J = 8,7, 5,8, 4,2 Гц, 1H), 2,96 (ддд, J = 9,0, 6,1, 4,1 Гц, 1H), 2,18–2,06 (м, 1H), 1,87 (ддд, J = 9,4, 5,8, 4,0 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -57,86, -75,39, -155,54 (д, J = 7,0 Гц).
375	390,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (д, J = 9,5 Гц, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,01 (дд, J = 16,7, 7,1 Гц, 2H), 7,92 (дд, J = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,60–7,53 (м, 2H), 3,04 (к, J = 6,5, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (дт, J = 9,9, 5,4 Гц, 1H), 2,29 (дт, J = 10,2, 5,6 Гц, 1H), 1,92 (дт, J = 10,4, 5,7 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,43, -155,57 (д, J = 7,0 Гц).
376	431,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 8,44–8,26 (м, 2H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,95–7,77 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 3,00–2,88 (м, 1H), 2,80 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 2,15 (дт, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 1,85 (дт, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -55,65, -75,08.
377	416,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (д, J = 3,9 Гц, 2H), 9,20 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 3,34–3,01 (м, 2H), 2,30–2,15 (м, 1H), 2,01 (ддд, J = 9,4, 5,7, 4,1 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -61,20, -75,17.
378	434,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (с, 2H), 9,18 (с, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,56 (т, J = 3,5 Гц, 2H), 3,26 (ддд, J = 9,1, 5,6, 4,1 Гц, 1H), 3,16–3,00 (м, 1H), 2,29 (ддд, J = 8,7, 6,1, 4,0 Гц, 1H), 2,11–1,88 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -61,23, -73,95, -155,48 (д, J = 7,3 Гц).
379	397,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 8,73 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,00–7,82 (м, 2H), 7,72–7,52 (м, 2H), 7,14 (т, J = 55,4 Гц, 1H), 3,16–2,93 (м, 2H), 2,15–2,01 (м, 1H), 2,00–1,86 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,24 (д, J = 2,2 Гц), -110,86, -111,01.
380	426 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59 (дд, J = 11,6, 4,2 Гц, 2H), 8,93 (с, 2H), 8,43 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 3,03 (ддт, J = 10,2, 6,4, 3,3 Гц, 2H), 2,11 (ддд, J = 9,0, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 1,93 (ддд, J = 8,3, 6,2, 4,2 Гц, 1H).
381	527,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,21 (с, 2H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,41 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,03–6,89 (м, 3H), 4,51 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,79 (ддк, J = 19,6, 9,9, 4,6 Гц, 2H), 2,06 (дт, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 1,77 (дд, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H), 1,64 (т, J = 4,1 Гц, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -71,20 (т, J = 9,2 Гц), -77,29, -157,06 (д, J = 6,8 Гц).
382	509,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,41 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,18–8,10 (м, 2H), 7,96–7,88 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,01 (дд, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,56 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 3,04 (дт, J = 9,3, 5,3 Гц, 1H), 2,76–2,66 (м, 1H), 1,94–1,79 (м, 2H), 1,70–1,59 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -71,16 (т, J = 9,1 Гц), -77,07.
383	531,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 9,00 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,41–8,33 (м, 2H), 8,18 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,09–8,02 (м, 1H), 7,90 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,31–7,24 (м, 1H), 3,05 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 2,87 (дт, J = 9,5, 5,1 Гц, 1H), 2,18 (дт, J = 10,6, 5,5 Гц, 1H), 1,95 (дт, J = 10,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -60,88, -75,17.
384	523,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,31 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,16–8,02 (м, 2H), 7,88 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,55 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,51–4,29 (м, 2H), 2,97–2,85 (м, 1H), 2,80–2,66 (м, 1H), 2,60–2,46 (м, 2H), 2,45–2,17 (м, 4H), 1,90–1,73 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР

		(376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -71,20 (т, J = 9,1 Гц), -76,96.
385	555,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,18 (с, 2H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,41 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,43 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,87–2,65 (м, 2H), 2,05 (дтт, J = 13,1, 8,7, 4,5 Гц, 7H), 1,90–1,83 (м, 2H), 1,83–1,65 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -71,20 (т, J = 9,1 Гц), -77,30, -157,08 (д, J = 6,9 Гц).
386	541,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,19 (с, 2H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,41 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,87–2,68 (м, 2H), 2,62–2,46 (м, 2H), 2,47–2,17 (м, 4H), 2,07 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 1,86–1,69 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -71,20 (т, J = 9,1 Гц), -77,29, -157,04 (д, J = 6,8 Гц).
387	537,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,33 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,16–8,07 (м, 2H), 7,93–7,83 (м, 2H), 7,25 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,06–6,98 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,45 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,92–2,85 (м, 1H), 2,69 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 2,04 (дд, J = 10,4, 6,1 Гц, 5H), 1,93–1,82 (м, 5H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -71,18 (т, J = 9,2 Гц), -77,04.
388	543,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,50 (м, 2H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,03–6,93 (м, 2H), 4,70 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 2,88 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,3 Гц, 1H), 2,74 (ддд, J = 8,8, 5,9, 4,4 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 1,87–1,74 (м, 1H), 1,66 (к, J = 4,0, 3,1 Гц, 2H), 1,58 (к, J = 4,7, 3,8 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -69,25 (т, J = 9,4 Гц), -75,25.
389	496,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,34 (д, J = 24,1 Гц, 2H), 8,23 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,15–6,80 (м, 2H), 5,90 (к, J = 7,9, 5,8 Гц, 1H), 4,55–4,46 (м, 3H), 4,15 (дт, J = 12,1, 2,7 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -77,27 (д, J = 4,7 Гц), -109,77 (д, J = 240,3 Гц), -119,60 (ддд, J = 53,8, 40,3, 5,0 Гц), -122,22 (д, J = 241,8 Гц), -144,87 (т, J = 5,2 Гц).
390	464,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,34 (д, J = 14,9 Гц, 2H), 8,15–8,07 (м, 1H), 8,05 (дд, J = 4,2, 1,6 Гц, 2H), 7,83 (т, J = 3,5 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,95 (дд, J = 5,5, 1,3 Гц, 1H), 5,42 (тт, J = 5,0, 2,5 Гц, 1H), 4,56–4,35 (м, 3H), 4,35–4,17 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -70,42 (д, J = 23,2 Гц), -77,23, -108,15 (дтт, J = 243,9, 20,3, 8,0 Гц), -120,09–124,78 (м), -154,77 (ддд, J = 23,1, 5,4, 2,7 Гц).
391	509,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,27 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 7,99 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,92 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,50 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,91–2,81 (м, 1H), 2,76 (дт, J = 10,2, 5,5 Гц, 1H), 2,11 (дт, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 1,73 (дт, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 1,63 (т, J = 3,8 Гц, 4H), 1,30 (с, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -71,19 (т, J = 9,2 Гц).
392	486,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57 (дд, J = 10,2, 4,1 Гц, 2H), 9,27 (с, 1H), 8,35 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 5,33 (к, J = 8,9 Гц, 2H), 3,39 (дт, J = 9,5, 5,5 Гц, 1H), 3,00 (ддд, J = 9,2, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,35–2,26 (м, 1H), 2,14–2,04 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,74 (т, J = 9,0 Гц), -75,24 (д, J = 2,8 Гц).
393	486,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,65 (дд, J = 34,2, 4,1 Гц, 2H), 8,51 (с, 1H), 8,17–8,08 (м, 2H), 7,89–7,66 (м, 3H), 7,21 (дд, J = 8,5, 1,2 Гц, 1H), 5,34 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 3,07–2,90 (м, 2H), 2,09–1,93 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,24 (т, J = 9,0 Гц), -133,85.
394	465,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60 (д, J = 10,1 Гц, 2H), 9,06 (дд, J = 4,3, 1,5 Гц, 1H), 8,51–8,40 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,08 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,06–7,97

		(м, 2H), 7,76–7,67 (м, 2H), 3,15 (дт, J = 9,7, 5,6 Гц, 1H), 3,00 (дт, J = 9,6, 5,4 Гц, 1H), 2,20 (дт, J = 9,9, 5,7 Гц, 1H), 2,10 (дт, J = 8,7, 5,7 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -58,50, -75,27 (д, J = 4,6 Гц).
395	465,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64–11,56 (м, 2H), 9,05 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,40 (дд, J = 16,9, 2,0 Гц, 2H), 8,28–8,21 (м, 1H), 8,11 (дд, J = 25,4, 6,7 Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,80–7,71 (м, 2H), 3,06 (дт, J = 9,4, 5,6 Гц, 1H), 3,01–2,91 (м, 1H), 2,24 (дт, J = 9,3, 5,5 Гц, 1H), 2,07 (дт, J = 8,5, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -59,17, -75,30 (д, J = 5,4 Гц).
396	510,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 16,2 Гц, 2H), 7,07 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 5,31 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 3,35 (г, J = 6,9 Гц, 1H), 2,98 (ддд, J = 9,2, 6,3, 4,3 Гц, 1H), 2,84–2,75 (м, 1H), 2,11 (дк, J = 12,5, 4,5, 3,7 Гц, 1H), 1,97–1,87 (м, 1H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -69,99 (т, J = 9,1 Гц), -75,16
397	371,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,51–11,34 (м, 2H), 8,10 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,93–4,71 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,26, -82,92 (д, J = 7,5 Гц), -172,25–-172,66 (м).
398	325,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,39 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,94 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,34 (с, 4H), 2,23 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 1,82 (п, J = 7,6 Гц, 2H).
399	349,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53–11,22 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,33 (т, J = 56,4 Гц, 1H), 4,38 (шир. с, 2H), 4,11 (шир. с, 2H), 1,41 (с, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,21 (д, J = 2,9 Гц), -129,98 (д, J = 56,3 Гц).
400	361,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,47–11,32 (м, 2H), 8,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,52 (шир. с, 2H), 4,19 (шир. с, 2H), 2,84 (г, J = 7,6 Гц, 1H), 2,22 (тт, J = 11,4, 7,9 Гц, 1H), 1,63 (тдд, J = 12,3, 7,9, 4,5 Гц, 1H), 1,37 (дтд, J = 11,5, 7,7, 3,6 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,19, -126,51–-127,27 (м), -141,33–-142,11 (м).
401	339,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45–11,31 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,40 (шир. с, 2H), 3,99 (шир. с, 2H), 2,87 (дк, J = 11,0, 4,1, 2,9 Гц, 1H), 2,66 (п, J = 8,0 Гц, 1H), 2,04 (ддд, J = 14,2, 10,5, 6,1 Гц, 2H), 1,85 (тдд, J = 18,9, 9,5, 4,6 Гц, 2H), 1,77–1,65 (м, 2H).
402	372,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,72–11,57 (м, 1H), 11,51 (с, 1H), 8,47 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,98 (дк, J = 22,9, 11,7 Гц, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,13, -82,62 (д, J = 7,7 Гц), -172,61.
403	335,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,46–11,29 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,92 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,43 (т, J = 56,3, 4,3 Гц, 1H), 4,48 (шир. с, 2H), 4,30 (шир. с, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,05, -125,00 (дд, J = 56,4, 14,8 Гц).
404	325,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,52–11,30 (м, 2H), 8,05 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,47 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,42 (шир. с, 2H), 4,01 (шир. с, 2H), 1,24–0,98 (м, 1H), 0,50 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 0,22 (д, J = 5,0 Гц, 2H).
405	361,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,50–11,28 (м, 2H), 8,06 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,55 (д, J = 9,9 Гц, 2H), 4,33 (д, J = 9,7 Гц, 2H), 2,60–2,51 (м, 2H), 2,17–2,07 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,25, -101,34.
406	347,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,48–11,33 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,51 (с, 4H), 1,84 (т, J = 8,9 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,22, -138,15 (т, J = 9,5 Гц).

407	389,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,93–7,86 (м, 1H), 7,83 (дд, J = 10,2, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,49 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,09–3,00 (м, 1H), 2,86 (ддд, J = 8,9, 6,1, 4,5 Гц, 1H), 2,18 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,91 (ддд, J = 8,9, 6,3, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,21, -117,94 (т, J = 8,9 Гц).
408	389,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,80 (ддд, J = 7,8, 6,1, 1,7 Гц, 1H), 7,71–7,63 (м, 2H), 7,41 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 3,01 (дт, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 2,85–2,77 (м, 1H), 2,13 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,92–1,84 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,19, -115,20.
409	345,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,46–11,28 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,92 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,41 (шир. с, 2H), 4,24 (шир. с, 2H), 3,14–2,95 (м, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,31 (с, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,07, -152,62–153,15 (м).
410	314,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,81 (дд, J = 6,5, 2,0 Гц, 1H), 11,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 4,11–3,93 (м, 2H), 3,64–3,47 (м, 3H), 1,91 (ддд, J = 12,4, 4,0, 1,8 Гц, 2H), 1,77 (кд, J = 12,2, 4,3 Гц, 2H).
411	439,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 2H), 7,78 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 3,06 (ддд, J = 9,1, 6,1, 4,3 Гц, 1H), 2,92 (ддд, J = 9,0, 6,1, 4,3 Гц, 1H), 2,24 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 1,99 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -61,15, -75,21.
412	439,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,88–7,78 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 3,07–3,00 (м, 1H), 2,90 (ддд, J = 8,9, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,25 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 1,94 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -60,80, -75,02.
413	455,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92–7,83 (м, 1H), 7,68–7,58 (м, 2H), 7,51 (дд, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 3,03 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,89 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,3 Гц, 1H), 2,22 (дт, J = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 1,92 (дт, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -57,52, -75,23.
414	455,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,69–11,45 (м, 2H), 8,37 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 2,93 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,84 (ддд, J = 8,9, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 2,15 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 1,90 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -57,81, -75,22.
415	407,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 8,1, 7,1 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,48 (дд, J = 11,1, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 2,99 (дт, J = 9,4, 5,4 Гц, 1H), 2,83 (ддд, J = 8,9, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,27 (ддд, J = 8,8, 6,2, 4,9 Гц, 1H), 1,87 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,24, -109,46 (дд, J = 11,1, 7,0 Гц), -155,57 (д, J = 7,0 Гц).
416	383,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,76 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 11,59 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,50 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,45 (тд, J = 8,8, 6,4 Гц, 1H), 7,25 (ддд, J = 10,7, 9,2, 2,6 Гц, 1H), 7,10 (тд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 2,99 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 2,79 (дт, J = 9,3, 6,0 Гц, 1H), 1,92 (ддт, J = 23,8, 8,7, 5,6 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -112,84 (ддд, J = 15,4, 8,6, 6,4 Гц), -115,28 (тд, J = 9,9, 7,1 Гц).
417	415,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,72 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,53 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 3,30–3,23 (м, 2H), 2,95–2,81 (м, 1H), 2,18–2,05 (м, 1H), 2,00–1,90 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -

		64,48, -77,54.
418	396,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,92–7,86 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,52 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,01 (т, J = 56,0 Гц, 1H), 2,86 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,79 (ддд, J = 8,8, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 2,12–2,04 (м, 1H), 1,82 (ддд, J = 8,7, 6,3, 4,9 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,13, -109,27 (д, J = 56,1 Гц).
419	414,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (д, J = 3,1 Гц, 2H), 8,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,53–7,45 (м, 3H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,00 (т, J = 56,0 Гц, 1H), 2,89 (дт, J = 9,4, 5,6 Гц, 1H), 2,78–2,69 (м, 1H), 2,13 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 1,79 (дк, J = 12,9, 4,9, 4,4 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,47, -109,28 (д, J = 56,1 Гц), -155,56 (д, J = 7,0 Гц).
420	364,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 11,50 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,56 (т, J = 13,5 Гц, 2H), 3,89 (с, 2H), 1,22 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,24, -115,21 (т, J = 13,6 Гц).
421	363,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,03–11,81 (м, 1H), 11,64 (с, 1H), 8,47 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 4,58 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 1,24 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,15, -115,51 (т, J = 13,2 Гц).
422	395,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,42 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,38 (дд, J = 6,1, 2,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,37 (шир. с, 2H), 3,83 (шир. с, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,20 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,17, -115,45, -158,59.
423	333,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45–11,35 (м, 2H), 8,08 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,52 (д, J = 15,6 Гц, 2H), 4,39 (дд, J = 20,6, 10,6 Гц, 2H), 3,80–3,72 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,32, -157,16 (тт, J = 21,0, 18,4 Гц).
424	407,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,82–7,77 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 3,02 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 2,95 (ддд, J = 9,3, 6,6, 4,9 Гц, 1H), 2,16 (дт, J = 10,2, 5,5 Гц, 1H), 1,95 (ддд, J = 8,8, 6,6, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,17, -112,26 (д, J = 8,2 Гц).
425	425,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,82–7,75 (м, 2H), 7,58–7,52 (м, 2H), 3,04–2,95 (м, 2H), 2,19 (дт, J = 9,9, 5,3 Гц, 1H), 1,92 (ддд, J = 8,9, 6,6, 4,7 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,38, -112,20 (д, J = 7,6 Гц), -155,57 (д, J = 7,1 Гц).
426	364,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,47 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,05 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,39 (шир. с, 2H), 3,86 (шир. с, 2H), 1,21 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -115,17.
427	415,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,12 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 3,03 (ддд, J = 9,1, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,80 (ддд, J = 9,0, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 2,25 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,87 (дт, J = 8,7, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -61,26.
428	408,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59 (д, J = 10,2 Гц, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,12 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 3,02 (ддт, J = 13,4, 8,8, 5,4 Гц, 2H), 2,23 (дт, J = 10,4, 5,2 Гц, 1H), 2,00–1,90 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -112,04 (д, J = 7,6 Гц).
429	384,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,32 (дк, J = 6,0, 3,6, 2,9 Гц, 1H), 4,13 (шир. с, 1H), 3,79 (шир. с, 1H), 3,42–3,25 (м, 2H), 2,44–2,27 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР

		(376 МГц, ДМСО-d6) δ -57,32.
430	469,2 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,65–11,49 (м, 2H), 8,60 (с, 1H), 8,14 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,75 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 5,43 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 3,03 (ддд, J = 9,1, 6,4, 4,4 Гц, 1H), 2,73 (ддд, J = 8,7, 5,8, 4,4 Гц, 1H), 2,17 (дт, J = 9,0, 5,2 Гц, 1H), 1,86 (ддд, J = 8,8, 6,5, 4,9 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,16 (т, J = 9,2 Гц).
431	469,2 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,67–11,47 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,15 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,76–7,70 (м, 2H), 7,13 (дд, J = 8,5, 1,2 Гц, 1H), 5,40 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 3,09 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,79 (ддд, J = 8,8, 5,8, 4,3 Гц, 1H), 2,23 (дт, J = 8,9, 5,2 Гц, 1H), 1,92 (ддд, J = 8,8, 6,4, 4,8 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,08 (т, J = 9,1 Гц).
432	497,1 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,48 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 8,70 (дт, J = 2,1, 1,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,19 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,04 (т, J = 4,3 Гц, 1H), 4,73–4,35 (м, 3H), 4,20 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -60,56, -108,00 (д, J = 241,1 Гц), -119,20 (д, J = 238,2 Гц).
433	372,1 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,50 (с, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,06 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,86 (дк, J = 25,4, 11,8 Гц, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -82,83 (д, J = 7,6 Гц), -172,26–-172,72 (м).
434	514,1 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,47–11,33 (м, 2H), 8,65 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,94 (шир. с, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -60,70, -75,39, -78,68.
435	478,2 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,49–11,29 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,12 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,94 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,87 (д, J = 23,1 Гц, 2H), 4,69 (д, J = 17,2 Гц, 2H), 4,54 (дд, J = 21,4, 10,7 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -60,47, -75,32, -155,75 (дт, J = 42,3, 21,3 Гц).
436	477,1 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,50 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,45 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,64–3,95 (м, 4H), 3,95–3,75 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -71,98 (т, J = 9,5 Гц), -108,32 (д, J = 251,2 Гц), -119,76 (д, J = 243,5 Гц).
437	458,2 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,48–11,26 (м, 2H), 8,22 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,70–4,36 (м, 6H), 3,82 (кд, J = 9,6, 6,3 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -72,03 (т, J = 9,6 Гц), -75,21, -156,20 (п, J = 20,9 Гц).
438	426,1 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,73–11,51 (м, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,15 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,42 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,87 (т, J = 12,9 Гц, 2H), 4,49 (т, J = 14,1 Гц, 2H), 3,57 (дк, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,04 (д, J = 6,5 Гц, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -113,57 (п, J = 13,6 Гц).
439	382,0 [M+H].	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 8,60 (с, 1H), 8,56 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 3,12 (ддд, J = 8,8, 5,9, 4,1 Гц, 1H), 2,96–2,88 (м, 1H), 2,17 (ддд, J = 8,7, 6,0, 4,0 Гц, 1H), 1,88 (ддд, J = 9,6, 5,9, 4,0 Гц, 1H).
440	421,2 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,41 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,37 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,38 (шир. с, 2H), 3,76 (шир. с, 2H), 2,02 (тт, J = 8,3, 5,0 Гц, 1H), 1,19 (с, 6H), 0,95 (дт, J = 8,3, 2,8 Гц, 2H), 0,92–0,84 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,28, -115,44 (т, J = 13,9 Гц), -159,35.
441	471,1 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,41 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,38 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,42 (шир. с,

		2H), 3,76 (шир. с, 2H), 1,40 (т, J = 3,8 Гц, 4H), 1,20 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -68,12, -75,41, -115,39 (т, J = 13,8 Гц).
442	325,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,36 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 11,33 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,91 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,07 (шир. с, 1H), 4,36 (шир. с, 1H), 3,13 (к, J = 10,8, 8,7 Гц, 1H), 2,23 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 1,89–1,74 (м, 4H), 1,55 (к, J = 10,9, 9,3 Гц, 2H).
443	349,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,38 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 11,35 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,33–5,97 (м, 1H), 4,49 (шир. с, 2H), 4,11 (шир. с, 2H), 3,08–2,97 (м, 1H), 2,30–2,21 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,87, -116,56 (дт, J = 56,1, 18,3 Гц).
444	363,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,46–11,23 (м, 2H), 8,03 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,26 (тт, J = 55,8, 4,8 Гц, 1H), 4,23 (шир. с, 2H), 4,05 (шир. с, 2H), 2,28 (тт, J = 18,0, 4,7 Гц, 2H), 1,43 (с, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,15, -114,55 (дт, J = 56,0, 17,9 Гц).
445	381,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,38–11,31 (м, 1H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,27 (шир. с, 2H), 4,09 (шир. с, 2H), 2,80 (к, J = 12,0 Гц, 2H), 1,47 (с, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -60,86 (т, J = 11,9 Гц), -75,09.
446	351,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,42–11,33 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,36 (шир. с, 2H), 4,06 (шир. с, 2H), 2,87 (дт, J = 10,8, 8,2, 4,2 Гц, 1H), 1,80–1,68 (м, 7H).
447	383,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,40 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,69 (тт, J = 6,6, 3,7 Гц, 1H), 4,60 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 4,28–4,13 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -73,39 (т, J = 9,3 Гц), -75,09.
448	375,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,36 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,08 (тт, J = 57,2, 4,1 Гц, 1H), 4,34 (br d, J = 36,5 Гц, 4H), 2,74–2,62 (м, 1H), 2,42–2,34 (м, 2H), 2,30–2,19 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,94, -123,55 (дд, J = 57,1, 16,1 Гц).
449	377,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44–11,32 (м, 2H), 8,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,56 (шир. с, 2H), 4,40 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 4,10 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 2,87 (т, J = 14,4 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,21, -100,84 (п, J = 13,7 Гц).
450	411,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,43–11,32 (м, 2H), 8,05 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43 (тт, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,22 (тт, J = 9,9, 2,6 Гц, 1H), 7,05 (тт, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,43 (шир. с, 2H), 4,08 (шир. с, 2H), 3,09 (г, J = 6,9 Гц, 1H), 3,00 (д, J = 7,8 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,22, -113,33 (ддд, J = 15,7, 8,8, 6,7 Гц), -114,36 (к, J = 8,5 Гц).
451	339,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,38 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,73–4,62 (м, 1H), 4,29 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 4,18–4,12 (м, 1H), 2,91–2,80 (м, 1H), 2,06–1,85 (м, 2H), 1,85–1,51 (м, 4H), 1,51–1,34 (м, 2H).
452	381,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,47–11,19 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,69 (шир. с, 2H), 3,50 (шир. с, 2H), 2,57 (м, 3H), 2,28–2,15 (м, 1H), 1,78 (т, J = 10,6 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -63,82 (т, J = 11,3 Гц), -75,16 (д, J = 3,3 Гц).
453	363,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,48–11,23 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,21 (тт, J = 56,3,

		4,4 Гц, 1H), 3,70 (шир. с, 2H), 3,44 (шир. с, 2H), 2,48–2,39 (м, 1H), 2,26–2,15 (м, 1H), 2,15–1,98 (м, 2H), 1,80–1,65 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,23, -115,09 (дтд, J = 56,7, 18,6, 6,6 Гц).
454	363,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44–11,28 (м, 2H), 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,21 (тт, J = 56,4, 4,4 Гц, 1H), 3,72 (м, 2H), 3,60–3,23 (м, 2H), 2,48–2,41 (м, 1H), 2,26–2,15 (м, 1H), 2,15–1,98 (м, 2H), 1,74 (дк, J = 12,0, 9,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,27, -115,09 (дтд, J = 56,5, 18,5, 5,9 Гц).
455	405,0 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 11,43 (дд, J = 6,2, 2,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,97–4,73 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,15, -82,88 (д, J = 7,6 Гц), -172,18–172,69 (м).
456	468,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62 (дд, J = 6,4, 2,0 Гц, 1H), 11,52 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,19–8,07 (м, 2H), 7,80–7,65 (м, 3H), 7,18 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,41 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 3,15 (ддд, J = 8,3, 6,6, 4,5 Гц, 1H), 2,84–2,74 (м, 1H), 1,95 (ддд, J = 8,3, 6,6, 1,5 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,08 (т, J = 9,0 Гц), -75,62.
457	423,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,66–11,48 (м, 2H), 8,33 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,88–7,80 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 4,75 (т, J = 12,7 Гц, 2H), 3,86–3,77 (м, 1H), 2,43–2,27 (м, 4H), 1,03 (д, J = 6,5 Гц, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,17, -105,77 (тт, J = 17,7, 12,2 Гц).
458	463,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 8,69 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,76 (т, J = 12,7 Гц, 2H), 3,91 (кд, J = 9,9, 6,3 Гц, 2H), 2,49–2,31 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -71,26–71,51 (м), -75,07, -106,02 (ддд, J = 26,1, 17,2, 12,4 Гц).
459	502,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 8,33 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,25 (дд, J = 8,5, 1,2 Гц, 1H), 5,44 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 3,04 (ддд, J = 9,3, 6,1, 4,3 Гц, 1H), 2,87–2,79 (м, 1H), 2,17 (дт, J = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 1,93 (дт, J = 8,5, 5,2 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,17 (т, J = 9,0 Гц), -75,13.
460	502,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,52 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 5,45 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 3,04 (дт, J = 9,4, 5,4 Гц, 1H), 2,82 (дт, J = 10,0, 5,5 Гц, 1H), 2,17 (дт, J = 10,6, 5,2 Гц, 1H), 1,96–1,88 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,09 (т, J = 9,1 Гц), -74,90.
461	386,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,81 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 11,62 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,20–8,07 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,76 (дт, J = 6,7, 3,3 Гц, 2H), 7,53 (дд, J = 6,1, 3,1 Гц, 2H), 3,50 (тд, J = 7,4, 4,4 Гц, 1H), 3,32–3,22 (м, 1H), 2,48 (д, J = 10,8 Гц, 2H).
462	389,1 [M+H]	(1S,2S)-2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-N-фенилциклопропан-1-карбоксамид
463	328,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,47 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 2,47 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 1,78–1,67 (м, 1H), 1,41–1,31 (м, 1H), 1,27 (дд, J = 9,2, 4,7 Гц, 1H), 1,21 (с, 3H), 1,19 (с, 3H).
464	400,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,50 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,00 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,37–7,25 (м, 1H), 7,22–7,12 (м, 1H), 3,02 (дт, J = 10,3, 5,6 Гц, 1H), 2,74 (к, J = 4,4 Гц, 1H), 2,13 (дт, J = 9,9, 5,2 Гц, 1H), 1,79 (дт, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,56 (с, 3F), -138,66 (м, 1F), -141,38 (м, 1F), -162,67 (м, 1F).
465	371,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,03 (д,

		J = 6,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,78 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 2,95–2,86 (м, 1H), 2,83 (дт, J = 9,8, 5,4 Гц, 1H), 2,16 (дт, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H), 1,86 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H).
466	389,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,86 (дд, J = 7,1, 2,1 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J = 8,5, 4,8, 2,1 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,43 (дд, J = 10,0, 8,5 Гц, 1H), 3,02 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,5 Гц, 1H), 2,88–2,79 (м, 1H), 2,13 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 2,02–1,85 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,18 (с, 3F), -110,52 (п, J = 5,4 Гц, 1F).
467	389,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,90–7,81 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 11,0, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,23 (дт, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 1,89 (дт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,15 (с, 3F), -109,51 (дд, J = 11,1, 7,1 Гц, 1F).
468	400,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (м, 2H), 8,33 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (кд, J = 9,5, 5,0 Гц, 1H), 7,13 (тдд, J = 9,5, 4,1, 2,1 Гц, 1H), 2,99–2,89 (м, 2H), 2,12 (дт, J = 9,7, 5,3 Гц, 1H), 1,89 (ддд, J = 8,6, 6,8, 4,7 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,03 (с, 3F), -119,95 (ддт, J = 14,7, 9,3, 4,3 Гц, 1F), -139,15–139,84 (м, 1F), -143,41 (дддд, J = 21,7, 14,5, 10,1, 4,1 Гц, 1F).
469	382,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64–11,54 (м, 1H), 11,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,33 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,46 (тд, J = 8,8, 6,5 Гц, 1H), 7,24 (ддд, J = 10,7, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,15–7,03 (м, 1H), 6,65 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,06 (ддд, J = 8,8, 6,1, 4,7 Гц, 1H), 2,71–2,61 (м, 1H), 1,93–1,77 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,08 (с, 3F), -113,08 (ддд, J = 15,2, 8,8, 6,4 Гц, 1F), -115,44 (тд, J = 9,8, 7,0 Гц, 1F).
470	502,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,49 (м, 2H), 8,15 (с, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77–7,67 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,12 (дд, J = 8,5, 1,1 Гц, 1H), 5,40 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 3,01 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 2,81 (ддд, J = 8,9, 5,9, 4,4 Гц, 1H), 2,16 (дт, J = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 1,95–1,84 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,08 (т, J = 9,2 Гц, 3F), -75,40 (с, 3F).
471	503,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,51 (м, 2H), 9,14 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 5,46 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 3,19 (к, J = 7,4, 6,2 Гц, 1H), 3,06 (ддд, J = 9,8, 6,0, 4,1 Гц, 1H), 2,16 (дт, J = 9,4, 5,0 Гц, 1H), 2,01 (дт, J = 9,6, 4,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,14 (т, J = 9,2 Гц, 3F), -74,82 (с, 3F).
472	336,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,71–11,57 (м, 1H), 11,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 5,56 (дт, J = 11,4, 4,9 Гц, 1H), 5,49–5,35 (м, 1H), 4,35 (д, J = 17,4 Гц, 2H), 4,13 (т, J = 16,5 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,17 (с, 3F), -205,98 (м, 2F).
473	365,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,41 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,39–11,34 (м, 1H), 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,45 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,35–4,20 (м, 2H), 4,05–3,85 (м, 2H), 3,48 (с, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,14 (с, 3F), -107,10 (д, J = 234,7 Гц, 1F), -121,69 (д, J = 235,0 Гц, 1F).
474	383,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,43 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,42–11,36 (м, 1H), 7,96 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,35–4,22 (м, 2H), 4,15 (с, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,48 (с, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -107,22 (д, J = 237,3 Гц, 1F), -121,87 (д, J = 236,2 Гц, 1F), -155,44 (д, J = 7,3 Гц, 1F).
475	417,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,42 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 7,95 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,57 (т, J = 12,4 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 2,58 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,03 (дк, J = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 1,08–1,02 (м, 2H), 1,00 (т, J = 3,1 Гц, 2H), 0,93 (д, J = 6,6 Гц, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -107,32 (т, J

		= 12,5 Гц, 2F).
476	325,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,37 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,08 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 2,24 (дт, J = 9,6, 5,7 Гц, 2H), 1,74 (кд, J = 6,6, 3,9 Гц, 2H).
477	343,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,36 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,57 (дд, J = 9,5, 3,7 Гц, 1H), 3,39 (дд, J = 9,4, 7,5 Гц, 1H), 3,33–3,22 (м, 4H), 2,15–1,70 (м, 4H).
478	343,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45–11,30 (м, 2H), 8,10 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,50 (т, J = 15,5 Гц, 1H), 3,88 (дд, J = 11,5, 6,4 Гц, 1H), 3,24 (ддт, J = 23,4, 15,5, 7,3 Гц, 1H), 2,48–2,31 (м, 2H), 2,22–2,06 (м, 1H), 1,34 (п, J = 9,7 Гц, 1H).
479	349,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,41 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 11,40–11,30 (м, 1H), 8,06 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,53–4,17 (м, 4H), 2,85 (дк, J = 17,7, 8,9, 8,1 Гц, 1H), 1,15 (д, J = 6,9 Гц, 3H).
480	314,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,45 (с, 2H), 10,83 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,98 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 2,77–2,65 (м, 2H).
481	321,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,43 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,40 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,79 (т, J = 12,3 Гц, 4H).
482	436,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,40 (дд, J = 6,2, 2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,6, 5,6 Гц, 2H), 7,23–7,13 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 4,59 (д, J = 2,8 Гц, 4H), 4,37 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,50–3,40 (м, 2H).
483	327,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,37 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 11,34 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,07 (с, 4H), 1,89–1,72 (м, 4H), 1,52 (п, J = 2,7 Гц, 4H).
484	377,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,01 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,55 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,37–4,21 (м, 1H), 4,19–3,92 (м, 2H), 3,91–3,71 (м, 1H), 2,45–2,17 (м, 3H), 2,03–1,82 (м, 2H), 0,99 (д, J = 6,9 Гц, 3H).
485	331,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,43 (с, 1H), 11,41 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,43 (т, J = 4,2 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,41–3,32 (м, 2H), 1,77 (дд, J = 8,7, 6,4 Гц, 2H), 1,18 (с, 6H).
486	363,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,50–11,27 (м, 2H), 8,12 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,53 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,32–7,22 (м, 4H), 7,22–7,16 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 3,38–3,27 (м, 2H), 2,77–2,65 (м, 2H), 1,97 (тд, J = 8,6, 8,1, 6,2 Гц, 2H).
487	349,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,43 (с, 1H), 11,39 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,46 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,3 Гц, 4H), 7,23 (к, J = 4,3 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 2,98 (к, J = 7,4, 7,0 Гц, 2H).
488	475,9 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,12–3,91 (м, 4H), 1,40 (с, 9H).
489	417,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,13 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,62 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,60–7,49 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 3,62 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 3,08 (т, J = 7,2 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ -61,49, -74,74.

490	383,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,13 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,41 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,37–7,23 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 3,58 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 7,3 Гц, 2H).
491	383,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,09 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,50–7,38 (м, 2H), 7,33–7,23 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 3,57 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 3,14–3,05 (м, 2H).
492	367,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,40–7,30 (м, 1H), 7,23–7,11 (м, 2H), 7,09–7,01 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 3,58 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,99 (т, J = 7,4 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ -74,59, -113,99–114,12 (м)
493	367,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,10 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,39 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,29 (к, J = 6,2 Гц, 1H), 7,21–7,10 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 3,57 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 3,00 (т, J = 7,3 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ -74,56, -116,41–121,72 (м).
494	367,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,11 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,56–7,36 (м, 5H), 7,00 (с, 1H), 5,96–5,75 (м, 1H), 3,97–3,73 (м, 2H).
495	422,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,04 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,64–7,62 (м, 1H), 7,58 (д, J = 20,3 Гц, 2H), 7,42–7,29 (м, 3H), 7,17–7,02 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,65–3,54 (м, 2H), 3,06 (т, J = 7,3 Гц, 2H).
496	367,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,07 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,34 (дд, J = 8,6, 5,6 Гц, 2H), 7,12 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (с, 1H), 3,53 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,95 (т, J = 7,4 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ -74,45, -117,41.
497	383,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,03 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,40–7,28 (м, 4H), 6,84 (с, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,95 (т, J = 7,4 Гц, 2H).
498	385,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,13 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,64–7,57 (м, 2H), 7,56–7,48 (м, 3H), 7,09 (с, 1H), 4,35–4,11 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ -74,81, -99,32.
499	363,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,11 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,37–7,28 (м, 4H), 7,26–7,18 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,57–3,44 (м, 2H), 3,22 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 1,29 (д, J = 6,9 Гц, 3H).
500	363,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,11 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,37–7,28 (м, 4H), 7,26–7,18 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,57–3,44 (м, 2H), 3,22 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 1,29 (д, J = 6,9 Гц, 3H).
501	376,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,54–4,33 (м, 4H), 4,20 (каж. к, J = 11,8 Гц, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ -115,45. ЭР/МС m/z: 376,2 [M+H].
502	484,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,53 (тд, J = 8,0, 6,1 Гц, 1H), 7,45–7,35 (м, 2H), 7,32 (тд, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,64–4,15 (м, 10H).
503	418,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,43 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 4,35 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,32–4,23 (м, 3H), 4,04 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 1,81 (с, 3H).
504	434,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,06 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,53–4,32 (м, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,13–4,00 (м, 4H), 3,59 (с, 3H).
505	510,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,08 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H),

		7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,41–7,30 (м, 5H), 6,62 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,53–4,36 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,14 (с, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6 + D ₂ O) δ - 75,16, -116,95. ЭР/МС m/z: 510,1 [M+H].
506	502,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D ₂ O) δ 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,84–4,62 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,26–4,11 (м, 4H).
507	440,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D ₂ O) δ 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,30 (тт, J = 54,0, 3,5 Гц, 1H), 4,43 (с, 4H), 4,36 (д, J = 11,1 Гц, 2H), 4,26 (д, J = 10,9 Гц, 2H), 3,73 (т, J = 15,1 Гц, 2H).
508	458,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D ₂ O) δ 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,35 (т, J = 13,7 Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,68 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 3,53 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 3,35 (к, J = 10,2 Гц, 2H).
509	346,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,96 (д, J = 66,7 Гц, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,20 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,99 (т, J = 58,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 1,2 Гц, 1H).
510	354,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 11,49 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,80 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,41 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,75 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H).
511	409,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (с, 2H), 11,52 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,30 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,81 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,72 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,17–3,90 (м, 4H), 3,19 (с, 4H).
512	310,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,09 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H).
513	341,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56–11,52 (м, 1H), 11,51 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,33 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 2,46 (с, 2H), 1,21 (с, 6H).
514	343,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,49 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,29 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 1,53 (с, 6H).
515	431,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,35 (м, 2H), 8,01 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,21 (с, 6H).
516	349,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,41 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 11,40–11,30 (м, 1H), 8,06 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,53–4,17 (м, 4H), 2,85 (дк, J = 17,7, 8,9, 8,1 Гц, 1H), 1,15 (д, J = 6,9 Гц, 3H).
517	349,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,41 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 11,40–11,30 (м, 1H), 8,06 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,53–4,17 (м, 4H), 2,85 (дк, J = 17,7, 8,9, 8,1 Гц, 1H), 1,15 (д, J = 6,9 Гц, 3H).
518	367,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44 (с, 1H), 11,41 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,52 (с, 1H), 2,86 (дт, J = 18,0, 8,9 Гц, 1H), 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -109,94 (д, J = 225,7 Гц), -113,75 (д, J = 222,6 Гц), -155,51 (д, J = 7,3 Гц).
519	367,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44 (с, 1H), 11,41 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,52 (с, 1H), 2,86 (дт, J = 18,0, 8,9 Гц, 1H), 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -109,94 (д, J = 225,7 Гц), -113,75 (д, J = 222,6

		Гц), -155,51 (д, J = 7,3 Гц).
520	383,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,00 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,61–4,16 (м, 3H), 3,52 (с, 1H), 2,94–2,79 (м, 1H), 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 3H).
521	383,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,00 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,61–4,16 (м, 3H), 3,52 (с, 1H), 2,94–2,79 (м, 1H), 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 3H).
522	397,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,99 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 1,20 (с, 6H).
523	496,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,68 (дд, J = 2,3, 1,2 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,60 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,26–5,95 (м, 1H), 4,91–4,36 (м, 3H), 4,20 (д, J = 12,7 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -60,58, -75,26, -107,94 (д, J = 237,8 Гц), -119,52 (д, J = 238,5 Гц).
524	415,6 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,19 (тт, J = 54,6, 3,5 Гц, 1H), 4,66–4,51 (м, 1H), 4,53–4,38 (м, 1H), 4,37–4,24 (м, 1H), 4,24–4,14 (м, 1H), 4,01 (каж. с, 1H), 3,99 (тт, J = 15,1, 3,6 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ -75,03 (д, J = 2,0 Гц), -107,59 (д, J = 237,3 Гц), -121,91 (д, J = 237,1 Гц), -126,77 (дт, J = 54,5, 15,0 Гц).
525	423,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,62–4,43 (м, 1H), 4,43–4,26 (м, 2H), 4,25–4,11 (м, 3H), 1,24 (т, J = 7,1 Гц, 3H).
526	422,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,55–5,28 (м, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,42–4,20 (м, 2H), 4,06 (с, 1H), 3,04 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,02 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
527	351,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,52–4,17 (м, 3H), 4,11 (с, 1H), 3,84 (с, 1H).
528	351,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,50–4,33 (м, 2H), 4,33–4,18 (м, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,84 (с, 1H).
529	496,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,58 (дт, J = 2,8, 0,9 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,09–8,03 (м, 2H), 7,73 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,10–6,01 (м, 1H), 4,64–4,41 (м, 3H), 4,26 (д, J = 12,2 Гц, 1H).
530	496,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,69 (дт, J = 1,9, 1,0 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,60 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,18–5,90 (м, 1H), 4,74–4,36 (м, 3H), 4,20 (д, J = 12,8 Гц, 1H).
531	497,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,01 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,02 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,16–5,94 (м, 1H), 4,67–4,43 (м, 3H), 4,37 (д, J = 12,9 Гц, 1H).
532	497,2 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,15–8,86 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,02 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,15–5,93 (м, 1H), 4,73–4,44 (м, 3H), 4,38 (д, J = 13,0 Гц, 1H).
533	436,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,16 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,58–4,24 (м, 3H), 4,13 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,76 (hept, J = 6,6 Гц, 1H), 1,17 (дд, J = 8,1, 6,6 Гц, 6H).
534	ЭР/МС m/z: 436,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,12 (с, 1H), 8,01 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,52–5,39 (м, 1H), 4,55–4,42 (м, 1H), 4,42–4,25 (м, 2H), 4,14 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,76 (гепт, J = 6,6 Гц, 1H), 1,17 (т, J = 7,1 Гц,

		6H).
535	476,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (с, 1H), 8,18–8,13 (м, 1H), 7,82 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,57–4,25 (м, 5H), 4,16 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,94–3,71 (м, 1H).
536	470,1 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,63–5,46 (м, 1H), 4,56–4,30 (м, 7H), 4,18 (дт, J = 12,5, 2,5 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -78,14, -103,39 (г, J = 12,0 Гц), -108,90–111,06 (м), -124,19 (ддк, J = 243,5, 8,2, 3,7 Гц).
537	428,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,24–8,17 (м, 3H), 7,89 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J = 8,3, 7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,08 (ддд, J = 7,2, 5,1, 0,9 Гц, 1H), 6,93 (дт, J = 8,3, 0,9 Гц, 1H), 6,09–5,86 (м, 1H), 4,63–4,35 (м, 3H), 4,19 (дт, J = 12,1, 2,6 Гц, 1H).
538	428,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,38–8,14 (м, 3H), 7,90 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,77–7,68 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,08 (ддд, J = 7,2, 5,1, 0,9 Гц, 1H), 6,93 (дт, J = 8,3, 0,9 Гц, 1H), 6,04–5,91 (м, 1H), 4,58–4,37 (м, 3H), 4,19 (д, J = 11,8 Гц, 1H).
539	313,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ 8,36 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,18–8,10 (м, 1H), 8,08 (к, J = 2,6 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,84 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,43 (дд, J = 3,5, 1,9 Гц, 1H). Мультиплетный отчет ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -74,18, -161,99–162,10 (м).
540	459,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,14 (с, 1H), 8,05 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,12 (тт, J = 54,4, 3,6 Гц, 1H), 5,53 (тд, J = 5,5, 2,8 Гц, 1H), 4,63–4,22 (м, 6H).
541	477,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,14 (с, 1H), 8,05 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,64–5,49 (м, 1H), 4,84–4,71 (м, 2H), 4,61–4,49 (м, 1H), 4,49–4,23 (м, 3H).
542	459,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,12 (тт, J = 54,5, 3,6 Гц, 1H), 5,70–5,48 (м, 1H), 4,64–4,23 (м, 6H).
543	477,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,16 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,57 (тд, J = 5,4, 2,7 Гц, 1H), 4,83–4,71 (м, 2H), 4,61–4,48 (м, 1H), 4,48–4,26 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -74,94–77,33 (м), -78,08, -107,67–111,41 (м), -124,29 (д, J = 245,9 Гц).
544	450,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,14 (с, 1H), 8,06 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,56–4,25 (м, 3H), 4,12 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 1,32 (с, 9H).
545	476,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,21–8,11 (м, 2H), 8,05 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,64–5,37 (м, 1H), 4,57–4,44 (м, 1H), 4,44–4,27 (м, 2H), 4,18 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,91–3,77 (м, 2H).
546	490,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20–8,08 (м, 2H), 8,02 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,63–4,46 (м, 1H), 4,46–4,26 (м, 2H), 4,19 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 1,32 (д, J = 7,2 Гц, 3H).
547	490,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (с, 1H), 8,15 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,59–4,27 (м, 3H), 4,15 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 1,35 (д, J = 7,1 Гц, 3H).
548	466,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4 + CF3COOH) δ 8,33 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,05 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,37 (тд, J = 18,5, 16,7, 6,1 Гц, 3H), 4,10 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,84 (г, J = 6,3 Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 1,14 (д, J = 6,8 Гц, 3H).
549	466,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4 + CF3COOH) δ 8,33 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,05 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,37 (тд, J = 18,5,

		16,7, 6,1 Гц, 3H), 4,10 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,84 (г, J = 6,3 Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 1,14 (д, J = 6,8 Гц, 3H).
550	472,2 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4 + CF ₃ COOH) δ 8,33 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,03 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 5,83 (тдд, J = 56,1, 9,1, 2,8 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,49–4,29 (м, 3H), 4,20–4,09 (м, 1H), 4,06–3,93 (м, 1H), 1,23 (дд, J = 10,3, 7,0 Гц, 3H).
551	460,1 [M+H].	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,59–4,43 (м, 1H), 4,42–4,24 (м, 2H), 4,12 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,05 (с, 6H).
552	418,12 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,50 (м, 2H), 8,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,71–7,61 (м, 1H), 7,55–7,45 (м, 1H), 7,41–7,34 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,25, -132,32–-133,28 (м), -133,74–-134,93 (м), -138,59–-139,01 (м), -140,38–-140,69 (м).
553	405,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60–11,50 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,92–7,86 (м, 2H), 7,72–7,59 (м, 3H), 2,95–2,85 (м, 1H), 2,85–2,74 (м, 1H), 2,19–2,08 (м, 1H), 1,93–1,80 (м, 1H).
554	414,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62–11,52 (м, 2H), 8,38 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,97–7,91 (м, 1H), 7,70–7,62 (м, 3H), 7,51–7,44 (м, 2H), 2,94–2,86 (м, 1H), 2,86–2,78 (м, 1H), 2,16–2,04 (м, 1H), 1,91–1,80 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -61,27, -75,21.
555	380,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,38–8,33 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,46–7,40 (м, 1H), 7,36–7,23 (м, 3H), 2,99–2,86 (м, 1H), 2,62–2,52 (м, 1H), 2,06–1,96 (м, 1H), 1,95–1,85 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,75.
556	412,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,38–7,29 (м, 2H), 7,18–7,09 (м, 2H), 6,81 (т, J = 74,1 Гц, 1H), 2,80–2,66 (м, 2H), 1,98–1,88 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,85, -83,91 (д, J = 74,2 Гц).
557	407,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,40 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,10 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,25–7,15 (м, 2H), 2,92–2,75 (м, 2H), 2,12–1,94 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,95, -107,99 (д, J = 9,6 Гц).
558	407,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,62–7,53 (м, 1H), 7,28–7,19 (м, 1H), 2,99–2,80 (м, 2H), 2,13–1,95 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,96, -135,73–-135,87 (м), -143,81–-144,01 (м).
559	401,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11–7,05 (м, 1H), 7,00–6,92 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,88–2,75 (м, 2H), 2,03–1,96 (м, 2H).
560	385,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,35 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,27–7,20 (м, 1H), 2,86–2,70 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,03–1,89 (м, 2H).
561	412,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,36 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,05 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,35–7,27 (м, 2H), 7,16–7,08 (м, 2H), 6,79 (т, J = 74,1 Гц, 1H), 2,79–2,65 (м, 2H), 1,95–1,85 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,78, -83,90 (д, J = 74,2 Гц).
562	471,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,32 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,61 (дд, J = 8,6, 1,8 Гц, 1H), 2,96–2,83 (м, 2H), 2,10–1,97 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -63,97, -77,76.

563	411,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,37 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,06 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,61 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 2,82–2,71 (м, 2H), 2,29–2,20 (м, 1H), 2,01–1,88 (м, 2H), 1,22–1,09 (м, 2H), 0,94–0,80 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,90.
564	444,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,34 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 4,52 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 2,76–2,61 (м, 2H), 1,87 (т, J = 7,5 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -76,35 (т, J = 8,5 Гц), -77,73.
565	407,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60–11,50 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 9,4, 5,4 Гц, 1H), 7,88 (шир. с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,53 (дд, J = 10,2, 6,0 Гц, 1H), 3,14–3,03 (м, 1H), 2,96–2,87 (м, 1H), 2,28–2,19 (м, 1H), 2,01–1,90 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -113,84–-113,99 (м), -123,11–-123,32 (м).
566	405,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,36 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,04 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,78 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 2,92–2,76 (м, 2H), 2,10–1,93 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,86.
567	403,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,07 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,09 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 2,87–2,80 (м, 1H), 2,79–2,72 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,05–1,91 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,90, -110,59 (д, J = 10,3 Гц).
568	381,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,42 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,14 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,71 (дд, J = 8,3, 2,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 2,82–2,71 (м, 2H), 2,03–1,91 (м, 2H).
569	339,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,26 (с, 1H), 8,24 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 3,90–3,82 (м, 4H), 2,26–2,14 (м, 4H), 2,16–2,00 (м, 4H).
570	417,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,87 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 2,90–2,84 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,81–2,74 (м, 1H), 2,04–1,95 (м, 2H).
571	375,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,25 (с, 1H), 8,23 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,93 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,85–2,61 (м, 4H), 2,30 (т, J = 6,8 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -91,22–-93,35 (м).
572	357,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,21 (с, 1H), 8,16 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,94 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,85 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,58 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,36 (с, 2H), 2,20–2,11 (м, 1H), 1,96–1,83 (м, 1H), 1,23 (с, 3H).
573	425,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,57 (дд, J = 9,2, 5,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 9,8, 5,9 Гц, 1H), 3,01–2,93 (м, 1H), 2,92–2,83 (м, 1H), 2,17–2,08 (м, 1H), 1,93–1,85 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -78,16, -115,24–-115,40 (м), -124,37–-124,55 (м), -157,10 (д, J = 6,7 Гц).
574	426,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,35 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,04 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,15 (тт, J = 55,0, 3,8 Гц, 1H), 4,21 (тд, J = 13,8, 3,8 Гц, 2H), 2,73–2,61 (м, 2H), 1,90–1,82 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,73, -128,19 (дт, J = 54,9, 13,8 Гц).
575	361,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,57–4,46 (м, 1H), 4,38–4,24 (м, 1H), 3,79–3,67 (м, 2H), 3,67–3,54 (м, 1H), 3,17–3,06 (м, 1H), 3,02–2,85 (м, 1H), 2,55–2,37 (м, 1H). ^{19}F ЯМР

		(376 МГц, метанол-d4) δ -95,74—98,79 (м).
576	381,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54–8,50 (м, 1H), 8,42 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,11 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 8,4, 0,6 Гц, 1H), 3,09–2,98 (м, 1H), 2,93–2,86 (м, 1H), 2,16–2,08 (м, 1H), 1,96–1,88 (м, 1H).
577	339,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,19 (с, 1H), 8,17–8,09 (м, 1H), 7,86–7,78 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,11–3,90 (м, 2H), 3,87–3,74 (м, 1H), 3,70–3,60 (м, 1H), 2,34–2,20 (м, 1H), 2,02–1,90 (м, 1H), 1,88–1,73 (м, 1H), 0,92–0,76 (м, 1H), 0,62–0,51 (м, 2H), 0,32–0,22 (м, 2H).
578	389,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,24 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,12–3,77 (м, 3H), 3,57–3,48 (м, 1H), 2,84–2,68 (м, 2H), 2,60–2,51 (м, 1H), 2,50–2,34 (м, 2H), 2,35–2,21 (м, 2H), 1,93–1,80 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -84,25—85,21 (м), -96,91—98,31 (м).
579	342,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,23 (с, 1H), 8,19 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,15 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 3,99–3,91 (м, 2H), 2,84–2,68 (м, 1H), 2,53–2,41 (м, 2H), 2,08–1,91 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -143,44—143,86 (м).
580	435,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56–11,49 (м, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 2,99–2,90 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,82–2,71 (м, 1H), 2,19–2,10 (м, 1H), 1,87–1,79 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -155,60 (д, J = 7,1 Гц).
581	421,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59–11,50 (м, 2H), 9,33 (с, 1H), 8,07 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,05–7,96 (м, 2H), 7,57 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,44 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 3,03–2,93 (м, 1H), 2,82–2,73 (м, 1H), 2,23–2,11 (м, 1H), 1,91–1,81 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -155,52 (д, J = 7,0 Гц).
582	433,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,71 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,02–7,97 (м, 1H), 7,97–7,90 (м, 2H), 3,22–3,14 (м, 2H), 2,24–2,14 (м, 1H), 2,11–2,02 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -64,00, -77,76, -129,81—130,33 (м).
583	417,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,37 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 9,4, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 3,16–2,99 (м, 2H), 2,11–1,97 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -78,15, -129,11 (д, J = 9,2 Гц), -156,91 (д, J = 6,8 Гц).
584	399,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,74 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,53–7,46 (м, 1H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,06–2,97 (м, 1H), 2,94–2,86 (м, 1H), 2,05–1,92 (м, 2H).
585	381,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 7,47–7,41 (м, 1H), 3,05–2,96 (м, 1H), 2,92–2,81 (м, 1H), 2,14–2,06 (м, 1H), 1,96–1,85 (м, 1H).
586	399,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,40 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 9,4, 2,0 Гц, 1H), 3,12–3,01 (м, 2H), 2,19–2,10 (м, 1H), 2,01–1,92 (м, 1H).
587	403,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,15 (с, 1H), 8,09–8,05 (м, 1H), 7,79–7,71 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 3,99–3,87 (м, 2H), 3,87–3,77 (м, 2H), 2,12–1,91 (м, 6H), 1,85–1,70 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -97,66—101,57 (м).
588	417,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 9,4, 2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 3,15–3,01 (м, 2H), 2,11–1,99 (м, 2H).
589	453,10	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,36 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,12–7,98 (м, 4H), 7,54 (дд, J = 8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,13 (т, J = 54,3 Гц, 1H), 2,97–2,88

	[M+H]	(м, 1H), 2,87–2,79 (м, 1H), 2,08–1,97 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,80, -112,83 (д, J = 54,7 Гц).
590	427,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,05–8,01 (м, 2H), 7,52–7,39 (м, 2H), 6,20 (тт, J = 54,7, 3,7 Гц, 1H), 4,34 (тд, J = 13,8, 3,7 Гц, 2H), 2,09–2,02 (м, 1H), 1,95–1,86 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,81, -128,44 (дт, J = 54,8, 13,8 Гц).
591	469,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,38 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,44 (к, J = 8,6 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,34–2,22 (м, 1H), 2,22–2,12 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,77 (т, J = 8,6 Гц), -78,01.
592	380,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 (с, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,11–8,07 (м, 1H), 7,89 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,79–7,76 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 4,65 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 4,06–3,94 (м, 2H), 3,94–3,83 (м, 1H), 3,79–3,65 (м, 1H), 3,16–3,02 (м, 1H), 2,35–2,21 (м, 1H), 2,07–1,93 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,95.
593	337,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,11–3,94 (м, 2H), 3,93–3,80 (м, 1H), 3,71–3,61 (м, 1H), 2,73–2,56 (м, 1H), 2,50–2,43 (м, 2H), 2,38 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 2,35–2,25 (м, 1H), 2,07–1,96 (м, 1H).
594	486,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,37 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,14 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,06 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 8,4, 6,0 Гц, 1H), 5,22 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,09–2,99 (м, 1H), 2,91–2,80 (м, 1H), 2,08–1,96 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -73,69–73,79 (м), -77,83, -143,15–143,26 (м).
595	486,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,36 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 5,24 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 2,99–2,90 (м, 1H), 2,80–2,72 (м, 1H), 2,16–2,05 (м, 1H), 2,02–1,94 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,97 (т, J = 8,7 Гц), -77,81, -128,41 (дд, J = 10,0, 5,8 Гц).
596	486,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,37 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,16–8,14 (м, 1H), 8,05 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,90–6,84 (м, 1H), 5,22 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 2,98–2,88 (м, 1H), 2,87–2,78 (м, 1H), 2,08–1,95 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,90 (т, J = 8,6 Гц), -77,85, -120,87 (д, J = 11,0 Гц).
597	487,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,41 (с, 1H), 8,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,08 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,42–4,32 (м, 1H), 4,32–4,20 (м, 1H), 3,07–2,96 (м, 1H), 2,90–2,82 (м, 1H), 2,32–2,17 (м, 1H), 2,16–2,07 (м, 1H), 1,98–1,90 (м, 1H), 1,77–1,64 (м, 1H), 1,50–1,37 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,97, -131,12–131,83 (м), -145,29–145,94 (м).
598	495,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,41 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13–8,07 (м, 2H), 7,96 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,29–7,18 (м, 1H), 6,67 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 5,34–5,10 (м, 2H), 2,96–2,88 (м, 1H), 2,88–2,81 (м, 1H), 2,10–1,98 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -69,85 (т, J = 8,7 Гц).
599	495,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,36–8,32 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,20 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,03–7,99 (м, 2H), 7,82 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75–7,72 (м, 1H), 7,40 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,08–4,97 (м, 2H), 2,94–2,86 (м, 2H), 2,09–1,96 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -75,96 (т, J = 8,7 Гц), -77,74.
600	479,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,43 (с, 1H), 8,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 4,84–4,75 (м, 2H), 3,07–2,98 (м, 1H), 2,92–2,78 (м, 1H), 2,16–2,05 (м, 1H), 1,96–1,86 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -76,13 (т, J = 8,2 Гц), -77,93.

601	469,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,36 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,14 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,35–5,09 (м, 2H), 3,21–3,13 (м, 1H), 3,09–3,00 (м, 1H), 2,29–2,20 (м, 1H), 2,00–1,91 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,76 (т, J = 8,8 Гц), -77,73.
602	487,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,21 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,12 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,48 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,36–5,08 (м, 2H), 3,27–3,18 (м, 1H), 3,12–3,04 (м, 1H), 2,20–2,12 (м, 1H), 2,07–1,99 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,81 (т, J = 8,8 Гц), -78,13, -157,05 (д, J = 6,6 Гц).
603	536,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,33 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,00 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,81 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,40 (дд, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 5,31 (к, J = 8,4 Гц, 2H), 3,00–2,90 (м, 1H), 2,88–2,78 (м, 1H), 2,08–1,95 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -63,38 (к, J = 5,1 Гц), -72,15–-72,27 (м), -77,80.
604	487,00 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,37 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,45 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,46 (к, J = 8,6 Гц, 2H), 3,29–3,20 (м, 1H), 3,11–3,03 (м, 1H), 2,35–2,26 (м, 1H), 2,19–2,09 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,77 (т, J = 8,6 Гц), -77,92, -157,20 (д, J = 7,0 Гц).
605	468,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,41 (с, 1H), 8,32 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,99 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,74–7,68 (м, 2H), 6,99 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,31 (к, J = 10,1 Гц, 2H), 2,92–2,70 (м, 2H), 2,01–1,88 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -66,51 (т, J = 10,1 Гц), -77,93.
606	518,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,08 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,75–7,68 (м, 2H), 7,51–7,46 (м, 1H), 7,21 (т, J = 52,1 Гц, 1H), 5,31 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 2,97–2,89 (м, 1H), 2,84–2,75 (м, 1H), 2,09–1,92 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,28–-72,39 (м), -77,83, -117,55–-117,86 (м).
607	536,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,34 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,00 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,40–7,29 (м, 1H), 5,34 (к, J = 8,6 Гц, 2H), 3,00–2,91 (м, 1H), 2,90–2,83 (м, 1H), 2,11–1,97 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -63,29, -72,80 (т, J = 8,6 Гц), -77,82.
608	537,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,15 (с, 1H), 8,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,08 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 5,45–5,32 (м, 2H), 3,20–3,13 (м, 1H), 3,07–2,99 (м, 1H), 2,29–2,20 (м, 1H), 2,02–1,93 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -63,29, -72,85 (т, J = 8,6 Гц), -77,90.
609	536,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,42 (с, 1H), 8,36 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,04 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,76–7,68 (м, 1H), 7,17–7,08 (м, 1H), 4,20 (к, J = 10,2 Гц, 2H), 2,86–2,77 (м, 2H), 2,04–1,89 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -61,40, -66,48 (т, J = 10,2 Гц), -77,90.
610	487,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,12 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,43 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,35–5,07 (м, 2H), 3,26–3,20 (м, 1H), 3,11–3,04 (м, 1H), 2,20–2,11 (м, 1H), 2,07–1,98 (м, 1H).
611	487,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,42 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,24–8,20 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,47 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,49 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,30–3,25 (м, 1H), 3,15–3,02 (м, 1H), 2,40–2,27 (м, 1H), 2,19–2,11 (м, 1H).
612	487,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,42 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,74 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,24–8,19 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,47 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,49 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,11–3,03 (м, 1H), 2,41–2,27 (м, 1H), 2,21–2,09 (м, 1H).
613	504,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,24 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,63 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 9,9 Гц, 1H),

		5,32–5,21 (м, 2H), 3,07–2,97 (м, 1H), 2,91–2,81 (м, 1H), 2,08–1,93 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -73,00 (т, J = 8,7 Гц), -78,15, -128,62–128,72 (м), -157,01 (д, J = 6,8 Гц).
614	469,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,63 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 5,31 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 3,07–2,97 (м, 1H), 2,91–2,84 (м, 1H), 2,21–2,13 (м, 1H), 2,13–2,06 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,99 (т, J = 8,7 Гц), -78,12.
615	487,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,90 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,10 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,27 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,24–3,13 (м, 2H), 2,29–2,17 (м, 1H), 2,07–1,97 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -73,70–73,81 (м), -77,98, -155,45–155,76 (м).
616	494,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,46–8,39 (м, 1H), 8,36–8,31 (м, 1H), 8,17–8,09 (м, 1H), 7,80–7,74 (м, 1H), 7,72–7,66 (м, 1H), 7,55–7,45 (м, 1H), 5,76–5,56 (м, 1H), 3,61–3,48 (м, 1H), 3,47–3,35 (м, 1H), 3,33–3,18 (м, 1H), 3,08–2,93 (м, 2H), 2,93–2,80 (м, 1H), 2,11–1,95 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -76,50–76,67 (м), -77,96.
617	482,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,41–8,34 (м, 1H), 8,32–8,28 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,07–8,05 (м, 2H), 7,77–7,72 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,20–7,10 (м, 1H), 5,61–5,48 (м, 1H), 2,98–2,88 (м, 1H), 2,86–2,76 (м, 1H), 2,12–2,02 (м, 1H), 2,02–1,94 (м, 1H), 1,90–1,82 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,17 (д, J = 7,1 Гц), -77,26 (д, J = 7,1 Гц), -77,82.
618	504,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,86 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 5,22 (к, J = 8,8 Гц, 2H), 2,97–2,80 (м, 2H), 2,07–1,97 (м, 1H), 1,95–1,84 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,92 (т, J = 8,7 Гц), -78,17, -121,17 (д, J = 11,1 Гц), -156,97 (д, J = 6,7 Гц).
619	487,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,63 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,49 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 5,31 (к, J = 8,6 Гц, 2H), 3,07–2,98 (м, 1H), 2,97–2,88 (м, 1H), 2,16–2,08 (м, 1H), 2,01–1,93 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,98–73,13 (м), -78,18, -157,07 (д, J = 6,9 Гц).
620	536,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,35 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,81 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 5,31 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,00–2,91 (м, 1H), 2,87–2,77 (м, 1H), 2,09–1,95 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -63,38 (к, J = 5,2 Гц), -72,14–72,27 (м), -77,84.
621	505,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,89 (с, 1H), 8,35 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,57 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 5,26 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,30–3,20 (м, 1H), 3,20–3,12 (м, 1H), 2,20–2,13 (м, 1H), 2,12–2,05 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -73,68–73,80 (м), -78,21, -155,36–155,48 (м), -156,64 (д, J = 6,6 Гц).
622	490,80 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,60 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,06 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,88–7,81 (м, 1H), 7,76–7,70 (м, 1H), 7,69–7,62 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,45–7,40 (м, 1H), 7,34–7,30 (м, 1H), 3,15–3,06 (м, 1H), 3,01–2,94 (м, 1H), 2,21–2,13 (м, 1H), 2,03–1,96 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -58,41, -77,91.
623	459,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,61 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,00 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,75–7,66 (м, 2H), 7,61–7,56 (м, 1H), 7,20–7,11 (м, 2H), 3,14–3,06 (м, 1H), 3,04–2,95 (м, 1H), 2,23–2,12 (м, 1H), 2,08–2,00 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,81, -109,90–110,16 (м), -114,35–114,66 (м).

624	537,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,12 (с, 1H), 8,37 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,04 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 5,34 (к, J = 8,5 Гц, 1H), 3,19–2,97 (м, 2H), 2,26–2,17 (м, 1H), 2,02–1,94 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -63,74–63,89 (м), -72,24–72,39 (м), -77,82.
625	454,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,36 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,04 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,93 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 2,87–2,73 (м, 2H), 1,99 (т, J = 7,5 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -64,76, -77,89.
626	518,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,04 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 52,1 Гц, 1H), 5,29 (к, J = 8,6 Гц, 2H), 2,99–2,89 (м, 1H), 2,85–2,75 (м, 1H), 2,10–1,95 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,12–72,31 (м), -77,84, -117,52 (дк, J = 52,0, 5,5 Гц).
627	495,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,04 (дд, J = 5,0, 1,6 Гц, 1H), 9,02–8,98 (м, 1H), 8,28 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,92 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 5,0 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,94 (к, J = 8,3 Гц, 2H), 3,10–2,94 (м, 2H), 2,18–2,06 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -75,99 (т, J = 8,3 Гц), -77,84.
628	487,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,64 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,32–8,27 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,49 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 5,31 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 3,08–2,98 (м, 1H), 2,98–2,87 (м, 1H), 2,17–2,09 (м, 1H), 2,04–1,91 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -73,03 (т, J = 8,7 Гц), -78,18, -157,05 (д, J = 6,5 Гц).
629	487,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,50 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,12 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 8,4, 5,9 Гц, 1H), 5,21 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,26–3,18 (м, 1H), 2,92–2,83 (м, 1H), 2,25–2,16 (м, 1H), 1,98–1,89 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -73,70–73,83 (м), -78,18, -143,42–143,63 (м).
630	505,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,88 (с, 1H), 8,34 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,49 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 5,26 (к, J = 8,5 Гц, 3H), 3,34–3,21 (м, 1H), 3,22–3,11 (м, 1H), 2,19–2,13 (м, 1H), 2,13–2,06 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -73,76 (тд, J = 8,4, 5,1 Гц), -78,15, -155,66–155,77 (м), -156,98 (д, J = 6,4 Гц).
631	504,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,36 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,21 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,06–8,01 (м, 2H), 6,80 (дд, J = 10,2, 4,3 Гц, 1H), 5,24 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,08–2,96 (м, 1H), 2,90–2,81 (м, 1H), 2,08–1,95 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -73,69 (тд, J = 8,4, 5,5 Гц), -77,84, -125,10 (дд, J = 23,9, 10,2 Гц), -147,40–147,65 (м).
632	536,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,36 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,05–8,01 (м, 2H), 7,72 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 4,49–4,30 (м, 2H), 2,97–2,91 (м, 1H), 2,91–2,82 (м, 1H), 2,11–2,02 (м, 1H), 2,02–1,94 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -64,78, -65,01 (т, J = 10,1 Гц), -77,91.
633	380,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53–11,45 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 7,99 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,39–7,25 (м, 4H), 2,87–2,78 (м, 1H), 2,75–2,65 (м, 1H), 2,14–2,04 (м, 1H), 1,77–1,67 (м, 1H).
634	380,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,50 (м, 2H), 8,37–8,30 (м, 1H), 8,03 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,40–7,34 (м, 2H), 7,32–7,25 (м, 2H), 2,85–2,76 (м, 1H), 2,76–2,68 (м, 1H), 2,10–2,00 (м, 1H), 1,82–1,70 (м, 1H).
635	433,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,68 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,11–8,08 (м, 1H), 7,93–7,83 (м, 1H), 7,69–7,66 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 3,27–3,08 (м, 2H), 2,17–2,05 (м, 2H).

636	469,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,05 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,11 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 5,25 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 3,20–3,10 (м, 1H), 3,04–2,95 (м, 1H), 2,15–2,07 (м, 1H), 2,05–1,97 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,97 (т, J = 8,8 Гц).
637	537,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,10 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 5,37 (к, J = 8,6 Гц, 2H), 3,25–3,16 (м, 1H), 3,06–2,98 (м, 1H), 2,18–2,09 (м, 1H), 2,05–1,97 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -63,30, -72,88 (т, J = 8,7 Гц).
638	505,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,88 (с, 1H), 8,34 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,49 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 5,26 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,30–3,21 (м, 1H), 3,22–3,10 (м, 1H), 2,20–2,13 (м, 1H), 2,13–2,06 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -73,76 (тд, J = 8,5, 5,2 Гц), -78,15, -155,66–-155,78 (м), -156,98 (д, J = 6,4 Гц).
639	494,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,33 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,99 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,41–7,33 (м, 1H), 5,56–5,43 (м, 1H), 3,00–2,88 (м, 2H), 2,82–2,73 (м, 1H), 2,06–1,89 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -76,79 (д, J = 6,8 Гц), -77,86.
640	494,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,34 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,01 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,39–7,34 (м, 1H), 5,58–5,45 (м, 1H), 3,02–2,88 (м, 2H), 2,87–2,76 (м, 1H), 2,03–1,88 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -76,81 (д, J = 6,9 Гц), -77,87.
641	311,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,26–8,21 (м, 2H), 7,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,16–3,10 (м, 1H), 2,29–2,17 (м, 2H), 1,64–1,53 (м, 2H).
642	325,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,37 (с, 1H), 11,35 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,92 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,58 (шир. с, 1H), 3,61 (шир. с, 1H), 3,19 (шир. с, 1H), 2,70 (с, 1H), 1,83–1,61 (м, 4H), 1,61–1,53 (м, 1H), 1,45–1,33 (м, 1H).
643	325,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,47 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 11,42 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,97 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 3,73 (шир. с, 1H), 3,27 (шир. с, 1H), 2,72 (с, 1H), 1,83–1,64 (м, 4H), 1,63–1,55 (м, 1H), 1,49–1,35 (м, 1H).
644	361,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 3,98–3,84 (м, 1H), 3,53–3,47 (м, 1H), 2,95 (с, 1H), 2,40–2,21 (м, 1H), 2,14–1,89 (м, 3H).; ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -78,15, -92,03–-93,17 (м), -114,17–-115,45 (м).
645	379,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,25–8,22 (м, 2H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 4,38–4,31 (м, 1H), 4,21–4,12 (м, 2H), 4,06–3,98 (м, 1H), 2,41–2,32 (м, 1H), 1,60–1,51 (м, 1H), 1,07–0,98 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -70,11.
646	325,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,25–8,14 (м, 2H), 7,92 (шир. с, 1H), 7,63 (шир. с, 1H), 4,77–4,68 (м, 2H), 2,00–1,90 (м, 4H), 1,70–1,62 (м, 4H).
647	339,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,23 (с, 1H), 8,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 4,38 (с, 1H), 3,89–3,76 (м, 2H), 2,18–2,07 (м, 3H), 1,99–1,77 (м, 6H).
648	339,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,24 (с, 1H), 8,22 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,76 (шир. с, 2H), 2,22 (дд, J = 8,8, 4,6 Гц, 2H), 2,09–1,88 (м, 5H), 1,68–1,57 (м, 3H).
649	338,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,19 (с, 1H), 8,12 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,47 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 4,13–4,02 (м, 2H), 3,91 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 2,66–2,56 (м, 1H), 2,35–2,21 (м, 1H), 1,65 (с, 3H).

650	325,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,27 (с, 1H), 8,25 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,12 (с, 4H), 2,77–2,69 (м, 2H), 2,42–2,32 (м, 2H), 1,61–1,52 (м, 2H).
651	339,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,21 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,79–4,75 (м, 1H), 3,79–3,65 (м, 1H), 3,53–3,38 (м, 1H), 2,58–2,44 (м, 1H), 2,01–1,58 (м, 8H).
652	377,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,04–3,94 (м, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,22–2,11 (м, 2H).
653	341,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,17 (с, 1H), 8,11–8,08 (м, 1H), 7,80–7,76 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,81–4,67 (м, 4H), 4,17 (с, 2H), 3,88 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,43 (т, J = 7,0 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,82.
654	398,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,15–4,05 (м, 1H), 4,07–3,93 (м, 2H), 3,91–3,79 (м, 1H), 3,64–3,54 (м, 1H), 2,86–2,73 (м, 1H), 2,41 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 2,37–2,26 (м, 1H), 1,94–1,77 (м, 1H), 1,18 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 6,6 Гц, 3H).
655	450,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 (с, 1H), 8,17 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 4,45 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,26–4,14 (м, 3H), 4,07 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,03–3,94 (м, 1H), 3,24–3,13 (м, 2H), 2,89–2,82 (м, 1H), 2,63–2,53 (м, 1H), 2,51–2,43 (м, 1H), 2,43–2,33 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -64,61 (т, J = 10,7 Гц), -77,91.
656	382,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,21 (с, 1H), 8,14 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,48 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 4,26–4,04 (м, 4H), 4,02–3,90 (м, 1H), 2,95–2,80 (м, 1H), 2,59–2,50 (м, 1H), 2,49–2,40 (м, 1H), 2,40–2,29 (м, 1H), 1,87 (с, 3H).
657	410,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,43 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 4,25–4,11 (м, 3H), 4,07 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 4,01–3,89 (м, 1H), 2,88–2,77 (м, 1H), 2,61–2,38 (м, 3H), 2,39–2,30 (м, 1H), 1,07 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,04 (д, J = 6,8 Гц, 3H).
658	500,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,46–4,28 (м, 3H), 3,78–3,67 (м, 1H), 3,26–3,13 (м, 1H), 2,79–2,64 (м, 1H), 2,57–2,40 (м, 1H), 1,32–1,26 (м, 2H), 1,16–1,06 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -75,71, -77,96, -110,80–114,52 (м).
659	434,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,82–7,78 (м, 1H), 7,12–7,03 (м, 1H), 4,44–4,28 (м, 3H), 4,04–3,93 (м, 1H), 3,82–3,72 (м, 1H), 2,74–2,64 (м, 1H), 2,51–2,37 (м, 1H), 1,17 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,16 (д, J = 6,6 Гц, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -78,09, -111,05–114,49 (м).
660	476,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,14 (с, 1H), 8,07 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,45–4,29 (м, 3H), 3,78–3,69 (м, 1H), 3,23–3,13 (м, 1H), 2,77–2,65 (м, 1H), 2,51–2,41 (м, 1H), 2,38–2,33 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -78,00, -111,09–114,51 (м), -169,13–169,21 (м).
661	458,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,15 (с, 1H), 8,07 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,46–4,30 (м, 3H), 3,80–3,70 (м, 1H), 3,24–3,10 (м, 1H), 2,71–2,62 (м, 1H), 2,44 (с, 1H), 2,48–2,36 (м, 1H), 2,11 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,96, -110,95–114,72 (м).
662	434,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (с, 1H), 8,10 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,18–3,99 (м, 4H), 3,96–3,85 (м, 1H), 2,42–2,19 (м, 2H), 1,23 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,20 (д, J = 6,6 Гц, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,82, -111,64–116,10 (м).
663	422,20	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 (с, 1H), 8,19 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,93 (с,

	[M+H]	¹ H, 7,90 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,18–4,02 (м, 1H), 4,03–3,89 (м, 1H), 3,90–3,77 (м, 1H), 3,78–3,64 (м, 1H), 3,03–2,88 (м, 2H), 2,87–2,72 (м, 1H), 2,38–2,24 (м, 1H), 2,02–1,88 (м, 1H), 1,59 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,59 (д, J = 6,8 Гц, 3H).
664	520,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,11 (с, 1H), 7,23 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,51–5,37 (м, 1H), 4,61–4,44 (м, 1H), 4,40–4,09 (м, 3H), 1,32–1,20 (м, 2H), 1,19–1,06 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -76,35, -78,10, -108,98–-110,78 (м), -124,10–-125,53 (м), -157,66 (д, J = 7,3 Гц).
665	546,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,11 (с, 1H), 7,24 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,46–5,35 (м, 1H), 4,62–4,43 (м, 1H), 4,41–4,02 (м, 3H), 2,24 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -73,59, -78,24, -109,20–-110,65 (м), -123,90–-125,78 (м), -157,61 (д, J = 7,1 Гц).
666	515,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,27 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,76–7,72 (м, 1H), 7,24 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,24–6,15 (м, 1H), 4,72–4,33 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -66,64, -77,87, -109,13–-110,34 (м), -109,15–-124,05 (м), -157,68 (д, J = 6,4 Гц).
667	301,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,46 (д, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,52 (т, 1H), 6,98 (с, 1H), 3,15 (т, 2H), 2,02 (дт, 1H), 0,97 (д, 6H).
668	315,18 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53–11,44 (м, 2H), 8,25 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,16 (с, 1H), 3,19 (д, 2H), 1,00 (с, 9H).
669	303,13 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44 (д, 2H), 8,16 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,61 (т, 2H), 3,54–3,46 (м, 2H), 3,31 (с, 3H).
670	309,09 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,46–11,26 (м, 2H), 8,11 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,61 (т, 1H), 6,24 (тт, 1H), 3,86 (с, 1H), 3,76–3,56 (м, 2H).
671	428,96 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,37 (с, 2H), 8,08 (д, 1H), 7,97–7,89 (м, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,25 (д, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,71 (т, 2H), 3,72 (с, 3H).
672	327,13 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,41 (дд, 2H), 8,15–8,08 (м, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,85 (т, 1H), 7,64 (д, 1H), 4,36–4,31 (м, 2H).
673	350,21 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, 2H), 8,28 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,47–7,37 (м, 3H), 7,33 (дд, 2H), 7,30–7,20 (м, 1H), 4,56 (т, 2H), 3,19 (т, 2H).
674	364,12 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60–11,52 (м, 2H), 8,31 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,48–7,40 (м, 3H), 7,34 (дд, 2H), 7,30–7,21 (м, 1H), 4,49 (дд, 1H), 4,40 (дд, 1H), 3,39 (п, 1H), 1,41 (д, 3H).
675	328,15 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, 2H), 8,29 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,41 (с, 1H), 5,26 (к, 2H).
676	370,16 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (д, 2H), 8,31 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 1,32 (с, 6H).
677	324,13 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,54 (м, 2H), 8,35 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,74 (т, 2H), 1,83 (т, 3H).
678	302,14 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,65–11,50 (м, 2H), 8,34 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,13 (д, 2H), 2,18 (дк, 1H), 1,06 (д, 6H).
679	315,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64 (дд, 1H), 11,58 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,02 (с, 2H), 1,09 (с, 9H).
680	316,07 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,60 (дд, 1H), 11,56 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 4,74 (п, 1H), 2,08–1,98 (м, 1H), 1,35 (д, 3H), 1,01 (дд, 6H).

681	342,15 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (с, 2H), 8,25 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,59 (т, 2H), 2,97 (кв, 2H).
682	386,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, 2H), 8,30 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,71 (дд, 2H), 7,63–7,51 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 5,09 (т, 2H).
683	337,17 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,42–11,33 (м, 2H), 8,07 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,39–4,08 (м, 1H), 3,97–3,67 (м, 3H), 3,13 (с, 1H), 2,21 (дт, 1H), 2,02 (дт, 1H), 1,74 (с, 3H).
684	323,18 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,38 (дд, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,30–4,07 (м, 1H), 3,95–3,60 (м, 3H), 3,28–3,19 (м, 1H), 3,10 (д, 1H), 2,35–2,22 (м, 1H), 2,10–1,97 (м, 1H).
685	312,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58 (д, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,84 (с, 2H), 1,55 (с, 6H).
686	310,19 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57 (д, 2H), 8,32 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 1,38 (с, 9H).
687	340,12 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,63–11,50 (м, 2H), 8,34 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,90–7,80 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,76 (т, 2H), 3,85 (т, 2H).
688	338,14 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,69–11,53 (м, 2H), 8,41 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,76 (т, 2H), 2,14 (тк, 2H), 1,04 (т, 3H).
689	350,12 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59 (дд, 2H), 8,38 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,85 (т, 2H), 1,63 (с, 1H), 0,77–0,61 (м, 4H).
690	378,12 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62–11,52 (м, 2H), 8,35 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 5,37 (т, 2H).
691	364,11 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,70–11,63 (м, 1H), 11,59 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,43 (д, 3H), 7,34 (т, 2H), 7,28–7,22 (м, 1H), 4,52 (дд, 1H), 4,42 (дд, 1H), 3,39 (к, 1H), 1,43 (д, 3H).
692	387,12 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,65–11,60 (м, 1H), 11,58 (д, 1H), 8,73 (дд, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,11–8,05 (м, 2H), 7,92–7,86 (м, 2H), 7,66–7,60 (м, 2H), 5,25 (т, 2H).
693	390,12 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57 (с, 1H), 11,55 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,01 (д, 1H), 5,32 (т, 2H), 3,88 (с, 3H).
694	425,12 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59 (д, 2H), 8,34 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 4,84 (т, 2H), 4,51 (т, 2H), 3,71–3,63 (м, 1H), 1,15 (д, 6H).
695	417,06 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,68–11,63 (м, 1H), 11,61 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,16 (ддд, 1H), 8,09 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,77 (ддд, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,45–7,38 (м, 1H), 7,06 (ддд, 1H), 6,99–6,90 (м, 1H), 4,98 (т, 2H), 4,87 (т, 2H).
696	466,16 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62–11,54 (м, 2H), 8,35 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 4,98–4,86 (м, 4H), 4,80 (т, 2H).
697	504,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62–11,52 (м, 2H), 8,04 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,63–7,50 (м, 2H), 7,20 (дд, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 5,31 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 4,03 (к, J = 7,1 Гц, 0H), 3,04 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,83 (ддд, J = 8,9, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 2,24–2,10 (м, 1H), 1,99 (с, 0H), 1,95–1,85 (м, 1H), ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,28 (т, J = 8,9 Гц), -133,91, -155,45 (д, J = 7,1 Гц).
698	512,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,57 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,52 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 4,68 (к, J = 9,3 Гц, 2H), 2,89 (ддд, J = 9,4, 6,3, 4,4 Гц,

		¹ H, 2,84–2,74 (м, 1H), 2,13 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 1,88 (дт, J = 8,8, 5,6 Гц, 1H), 1,32 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6) δ -69,45 (т, J = 9,3 Гц), -75,33
699	512,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,74 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 11,63 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,24–8,21 (м, 2H), 8,11 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,60 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 4,71 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 3,05 (дд, J = 9,1, 4,9 Гц, 1H), 2,91–2,76 (м, 1H), 2,06–1,84 (м, 2H), 1,33 (д, J = 1,1 Гц, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -69,39 (т, J = 9,3 Гц), -71,64.
700	512,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,35 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,19–8,09 (м, 2H), 7,98–7,89 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 4,59 (к, J = 8,9 Гц, 2H), 3,43–3,33 (м, 1H), 3,19–3,09 (м, 1H), 2,21 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,10–1,97 (м, 1H), 1,49 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -71,20 (т, J = 9,0 Гц), -76,99.
701	536,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,67 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 11,60 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 15,3, 7,2 Гц, 3H), 7,76 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,44–5,18 (м, 2H), 3,16–3,06 (м, 2H), 2,12–2,01 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -56,63, -70,50 (т, J = 9,2 Гц).
702	529,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 8,03 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,31 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,00 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 4,63 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 2,92–2,82 (м, 1H), 2,76–2,67 (м, 1H), 2,12 (дт, J = 9,8, 5,3 Гц, 1H), 1,86–1,74 (м, 1H), 1,30 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -69,31 (т, J = 9,3 Гц), -74,96, -155,58 (д, J = 7,2 Гц).
703	511,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62 (дд, J = 24,9, 4,1 Гц, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,08 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,34 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,05–6,98 (м, 1H), 4,65 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 2,91–2,77 (м, 2H), 2,04–1,79 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -69,26 (т, J = 9,4 Гц).
704	468,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,69 (дд, J = 45,4, 3,7 Гц, 2H), 8,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,12 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,00–7,83 (м, 2H), 7,54 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,22 (ддк, J = 53,4, 15,3, 9,2 Гц, 2H), 3,18 (дт, J = 9,5, 5,5 Гц, 1H), 3,00 (ддд, J = 9,4, 6,1, 4,0 Гц, 1H), 2,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 2,02–1,90 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,59 (т, J = 9,4 Гц).
705	468,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 15,52 (с, 1H), 11,82–11,75 (м, 1H), 11,61 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,12 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 7,95 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,13 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 5,54 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 3,31 (д, J = 19,1 Гц, 2H), 2,33 (дт, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 2,22 (дт, J = 8,8, 5,7 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,64 (т, J = 9,0 Гц).
706	486,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,73–11,66 (м, 1H), 11,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,10 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,05–7,98 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 5,41 (к, J = 8,9 Гц, 2H), 3,15 (с, 1H), 2,35–2,27 (м, 1H), 2,17 (дт, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,67 (т, J = 9,0 Гц), -168,57.
707	495,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,11–8,01 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,73–7,59 (м, 3H), 7,43 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,94 (кд, J = 9,3, 2,6 Гц, 2H), 2,99 (ддд, J = 9,4, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,85 (дт, J = 9,8, 5,1 Гц, 1H), 2,10 (дт, J = 8,9, 5,3 Гц, 1H), 1,88 (дт, J = 8,6, 5,4 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -69,93 (т, J = 9,2 Гц), -74,99.
708	495,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,10–8,03 (м, 1H), 8,08–7,94 (м, 3H), 7,89 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,74–7,64 (м, 2H), 7,53 (с, 0H), 6,18 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,35 (к, J = 8,8 Гц, 2H), 2,99–2,90 (м, 1H), 2,85 (с, 1H), 2,90–2,80 (м, 0H), 2,63 (с, 0H), 2,05 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 1,94–1,85 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -69,77 (т, J = 9,0 Гц), -75,07–75,22 (м).

709	495,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,70 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,24 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,28 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 7,5, 4,3 Гц, 2H), 8,00 (дд, J = 9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,67 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 5,41 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,19 (ддд, J = 9,1, 6,2, 4,5 Гц, 1H), 3,11 (с, 1H), 2,14 (дт, J = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 2,00 (дт, J = 8,5, 5,6 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -72,63 (т, J = 8,6 Гц).
710	495,1 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,68 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 11,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,51–8,38 (м, 3H), 8,16–8,05 (м, 3H), 7,86–7,75 (м, 2H), 5,18 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 3,26–3,09 (м, 2H), 2,19 (дт, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 2,06 (дт, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -72,93 (т, J = 8,8 Гц).
711	549,0 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,43–11,36 (м, 2H), 8,14–8,13 (м, 1H), 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,61–7,59 (м, 1H), 7,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,54–5,29 (м, 3H), 4,73–4,09 (м, 4H).
712	520,0 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,44–11,35 (м, 2H), 8,19 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,84–5,76 (м, 1H), 4,70–3,76 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -61,47, -75,30, -106,17–-107,76 (м), -119,74–-121,39 (м).
713	436,0 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85–11,53 (м, 2H), 8,43 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,47 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,52–5,39 (м, 1H), 4,70–4,35 (м, 3H), 4,22–3,49 (м, 2H), 1,09–1,03 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -75,24, -108,68 (д, J = 238,0 Гц), -119,93 (д, J = 237,6 Гц).
714	482,2 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,53 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,54 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 6,89 (с, 1H), 5,37 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 2,95 (ддд, J = 9,3, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,78 (дт, J = 9,5, 5,4 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,14–2,04 (м, 1H), 1,89 (дт, J = 11,0, 5,3 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,06 (т, J = 9,2 Гц), -74,98.
715	509,2 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,45 (с, 1H), 8,14 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,09 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,61 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 3,16–3,09 (м, 1H), 2,78–2,69 (м, 1H), 1,95–1,80 (м, 2H), 1,75–1,65 (м, 4H).
716	486,1 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,66 (с, 1H), 11,55 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,79–7,67 (м, 3H), 7,18 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,41 (к, J = 8,9 Гц, 2H), 3,10 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 2,78 (к, J = 7,1, 6,6 Гц, 1H), 1,95 (т, J = 7,5 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,06 (т, J = 9,1 Гц), -184,76 (д, J = 3,5 Гц).
717	432,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,68 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 11,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,66 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,28 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,13–8,06 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 5,39 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 3,10–2,98 (м, 2H), 2,18–2,16 (м, 1H), 2,02–2,00 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,31 - -70,38 (м), -136,55.
718	512,20 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 8,63 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 4,73 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 3,26 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,03 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,2 Гц, 1H), 2,34 (с, 1H), 2,04 (дт, J = 9,9, 4,9 Гц, 1H), 1,41 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -69,48 (т, J = 9,2 Гц), -74,92.
719	521,10 [M+H]	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,56 (с, 1H), 11,54 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,67 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 5,36 (к, J = 8,5 Гц, 2H), 3,16 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,90 (ддд, J = 9,1, 6,1, 4,4 Гц, 1H), 2,27 (дт, J = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 1,99–1,89 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,38 (т, J = 9,0 Гц), -75,36, -136,60.

720	505,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,58–11,52 (м, 2H), 8,67 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,08–8,01 (м, 1H), 7,60–7,53 (м, 2H), 5,36 (к, J = 8,9 Гц, 2H), 3,17 (ддд, J = 9,0, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,86 (ддд, J = 8,9, 6,0, 4,3 Гц, 1H), 2,27 (дт, J = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 1,98–1,88 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,38 (т, J = 9,0 Гц), -75,13, -136,61, -155,54 (д, J = 7,0 Гц).
721	520,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,77–7,65 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 5,31 (к, J = 9,0 Гц, 2H), 3,04 (ддд, J = 9,0, 6,3, 4,4 Гц, 1H), 2,84 (ддд, J = 8,9, 5,9, 4,4 Гц, 1H), 2,19 (ддд, J = 8,9, 6,1, 4,8 Гц, 1H), 1,91 (ддд, J = 8,8, 6,3, 4,8 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -70,30 (т, J = 9,0 Гц), -75,61, -133,92.
722	545,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,54 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,31 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,01 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 4,63 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 2,94–2,67 (м, 2H), 2,16–2,07 (м, 1H), 1,89–1,79 (м, 1H), 1,30 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -69,30 (т, J = 9,4 Гц), -75,35.
723	530,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 8,21 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,60–7,48 (м, 3H), 4,67 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 2,95 (ддд, J = 9,5, 6,2, 4,4 Гц, 1H), 2,76 (дт, J = 10,0, 5,4 Гц, 1H), 2,23–2,13 (м, 1H), 1,89–1,74 (м, 1H), 1,31 (с, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -69,48 (т, J = 9,3 Гц), -75,38, -155,54 (д, J = 7,1 Гц).
724	496,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,11 (с, 1H), 7,90 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,66 (т, J = 55,3 Гц, 1H), 6,04–5,89 (м, 1H), 4,69–4,16 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,74, -109,55–119,07 (м), -118,63 (дд, J = 55,3, 13,9 Гц), -123,69–124,60 (м), -157,71 (д, J = 7,0 Гц).
725	496,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,42 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 7,24 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,71 (т, J = 55,0 Гц, 1H), 5,60–5,49 (м, 1H), 4,68–4,27 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -78,09, -108,06–119,07 (м), -118,79 (дд, J = 55,0, 2,9 Гц), -123,23–124,01 (м), -157,63 (д, J = 7,1 Гц).
726	514,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,60 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,54 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 5,8, 2,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,64–5,52 (м, 1H), 4,68–4,28 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -70,19, -107,91–108,98 (м), -123,16–124,07 (м), -157,65 (д, J = 7,0 Гц).
727	515,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,99 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,46 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,16–6,05 (м, 1H), 4,71–4,26 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,23, -78,22, -108,88–109,95 (м), -122,74–124,16 (м), -157,61 (д, J = 7,0 Гц).
728	515,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,75 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,25 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,12–6,03 (м, 1H), 4,70–4,54 (м, 1H), 4,54–4,30 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,90, -78,25, -108,98–110,32 (м), -122,69–124,37 (м), -157,62 (д, J = 7,0 Гц).
729	486,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,45 (с, 1H), 8,16–8,12 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,94 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,22 (к, J = 8,8 Гц, 2H), 3,22–3,15 (м, 1H), 2,89–2,77 (м, 1H), 2,02–1,87 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,92 (т, J = 8,7 Гц), -78,00, -121,19 (д, J = 11,0 Гц).
730	469,00 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,36 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,16 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,67 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,43 (к, J = 8,6 Гц, 2H), 3,10–3,02 (м, 1H), 2,25–2,11 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -72,78 (т, J = 8,6 Гц), -77,85.
731	469,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,72–8,67 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,19–8,17 (м, 1H), 8,15 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,65 (д, J = 2,4 Гц, 1H),

		5,30 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 3,25–3,16 (м, 1H), 2,96–2,85 (м, 1H), 2,11–2,02 (м, 1H), 2,00–1,94 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -73,03 (т, J = 8,7 Гц), -77,99.
732	495,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,96 (дд, J = 4,9, 1,4 Гц, 1H), 8,80–8,74 (м, 1H), 8,27 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,92–7,84 (м, 3H), 7,74 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 5,00 (к, J = 8,4 Гц, 2H), 3,02–2,93 (м, 2H), 2,08 (т, J = 7,5 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -75,48 (т, J = 8,5 Гц), -77,85.
733	505,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,35 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,03–6,91 (м, 2H), 4,30–4,14 (м, 2H), 2,84–2,69 (м, 2H), 1,98–1,86 (м, 2H), 1,72–1,60 (м, 7H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,82, -94,82–95,15 (м).
734	499,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,35 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,01–6,91 (м, 2H), 4,21 (д, J = 21,0 Гц, 2H), 2,84–2,67 (м, 2H), 1,98–1,86 (м, 2H), 1,70–1,59 (м, 4H), 1,13–0,99 (м, 2H), 0,96–0,85 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,81, -184,03–184,30 (м).
735	517,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,19 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,42 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00–6,87 (м, 2H), 4,33–4,13 (м, 2H), 2,85–2,74 (м, 2H), 1,97–1,88 (м, 1H), 1,83–1,73 (м, 1H), 1,70–1,56 (м, 4H), 1,11–0,99 (м, 2H), 0,95–0,85 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,82, -157,36 (д, J = 6,8 Гц), -184,17–184,52 (м).
736	541,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,34 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,01 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,04–6,94 (м, 2H), 6,24 (тт, J = 52,6, 4,4 Гц, 1H), 4,57–4,37 (м, 2H), 2,84–2,69 (м, 2H), 1,97–1,87 (м, 2H), 1,75–1,61 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,80, -121,57–121,82 (м), -139,57 (д, J = 52,5 Гц).
737	559,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,33 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,00 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,09–7,06 (м, 1H), 7,05–6,95 (м, 2H), 4,69–4,57 (м, 2H), 2,88–2,67 (м, 2H), 1,96–1,89 (м, 2H), 1,73–1,64 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,80, -86,44, -120,52–120,71 (м).
738	531,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,36–8,31 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,09–7,05 (м, 1H), 7,01–6,93 (м, 2H), 4,39–4,25 (м, 2H), 2,82–2,71 (м, 2H), 1,94–1,87 (м, 2H), 1,73–1,55 (м, 5H), 0,90–0,86 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,80, -106,91–107,21 (м).
739	523,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,21 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,52 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,01–6,85 (м, 2H), 4,32–4,14 (м, 2H), 2,83–2,72 (м, 2H), 1,97–1,89 (м, 1H), 1,86–1,78 (м, 1H), 1,72–1,59 (м, 7H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -78,16, -94,84–95,17 (м), -156,91 (д, J = 6,7 Гц).
740	543,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ 9,23 (с, 2H), 8,11 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,09–6,82 (м, 3H), 4,51 (к, J = 9,3 Гц, 2H), 2,78 (с, 2H), 2,05–2,01 (м, 1H), 1,83 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 1,65 (дт, J = 5,1, 3,5 Гц, 4H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ -71,19 (т, J = 9,2 Гц), -77,32.
741	577,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,57 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,03–6,91 (м, 2H), 4,69 (тт, J = 9,3, 3,4 Гц, 2H), 2,75 (ддт, J = 36,8, 10,0, 4,8 Гц, 2H), 2,13–1,97 (м, 1H), 1,83 (дт, J = 8,4, 5,3 Гц, 1H), 1,68–1,47 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -69,25 (т, J = 9,4 Гц), -74,01.
742	554,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,54–11,12 (м, 2H), 8,07 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 2,5, 1,4 Гц, 1H), 7,45–7,38 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,83–5,56 (м, 1H), 4,49 (д, J = 64,0 Гц, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d ₆) δ -57,67, -75,32, -106,91 (д, J = 241,3 Гц), -120,56 (д, J = 239,7 Гц), -155,33 (д, J = 7,1 Гц).

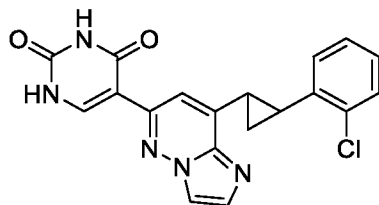
743	536,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,52–11,31 (м, 2H), 8,09 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 2,5, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,73 (дт, J = 8,0, 4,1 Гц, 1H), 4,50–4,18 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -57,67, -75,37, -106,84 (д, J = 239,4 Гц), -120,31 (д, J = 238,7 Гц).
744	514,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,55–11,22 (м, 2H), 8,45 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,39–7,08 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,91 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 43,7 Гц, 3H), 4,19 (с, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -74,95, -107,75–108,38 (м), -117,95 (ддд, J = 53,4, 11,7, 6,2 Гц), -119,93 (д, J = 238,6 Гц), -143,15 (к, J = 5,7, 5,2 Гц), -155,37 (д, J = 7,4 Гц).
745	495,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,23 (с, 2H), 8,06 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,26–7,21 (м, 2H), 7,15–6,79 (м, 2H), 5,23 (тт, J = 7,7, 3,1 Гц, 1H), 4,55–4,32 (м, 3H), 4,32–4,12 (м, 1H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d3) δ -77,23, -106,24–109,63 (м), -115,75 (дт, J = 54,4, 4,0 Гц), -122,73 (д, J = 241,3 Гц), -129,16 (дт, J = 11,3, 3,9 Гц).
746	523,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,53 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,24–8,15 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,98–6,87 (м, 3H), 4,05 (тт, J = 7,0, 2,8 Гц, 2H), 2,82 (дт, J = 9,1, 5,2 Гц, 1H), 2,64 (кт, J = 11,0, 6,7 Гц, 3H), 1,97–1,90 (м, 1H), 1,85 (дт, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 1,58 (дд, J = 5,1, 3,6 Гц, 4H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d3) δ -66,52 (т, J = 11,1 Гц), -77,19.
747	527,10 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,47 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,22 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,93 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,64 (к, J = 8,9 Гц, 2H), 2,89–2,67 (м, 2H), 1,95–1,89 (м, 1H), 1,88–1,82 (м, 1H), 1,75–1,65 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -72,12 (к, J = 9,1 Гц), -77,22, -143,08 (кд, J = 10,1, 6,4 Гц).
748	527,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,32 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,92 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 4,55 (кд, J = 9,2, 3,1 Гц, 2H), 2,85 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,75–1,53 (м, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -71,21 (т, J = 9,2 Гц), -77,04, -127,92 (дд, J = 9,7, 5,8 Гц).
749	527,20 [M+H]	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9,37 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,20 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,75 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 4,52 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 2,69–2,59 (м, 1H), 1,93–1,82 (м, 4H), 1,64 (к, J = 4,0 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d3) δ -71,19 (т, J = 9,2 Гц), -77,24 (д, J = 3,8 Гц), -128,71 (д, J = 11,3 Гц).

С. Примеры

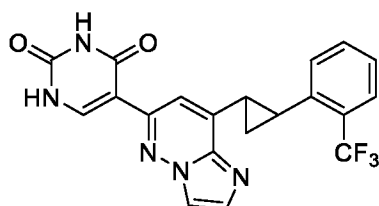
[2639] Следующие дополнительные примеры могут быть получены с использованием аналогичных способов. Например, и дополнительно к описанному выше, синтез производных (2-

- 5 фенилциклопропил)бороновой кислоты был представлен в литературе, см., напр., Montesinos-Magraner, Marc; et al. *Angewandte Chemie Int. Ed.* (2019), 58, 5930-5935; Zhong, Chongmin; et al. *Journal of the American Chemical Society* (2010), 132(33), 11440-11442; Shi, Xiaonan; et al. *Angewandte Chemie, International Edition* (2019), 58(45), 16167-16171; and Fawcett, Alexander; et al. *Science* (Washington, DC, United States) (2017), 357(6348), 283-286.

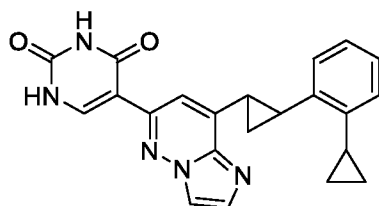
Пример 37. 5-(8-(2-(2-хлорфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион.



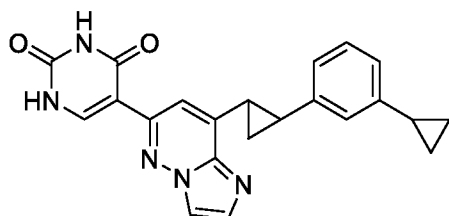
5 **Пример 40. 5-(8-(2-(2-(трифторметил)фенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион**



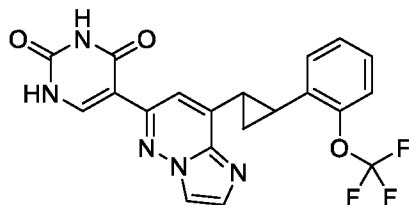
10 **Пример 43. 5-(8-(2-(2-циклопропилфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион**



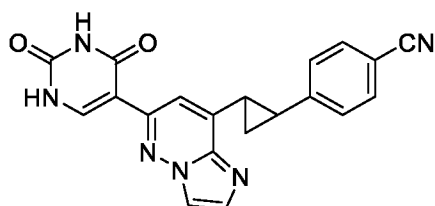
Пример 44. 5-(8-(2-(3-циклопропилфенил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



Пример 46. 5-[8-[2-[2-(трифторметокси)фенил]циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1~{H} - пириимидин-2,4-дион



5 **Пример 51. 4-(2-(6-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)циклопропил)бензонитрил**



D. Биохимические и биологические анализы

10 **Биохимический анализ IC50 CD73**

[2640] Серийные разведения соединения предварительно вносили в планшет для анализа Thermo Nunc. В планшет для анализа добавляли 50 мкл ферментного буфера CD73 (CD73 приобретали у R&D system = 0,6 нМ, 25 мМ Tris, pH 7,4, 5 мМ MgCl₂) и инкубировали в течение 15 минут. 50 мкл буфера AMP (AMP=30 мкМ в 25 мМ Tris, pH 7,4, 5 мМ MgCl₂, конечный AMP= 15 мкМ, 2XKm, конечный CD73=0,3 нМ)

- 15 добавляли в планшет для анализа. После инкубации в течение 60 минут супернатант объемом 20 мкл переносили в 384-луночный планшет NUNC, предварительно заполненный 60 мкл буфера Quench (80% органического вещества и 20% воды + 0,1% FA) с внутренним стандартом. Планшет вращали при 4500 об./мин. в течение 20 минут, затем 20 мкл супернатанта переносили на другой планшет Nunc, предварительно заполненный 80 мкл воды. Образцы запускали с использованием Rapid fire.

Анализ активности CD73 на основе клеток MDA-MB-231

[2641] Клетки MDA-MB-231-GFP высевали в 384-луночные планшеты (Greiner 781946) при плотности 10000 клеток на лунку в 50 мкл среды RPMI с 10% HP (человеческая плазма крови). Клетки высевали на планшет для анализа с предварительно нанесенными соединениями для обработки соединениями в течение ночи. 50 мкл 400 мкМ AMP (конечная концентрация 200 мкМ) с использованием дозатора Bio-tek. Планшеты инкубировали в течение 100 минут. 20 мкл супернатанта переносили в 384-луночные планшеты NUNC, предварительно заполненные 60 мкл буфера Quench (80% органического вещества и 20% воды + 0,1% FA) с внутренним стандартом. Планшеты вращали при 4500 об./мин. в течение 20 минут, затем 20 мкл супернатанта переносили на другой планшет Nunc, предварительно заполненный 80 мкл воды. Образцы запускали с использованием Rapid fire.

[2642] Результаты биохимических и биологических анализов, описанных выше, включены в таблицу 4 ниже.

Таблица 4. Данные об активности из биохимического анализа IC50 CD73 и анализа активности CD73 на основе клеток MDA-MB-231.

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
1	506,91	412,80
2	32,36	53,28
3	235,34	195,19
4	195,46/230,84	190,85/285,49
5	1550,50/2500	2017,80/2534,1
6	163,76	183,85
7	13,63/13,00	2,08/1,876
8	29,00/45,78	36,14/47,21
9	105,60	29,15
10	980,35	472,65
11	109,79	74,11
12	478,83/653,27	507,83/688,82
13	368,31/607,33	692,26/896,44
14	301,21	79,15
15	2351,10	920,43
16	362,09	332,76
17	> 2500,00	3674,10
18	> 2500,00	20414,00
19	> 2500,00	> 25000,00

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
20	> 2500,00	> 25000,00
21	> 2500,00	> 25000,00
22	55,78/64,87	46,29/45,14
23	> 2500,00	> 25000,00
24	1255,50	1225,90
25	657,12/556,90	361,47/428,69
26	161,19	184,12
27	90,39	145,13
28	16,83	3,59
29	16,32	7,08
30	2,36	2,56
31	5,49	3,84
32	18,61	6,84
33	9,38	2,04
34	18,19	11,28
36	24,16	6,51
38	14,34	7,29
41	61,61	18,64
42	28,72	7,59
45	32,63	6,59
47	47,17	13,70
48	52,55	16,72
49	17,48	18,99
50	10,69	2,45
52	20,11	2,69
53	20,75	5,16
54	17,67	3,40
55	> 2500,00	872,31
56	> 2500,00	4459,70
57	> 2500,00	3304,40
58	547,72	703,80
59	64,99	71,66
60	12,57	6,43

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
61	12,13	16,64
62	27,25	25,12
63	70,48	34,69
64	14,70	2,87
65	13,16	6,71
66	> 2500,00	4466,30
67	30,05	14,27
68	69,48	67,54
69	55,40	47,83
70	221,26	240,15
71	1491,20	648,56
72	26,46	12,42
73	39,69	17,44
74	169,83	539,77
75	125,72	136,01
76	26,45	2,48
77	22,58	13,36
78	1916,80	1227,30
79	25,20	11,65
85	43,29	6,08
86	151,62	21,75
87	15,69	3,24
88	9,16	2,93
89	211,40	247,92
90	9,91	1,79
91	104,09	62,23
92	15,62	23,57
93	521,90	556,17
94	131,72	75,99
95	49,48	39,09
96	773,04	66,64
97	> 2500,00	2053,60
98	16,44	7,23

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
99	19,26	6,05
100	98,36	27,48
101	15,87	3,25
102	473,03	258,09
103	70,76	45,13
104	195,84	23,16
105	284,54	38,52
106	105,06	93,50
107	46,82	55,02
108	34,98	23,78
109	44,47	13,03
110	31,41	7,50
111	205,08	71,48
112	20,54	2,23
113	146,89	210,35
114	31,09	5,38
115	13,26	4,21
116	> 2500,00	717,54

Биохимический анализ CD73 IC50 (1 мМ NaH₂PO₄)

5 [2643] Серийные разведения соединения предварительно вносили в планшет для анализа Thermo Nunc. Буфер для фермента CD73 50 мкл (CD73, приобретенный в R&D system=0,6 нМ, 25 мМ Tris, pH 7,4, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ NaH₂PO₄) в планшет для анализа и инкубировали в течение 15 мин. 50 мкл буфера AMP (AMP=30 мкМ в 25 мМ Tris, pH 7,4, 5 мМ MgCl₂, конечный AMP= 15 мкМ, 2XKm, конечный CD73=0,3 нМ) добавляли в планшет для анализа. После инкубации в течение 60 минут супернатант (20 мкл) переносили в 384-луночный планшет NUNC, предварительно заполненный 60 мкл буфера Quench (80% органического вещества и 20% воды + 0,1% FA) с внутренним стандартом. Планшет вращали при 10 4500 об./мин. в течение 20 минут, затем 20 мкл супернатанта переносили на другой планшет Nunc, предварительно заполненный 80 мкл воды. Образцы анализировали с использованием Rapid fire.

Анализ активности CD73 на основе клеток MDA-MB-231 (DMEM)

15 [2644] Клетки MDA-MB-231-GFP высевали в 384-луночные планшеты (Greiner 781946) при плотности 3000 клеток на лунку в 50 мкл среды DMEM с 10% HP (человеческая плазма крови). Клетки

высевали на планшет для анализа с предварительно нанесенными соединениями для обработки соединениями в течение ночи. Добавляли 50 мкл 400 мкМ АМР (конечная концентрация 200 мкМ) с использованием дозатора Bio-tek. Планшеты инкубировали в течение 100 мин. 20 мкл супернатанта переносили в 384-луночные планшеты NUNC, предварительно заполненные 60 мкл буфера Quench (80% органического вещества и 20% воды + 0,1% FA) с внутренним стандартом. Планшеты вращали при 4500 об./мин. в течение 20 минут, затем 20 мкл супернатанта переносили на другой планшет Nunc, предварительно заполненный 80 мкл воды. Образцы анализировали с использованием Rapid fire.

[2645] Результаты биохимических и биологических анализов, описанных выше, включены в таблицу 5 ниже.

- 10 **Таблица 5. Данные активности из биохимического анализа CD73 IC50 (1 мМ NaH₂PO₄) и анализа активности CD73 на основе клеток MDA-MB-231 (DMEM)**

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
7	0,94	4,15
9	19,43	58,80
22	35,55	104,01
30	2,08	5,11
31	0,93	4,83
33	0,93	4,71
42	2,08	Н/Д
48	2,73	Н/Д
50	1,37	5,84
52	1,14	Н/Д
53	1,52	Н/Д
54	1,98	Н/Д
62	8,47	32,25
63	29,09	47,41
64	1,50	7,67
67	4,83	30,32
70	134,43	285,22
72	6,97	25,88
73	9,87	31,67
77	3,50	28,43
79	4,58	20,85
80	1,81	6,79
81	1,93	8,22

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
82	3,49	16,38
83	1,47	6,65
84	1,10	6,56
85	1,34	17,74
86	5,66	16,61
92	6,57	Н/Д
93	> 250,00	684,62
98	2,00	17,74
109	2,97	Н/Д
110	2,96	28,73
115	1,77	12,89
117	0,89	0,14
118	0,79	0,10
119	0,56	1,09
120	0,85	0,85
121	1,08	19,72
122	2,39	11,13
123	0,69	0,37
124	2,60	0,62
125	0,71	0,17
126	1,13	0,46
127	1,13	0,17
128	1,84	0,40
129	1,11	0,30
130	1,01	0,13
131	0,78	6,10
132	1,21	19,38
133	0,92	1,60
134	1,17	22,75
135	1,99	43,96
136	3,11	6,37

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
137	1,28	4,68
138	0,95	0,64
139	4,55	295,79
140	1,68	5,25
141	2,10	24,82
142	0,96	3,76
143	5,69	13,05
144	2,30	6,17
145	20,50	41,74
146	6,12	46,69
147	39,00	96,12
148	8,00	17,88
149	3,34	7,61
150	1,93	4,79
151	1,36	1,94
152	3,45	17,55
153	2,30	8,85
154	1,56	5,75
155	2,04	5,42
156	0,95	1,87
157	1,06	2,81
158	0,55	2,52
159	1,76	2,62
160	15,39	27,80
161	4,48	11,02
162	1,64	4,41
163	2,13	10,57
164	3,58	13,98
165	5,06	38,72
166	43,04	378,50

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
167	33,00	152,18
168	72,53	305,54
169	73,87	188,57
170	35,41	135,53
171	3,17	14,08
172	13,88	65,08
173	3,59	88,18
174	68,95	214,08
175	3,60	23,10
176	10,99	59,48
177	7,27	33,25
178	2,65	4,35
179	16,74	60,50
180	2,20	4,67
181	2,42	6,42
182	1,24	10,36
183	2,52	23,86
184	2,86	9,45
185	13,46	57,43
186	7,57	22,31
187	2,76	12,60
188	17,48	62,54
189	18,09	49,05
190	3,05	12,80
191	21,77	45,84
192	6,41	20,88
193	150,68	682,12
194	3,32	468,57
195	62,86	217,89
196	98,60	243,13

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
197	10,98	30,22
198	85,25	191,45
199	> 250	754,69
200	> 250	809,15
201	1,11	6,39
202	1,04	4,25
203	3,03	10,32
204	1,63	9,31
205	4,42	16,01
206	4,97	28,69
207	6,05	20,33
208	5,88	25,42
209	2,80	24,22
210	4,59	24,35
211	2,33	10,85
212	1,24	0,72
213	0,92	0,45
215	1,41	12,10
216	8,01	31,65
217	111,27	583,80
218	3,29	455,16
219	8,26	62,59
220	5,34	114,02
221	13,09	74,90
222	17,40	133,18
223	31,42	66,38
224	11,95	32,59
225	15,18	105,99
226	121,18	409,61
227	> 250	487,38

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
228	31,22	145,75
229	56,93	174,53
230	39,46	64,73
231	1,62	2,00
232	2,15	6,18
233	1,17	0,80
234	0,62	6,56
235	0,96	0,82
236	1,02	3,04
237	0,70	1,10
238	0,36	5,18
239	0,86	1,17
240	0,28	3,79
241	2,13	1,41
242	0,22	2,43
243	22,17	56,11
244	108,16	573,58
245	169,85	746,74
246	167,68	212,88
247	41,90	93,60
248	15,07	36,33
249	46,14	249,04
250	109,51	686,84
251	17,64	124,63
252	174,47	1242,20
253	20,03	159,65
254	26,55	136,31
255	17,49	112,96
256	43,11	184,62
257	51,69	102,77

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
258	52,44	105,81
259	14,73	80,70
260	> 250	962,74
261	13,94	139,48
262	73,41	564,98
263	10,72	31,42
264	5,59	88,01
265	3,22	77,90
266	1,93	13,46
267	34,73	66,59
268	97,03	134,76
269	3,62	27,04
270	1,13	13,67
271	33,58	101,75
272	9,90	72,62
273	9,39	58,13
274	16,47	39,44
275	8,64	36,24
276	0,91	2,78
277	3,77	78,98
278	3,69	38,94
279	1,07	6,64
280	5,97	77,80
281	1,54	8,23
282	1,81	11,65
283	0,87	2,75
284	1,07	3,49
285	1,42	2,99
286	1,19	2,42
287	3,90	12,46

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
288	6,86	35,72
289	2,27	7,24
290	3,46	9,64
291	3,25	18,62
292	2,08	5,72
293	4,75	8,80
294	1,02	1,32
295	1,92	1,97
296	2,14	4,38
297	1,51	1,31
298	3,78	2,81
299	7,85	24,51
300	1,80	1,34
301	4,45	19,24
302	3,08	6,99
303	7,74	27,69
304	3,59	3,04
305	4,81	21,23
306	1,67	1,41
307	16,05	96,12
308	5,47	6,47
309	42,27	207,60
310	0,63	3,40
311	4,72	11,57
312	1,29	4,17
313	2,35	9,78
314	> 250	Н/Д
315	6,64	27,63
316	0,65	1,21
317	1,01	2,00

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
318	0,43	0,06
319	0,34	0,07
320	> 250	1145,70
321	1,12	11,19
322	0,80	0,07
323	0,51	0,06
324	1,15	1,59
325	1,70	11,23
326	0,91	2,66
327	1,79	50,00
328	3,68	40,55
329	0,64	0,71
330	1,07	0,51
331	16,16	11,06
332	8,61	26,95
333	0,89	1,91
334	24,35	117,98
335	2,80	6,77
336	34,91	> 250
337	3,29	15,92
338	10,92	72,82
339	0,91	2,60
340	1,48	18,98
341	0,43	0,53
342	1,40	3,82
343	48,17	128,66
344	38,35	97,05
345	10,25	97,98
346	6,08	24,40
347	4,39	11,90

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
348	53,99	121,43
349	147,76	124,50
350	12,03	99,31
351	10,64	56,39
352	> 250	1002,00
353	69,61	109,49
354	90,76	401,47
355	7,56	14,46
356	> 250	915,68
357	> 250	402,47
358	27,79	82,20
359	1,74	22,01
360	0,92	7,56
361	2,72	2,53
362	2,98	1,00
363	2,00	5,50
364	7,17	34,04
365	7,62	32,82
366	6,60	16,39
367	17,50	67,63
368	3,73	20,25
369	21,47	27,51
370	4,02	15,68
371	4,95	17,93
372	3,40	9,23
373	2,56	9,61
374	4,10	13,78
375	2,83	11,17
376	8,07	19,31
377	7,66	22,65

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
378	6,45	18,87
379	1,98	5,89
380	3,43	14,26
381	0,69	0,16
382	1,63	0,13
383	1,83	49,26
384	1,27	0,24
385	0,68	0,25
386	0,92	0,28
387	1,27	0,36
388	0,41	0,21
391	1,01	0,10
392	1,25	0,34
393	0,74	0,16
394	5,94	> 250
395	2,10	29,93
396	2,00	0,24
397	15,26	22,48
398	17,10	29,49
399	12,21	26,98
400	206,94	547,23
401	12,61	52,97
402	53,19	135,50
403	8,94	28,48
404	22,93	77,63
405	8,30	21,64
406	25,65	98,16
407	1,90	14,71
408	2,35	7,44
409	10,66	37,85

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
410	816,70	928,30
411	6,11	42,56
412	6,00	38,34
413	3,01	34,61
414	2,84	43,84
415	0,79	3,93
416	0,71	33,46
417	0,87	12,60
418	0,96	4,71
419	1,23	8,90
420	4,87	13,74
421	31,02	65,09
422	72,73	155,14
423	39,24	76,38
424	1,64	4,10
425	1,63	5,63
426	0,23	4,50
427	0,48	7,40
428	1,38	14,72
429	2,22	8,89
430	0,18	0,71
431	0,15	0,13
432	0,15	2,58
433	9,71	44,56
434	2,78	14,41
435	6,00	66,05
436	0,13	0,43
437	12,76	43,56
438	0,14	0,10
439	0,77	2,63

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
440	38,17	139,79
441	46,30	239,06
442	6,46	19,55
443	156,91	188,03
444	70,98	356,17
445	147,60	256,15
446	90,98	1097,10
447	> 250	718,46
448	193,67	1361,40
449	131,52	473,02
450	229,94	249,52
451	67,61	167,23
452	95,35	94,77
453	76,04	112,29
454	28,74	50,56
455	14,88	45,96
456	0,53	0,15
457	3,52	9,67
458	4,04	13,16
459	0,75	0,38
460	0,46	0,38
461	2,56	11,55
462	9,39	Н/Д
463	61,90	Н/Д
464	1,47	16,22
465	0,86	3,24
466	3,47	19,96
467	0,85	3,86
468	1,67	13,28
469	1,73	14,99

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
470	0,23	0,13
471	0,70	0,24
472	15,60	58,59
473	5,76	18,30
474	7,47	26,68
475	32,08	931,87
476	38,83	32,20
477	> 250	951,52
478	32,11	53,66
479	2,60	9,06
480	> 250	1924,30
481	26,05	44,41
482	> 250	1227,00
483	> 250	565,97
484	68,69	179,80
485	> 250	700,32
486	> 250	1009,60
487	27,86	81,03
488	16,91	12,99
489	> 250	1676,90
490	95,00	463,24
491	> 250	1680,00
492	25,64	58,44
493	193,77	836,68
494	102,32	290,97
495	> 250	747,51
496	64,01	154,23
497	64,50	568,51
498	50,67	259,54
499	163,43	500,79

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
500	107,96	457,00
501	20,86	108,40
502	9,06	44,35
503	5,22	5,47
504	6,78	5,62
505	5,61	10,05
506	8,82	8,67
507	9,83	19,68
508	14,99	29,01
509	49,53	90,08
510	245,60	382,06
511	> 250	431,47
512	> 250	1137,50
513	> 250	933,78
514	212,47	269,01
515	1,72	228,47
516	3,17	12,75
517	5,23	21,35
518	5,50	19,62
519	6,58	18,33
520	43,78	420,57
521	33,30	222,54
522	1,26	23,59
523	1,92	3,96
524	3,75	11,02
525	1,54	4,43
526	1,32	1,13
527	5,66	16,31
528	6,25	12,93
529	0,70	2,25

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
530	12,45	50,75
531	1,34	11,38
532	4,42	21,46
533	0,78	0,17
534	9,80	5,18
535	1,63	0,71
536	3,83	5,05
537	0,42	2,09
538	11,51	48,93
539	16,96	83,68
540	0,36	13,52
541	0,55	36,26
542	0,47	11,67
543	1,43	17,35
544	1,01	0,13
545	0,40	0,22
546	1,23	0,69
547	0,31	0,13
548	0,63	0,13
549	0,99	0,28
550	1,67	0,83
551	0,24	0,13
552	2,76	15,20
553	1,39	6,89
554	1,57	12,00
555	13,26	266,85
556	3,41	13,95
557	1,71	9,73
558	2,87	20,44
559	0,97	7,77

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
560	0,85	2,86
561	0,71	3,06
562	0,97	2,64
563	0,66	10,63
564	2,53	31,30
565	1,98	9,24
566	0,78	4,46
567	1,73	7,93
568	2,84	8,10
569	6,66	11,16
570	0,80	0,84
571	30,40	62,31
572	25,28	93,92
573	1,21	7,46
574	0,73	17,30
575	57,08	141,99
576	2,05	6,90
577	19,55	81,16
578	160,78	1867,50
579	19,12	110,87
580	1,63	5,79
581	0,89	2,16
582	4,96	15,61
583	2,63	9,53
584	0,91	2,98
585	0,69	1,90
586	0,85	2,94
587	23,33	66,14
588	0,69	2,33
589	0,63	2,56

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
590	1,05	2,04
591	0,72	0,17
592	96,22	773,99
593	7,24	33,00
594	0,58	0,12
595	1,27	0,52
596	0,70	0,14
597	2,79	5,93
598	1,11	0,11
599	2,38	41,16
600	2,59	6,64
601	1,16	0,17
602	0,93	0,53
603	1,94	0,09
604	0,83	0,12
605	1,26	0,12
606	3,08	2,42
607	0,90	0,23
608	2,36	0,48
609	2,36	0,39
610	0,37	0,23
611	0,40	0,07
612	6,06	1,02
613	0,58	0,71
614	2,06	0,13
615	1,54	0,28
616	2,30	0,20
617	0,78	0,22
618	0,34	0,13
619	0,95	0,14

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
620	1,22	0,07
621	1,32	0,32
622	2,87	27,26
623	2,27	22,03
624	5,81	0,32
625	2,47	10,12
626	5,16	0,26
627	2,57	> 50
628	0,73	0,23
629	0,20	0,05
630	0,32	0,08
633	1,55	7,08
634	5,19	38,98
635	2,08	2,75
636	0,34	0,13
637	2,06	0,39
639	2,42	0,58
640	1,60	0,12
641	77,54	206,57
642	37,83	153,96
643	36,42	98,88
644	> 250	1416,80
645	48,95	79,64
646	> 250	338,27
647	128,54	233,79
648	> 250	1947,60
649	11,75	21,72
650	6,86	18,76
651	128,75	480,48
652	19,56	79,60

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
653	25,34	129,75
654	54,53	133,41
655	40,37	253,74
656	10,14	56,95
657	81,34	226,69
658	1,87	7,88
659	3,98	38,15
660	6,05	33,57
661	4,68	25,48
662	19,16	88,62
663	24,53	159,53
664	0,92	0,21
665	1,46	2,79
666	1,80	2,80
667	100,42	413,82
668	> 250	857,30
669	> 250	690,37
670	154,42	572,73
671	> 250	1618,60
672	147,66	382,84
673	5,46	31,58
674	16,34	48,11
675	49,50	78,74
676	141,12	429,31
677	12,23	22,24
678	23,86	38,83
679	67,92	124,25
680	224,61	453,73
681	61,26	94,03
682	1,59	17,89

Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
683	1,31	10,87
684	1,29	5,84
685	> 250	551,08
686	45,03	285,26
687	8,72	53,47
688	7,02	34,16
689	3,02	10,59
690	12,70	21,94
691	43,34	348,80
692	3,20	23,15
693	9,78	49,41
694	0,61	0,23
695	1,82	17,44
696	0,51	105,12
697	0,65	0,27
698	3,84	0,81
699	3,15	0,56
700	4,37	0,54
701	3,04	2,56
702	1,70	0,26
703	1,24	0,14
704	0,73	0,36
705	0,40	0,07
706	0,33	0,15
707	2,65	8,88
708	3,30	6,21
709	1,24	0,40
710	1,43	4,06
713	Н/Д	0,39
714	0,70	0,19

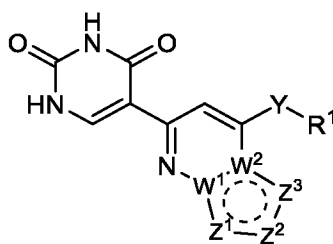
Пример №	IC50-CD73 (нМ)	EC50 (нМ)
715	1,42	0,32
716	0,35	0,28
717	0,69	0,26
718	3,07	0,33
719	0,51	0,46
721	0,77	0,32
722	1,10	0,58
723	2,75	1,04
732	2,66	2,52
733	2,72	0,11
734	1,69	0,19
735	2,94	0,38
736	1,91	0,21
737	1,79	0,18
738	1,74	0,21
740	0,61	0,28
741	0,49	0,68
745	0,62	0,69
746	2,37	0,84
748	2,50	1,76
Н/Д: недоступно		

[2646] Хотя вышеизложенное изобретение было довольно подробно описано посредством иллюстрации и примера в целях ясности понимания, специалисту в данной области техники будет понятно, что на практике в рамках объема прилагаемой формулы изобретения можно осуществлять некоторые изменения и модификации.

- 5 Кроме того, каждая ссылка, приведенная в данном документе, в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была отдельно включена в посредством ссылки. Если между настоящей заявкой и ссылкой, приведенной в данном документе возникает противоречие, преимущество имеет настоящая заявка.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой связь, -C₁₋₆алкил, -C₂₋₆алкенил, -C₂₋₆алкинил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₆алкил-O-, -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил-O-, -C₃₋₇циклоалкил-O-, -O-C₃₋

-7циклоалкил, -C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₃алкил, -S(=O)₂-, -S(=O)₂CH₂-, -CH₂S(=O)₂-, -N(R^a)-, -N(R^a)CH₂-, -C₁₋₆алкил-N(R^b)-, -C₃₋₇циклоалкил-N(R^b)-, -N(R^a)C(=O)-, -C₁₋₃алкилN(R^a)C(=O)-, гетероциклоалкил-C(=O)-, гетероциклоалкил-N(H)C(=O)-, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-C₁₋₆алкил-O- или гетероциклоалкил-O-, причем каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя галогенами и дополнительно необязательно замещен одной или двумя группами, независимо

выбранными из -CN, -C₁₋₃алкила и -C₁₋₃галогеналкила; один или два из Z¹, Z² и Z³ представляют собой CR² и оставшиеся один или два из Z¹, Z² и Z³ представляют собой N;

один из W¹ и W² представляет собой N, а другой представляет собой C;

R¹ представляет собой водород, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₆₋₁₂арил, -C₁₋₆алкил-C₆₋₁₂арил, -C₁₋₆алкил-гетероарил, гетероциклоалкил, гетероарил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R³;

каждый R² независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₁₀циклоалкил, -O-C₁₋₆алкил, -C(=O)OR^a, -C(=O)гетероциклоалкил, -C(=O)N(R^b)C₆₋₁₂арил, -C(=O)N(R^b)гетероарил, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C₁₋₆алкил-S(=O)₂C₆₋₁₂арил, -N(R^b)(R^b), -C₆₋₁₂арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R⁴;

R³ представляет собой галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₃алкил-C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₃алкил-гетероциклоалкил, -N(R^b)(R^b), -N(H)C(=O)O-R^c, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C(=O)OC₁₋₆алкил, -C(=O)OC₁₋₆алкилC₆₋₁₂арил, -C(=O)C₁₋₃алкил, -C(=O)C₃₋₇циклоалкил, -C(=O)гетероциклоалкил, -OC(=O)гетероциклоалкил, -OC(=O)N(H)C₁₋₆алкил, -OC(=O)N(H)C₃₋₇циклоалкил, -OC(=O)OC₁₋₆алкил, -OC(=O)N(H)C₆₋₁₂арил или -OR^c, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или арил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^c;

R^4 представляет собой галоген, $-CN$, $-OR^c$, $-C_{1-6}$ алкил, $-N(R^b)(R^b)$ или $-C_{1-6}$ галогеналкил;
каждый R^a независимо представляет собой водород или $-C_{1-3}$ алкил;
каждый R^b независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-7} циклоалкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил- $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{3-7}$ галогенциклоалкил
или $-C(=O)C_{1-6}$ алкил; и

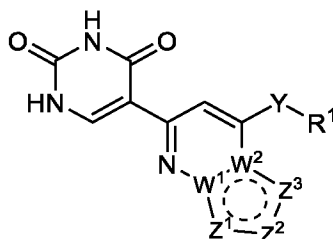
каждый R^c независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил,
 $-C_{1-3}$ алкил- $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{1-3}$ алкил- $-C_{3-7}$ циклогалогеналкил, $-OC_{1-6}$ алкил или $-C_{3-7}$ галогенциклоалкил; и

где каждый гетероциклоалкил или гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, каждый из
которых независимо выбран из N, O и S;

где каждый гетероциклоалкил имеет от 4 до 15 членов кольца; и

где каждый гетероарил имеет от 5 до 15 членов кольца.

2. Соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой связь, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил-O-, $-C_{1-6}$ алкил-O- $-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил-O-, $-O-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил- $-C_{1-3}$ алкил-, $-S(=O)_2$ -, $-S(=O)_2CH_2$ -, $-CH_2S(=O)_2$ -, $-N(R^a)$ -, $-N(R^a)CH_2$ -, $-C_{1-6}$ алкил- $N(R^b)$ -, $-C_{3-7}$ циклоалкил- $N(R^b)$ -, $-N(R^a)C(=O)$ -, $-C_{1-3}$ алкил- $N(R^a)C(=O)$ -, гетероциклоалкил- $-C(=O)$ -, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил-O-, причем каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя галогенами и дополнительно необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из $-CN$ и $-C_{1-3}$ алкила;

один или два из Z^1 , Z^2 и Z^3 представляют собой CR^2 и оставшиеся один или два из Z^1 , Z^2 и Z^3 представляют собой N;

один из W^1 и W^2 представляет собой N, а другой представляет собой C;

R^1 представляет собой водород, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{6-12}$ арил, гетероциклоалкил, гетероарил или $-C_{1-6}$ алкил-O- $-C_{1-6}$ алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^3 ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)C_{6-12}$ арил, $-C(=O)N(R^b)$ гетероарил, $-C(=O)N(R^b)(R^b)$, $-C_{1-6}$ алкил- $-S(=O)_2C_{6-12}$ арил, $-N(R^b)(R^b)$, $-C_{6-12}$ арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно

замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R⁴;

R³ представляет собой водород, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил, -N(R^b)(R^b), -C(=O)OC₁₋₆алкил, -OC(=O)N(H)C₁₋₆алкил, -OC(=O)OC₁₋₆алкил или -OR^c;

R⁴ представляет собой галоген, -CN, -OR^c, -C₁₋₆алкил, -N(R^b)(R^b) или -C₁₋₆галогеналкил;

каждый R^a независимо представляет собой водород или -C₁₋₃алкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₁₋₆алкил-C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇галогенциклоалкил или -C(=O)C₁₋₆алкил; и

каждый R^c независимо представляет собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил или -C₃₋₇галогенциклоалкил; и

где каждый гетероциклоалкил или гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S;

где каждый гетероциклоалкил имеет от 4 до 10 членов кольца; и

где каждый гетероарил имеет от 5 до 10 членов кольца.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль,

где

Y представляет собой связь, -C₁₋₆алкил, -C₂₋₆алкенил, -C₂₋₆алкинил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₆алкил-O-, -O-C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил-O-, -O-C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₃алкил-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂CH₂-, -CH₂S(=O)₂-, -N(R^a)-, -N(R^a)CH₂-, -C₁₋₆алкил-N(R^b)-, -C₃₋₇циклоалкил-N(R^b)-, -N(R^a)C(=O)-, -C₁₋₃алкилN(R^a)C(=O)-, гетероциклоалкил-C(=O)-, -O-C₁₋₆алкил-O-, гетероциклоалкил-N(H)C(=O)-, гетероциклоалкил-C₁₋₆алкил-O- или гетероциклоалкил, причем каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя галогенами и дополнительно необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из -CN -C₁₋₃алкила и -C₁₋₃галогеналкила;

R¹ представляет собой водород, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₆₋₁₂арил, -C₁₋₆алкил-C₆₋₁₂арил, -C₁₋₆алкил-гетероарил, гетероциклоалкил, гетероарил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R³;

R³ представляет собой галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₃алкил-C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₃алкил-гетероциклоалкил, -N(R^b)(R^b), -N(H)C(=O)O-R^c, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C(=O)OC₁₋₆алкилC₆₋₁₂арил, -C(=O)C₁₋₃алкил, -C(=O)C₃₋₇циклоалкил, -C(=O)гетероциклоалкил, -OC(=O)гетероциклоалкил, -OC(=O)N(H)C₃₋₇циклоалкил, -OC(=O)N(H)C₆₋₁₂арил или -OR^c;

каждый R^b независимо представляет собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇галогенциклоалкил или -C(=O)C₁₋₆алкил.

4. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль,

где

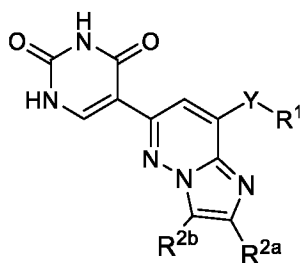
Y представляет собой связь, -C₁₋₆алкил, -C₂₋₆алкенил, -C₂₋₆алкинил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₁₋₆алкил-O-, -O-C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил-O-, -O-C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₃алкил-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂CH₂-, -CH₂S(=O)₂-, -N(R^a)-, -N(R^a)CH₂-, -C₁₋₆алкил-N(R^b)-, -C₃₋₇циклоалкил-N(R^b)-, -N(R^a)C(=O)-, -C₁₋₃алкилN(R^a)C(=O)-, гетероциклоалкил-C(=O)- или гетероциклоалкил, причем каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя галогенами и дополнительно необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из -CN и -C₁₋₃алкила;

R¹ представляет собой водород, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₆арил, гетероциклоалкил, гетероарил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R³;

R³ представляет собой галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил, -N(R^b)(R^b) или -OR^c;

каждый R^b независимо представляет собой водород, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₇циклоалкил, -C₃₋₇галогенциклоалкил или -C(=O)C₁₋₆алкил.

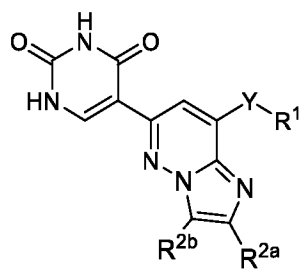
5. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулы (II-a):



(II-a)

где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₁₀циклоалкил, -O-C₁₋₆алкил, -C(=O)OR^a, -C(=O)гетероциклоалкил, -C(=O)N(R^b)C₆₋₁₂арил, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C₁₋₆алкил-S(=O)₂C₆₋₁₂арил, -N(R^b)(R^b), -C₆₋₁₂арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R⁴.

6. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулы (II-a):

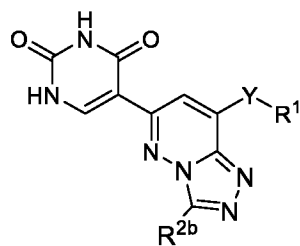


(II-a)

где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,

- 5 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)\text{C}_{6-12}$ арил, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^b)$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6$ арил, $-\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^b)$, $-\text{C}_{6-12}$ арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R^4 .

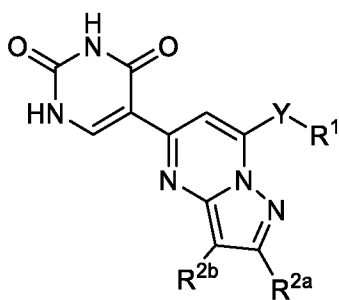
- 10 7. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулы (II-b):



(II-b)

- 15 где R^{2b} независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)\text{C}_{6-12}$ арил, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)$ гетероарил, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^b)$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6$ арил, $-\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^b)$, $-\text{C}_{6-12}$ арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя
- 20 галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R^4 .

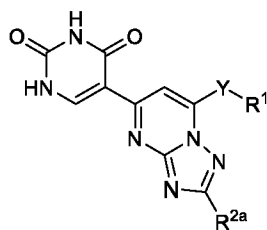
8. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулы (II-c):



(II-c)

где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₁₀циклоалкил, -O-C₁₋₆алкил, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)C₆₋₁₂арил, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C₁₋₆алкил-S(=O)₂C₆арил, -N(R^b)(R^b), -C₆₋₁₂арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R⁴.

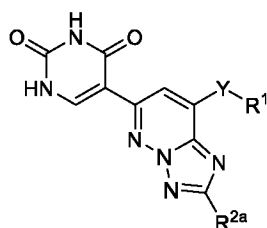
9. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулы (II-d):



(II-d)

где R^{2a} представляет собой водород, галоген, -CN, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₁₀циклоалкил, -O-C₁₋₆алкил, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)C₆₋₁₂арил, -C(=O)N(R^b)(R^b), -C₁₋₆алкил-S(=O)₂C₆арил, -N(R^b)(R^b), -C₆₋₁₂арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R⁴.

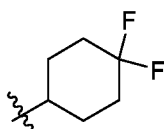
10. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулы (II-e):



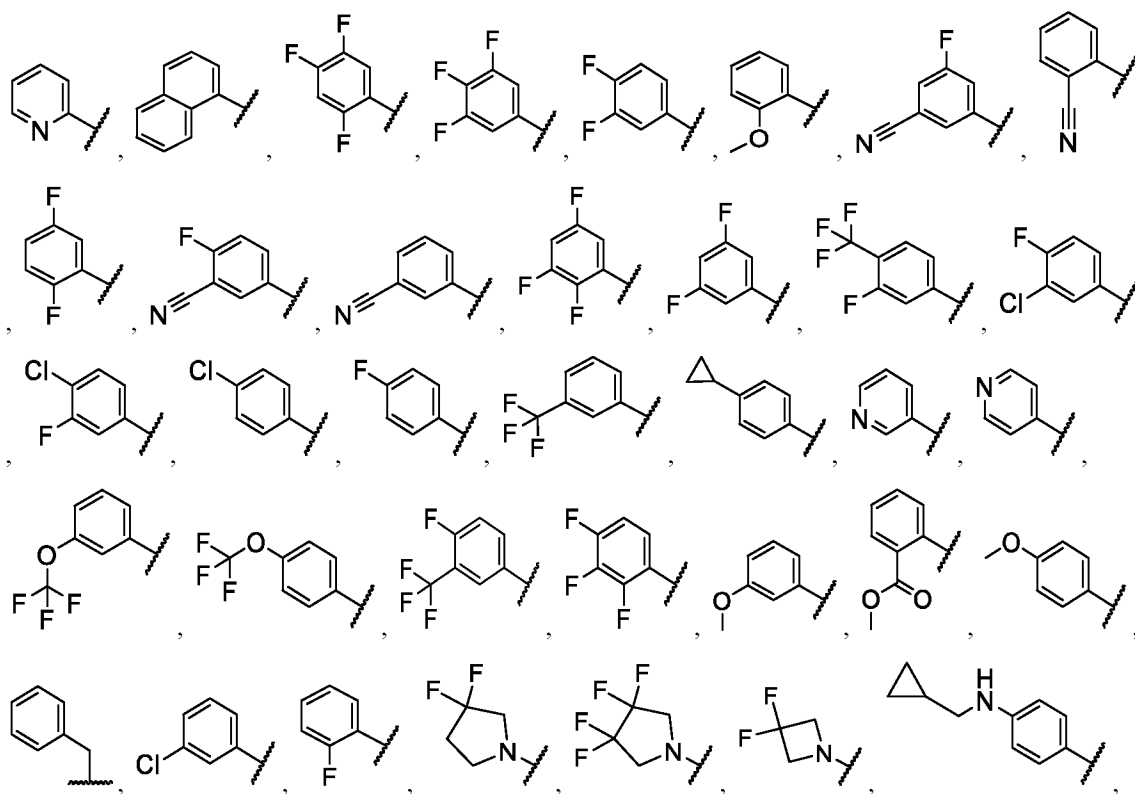
где R^{2a} независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)C_{6-12}$ арил, $-C(=O)N(R^b)(R^b)$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(=O)_2C_6$ арил, $-N(R^b)(R^b)$, $-C_{6-12}$ арил, гетероциклоалкил или гетероарил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним-тремя R^4 .

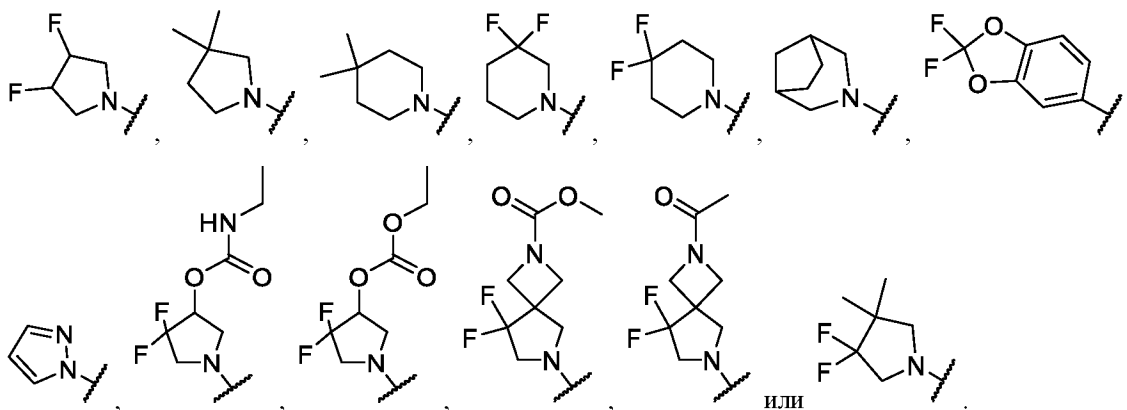
11. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{6-12}$ арил, гетероциклоалкил, гетероарил или $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил, причем каждый алкил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^3 .

12. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой изопропил, $-F$, $-CF_3$, пирролидинил, морфолинил, имидазолил, фенил, пиридирил, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_3$, циклопропил или



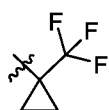
13. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой



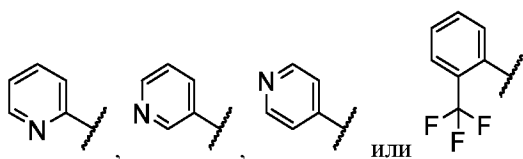


14. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^2 , R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, $-C(=O)OR_a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(=O)_2C_6$ арил, гетероарил или C_6 арил, причем каждый алкил, циклоалкил или арил необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^4 .

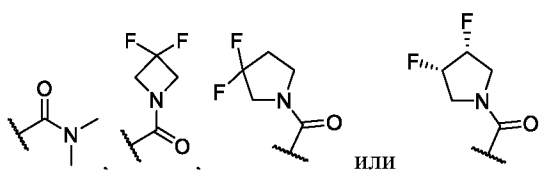
15. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^2 , R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой $-H$, $-F$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, фенил, $-CH_2SO_2Ph$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, циклопропил или

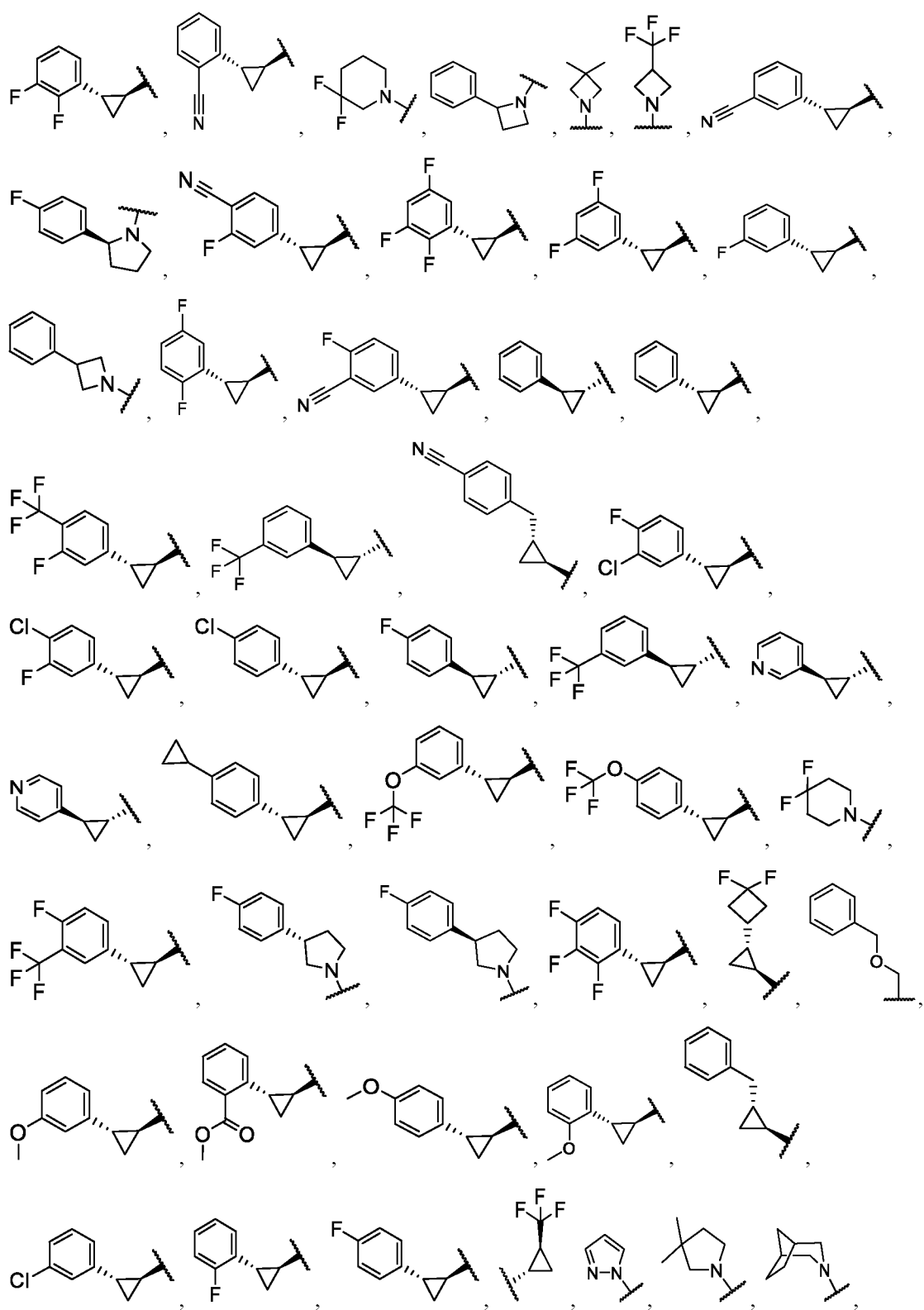


16. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^2 , R^{2a} и R^{2b} представляет собой CN ,

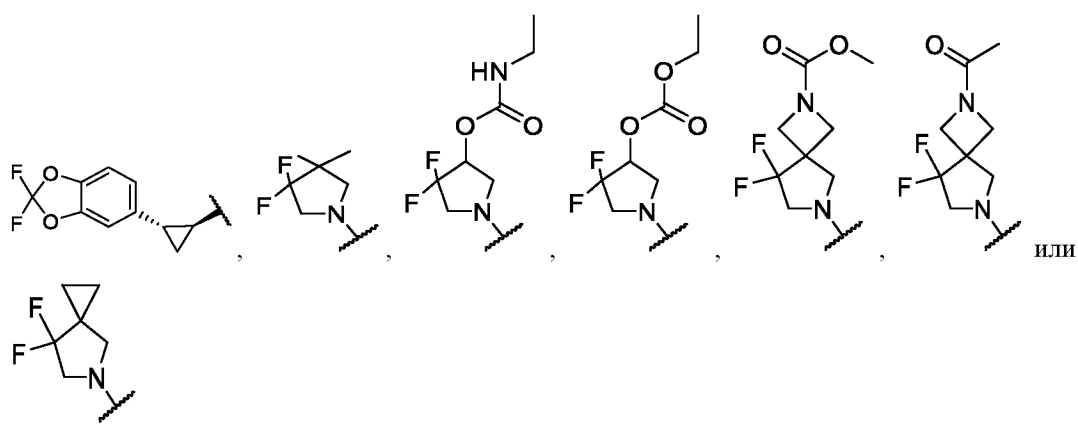


17. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^2 , R^{2a} и R^{2b} представляет собой

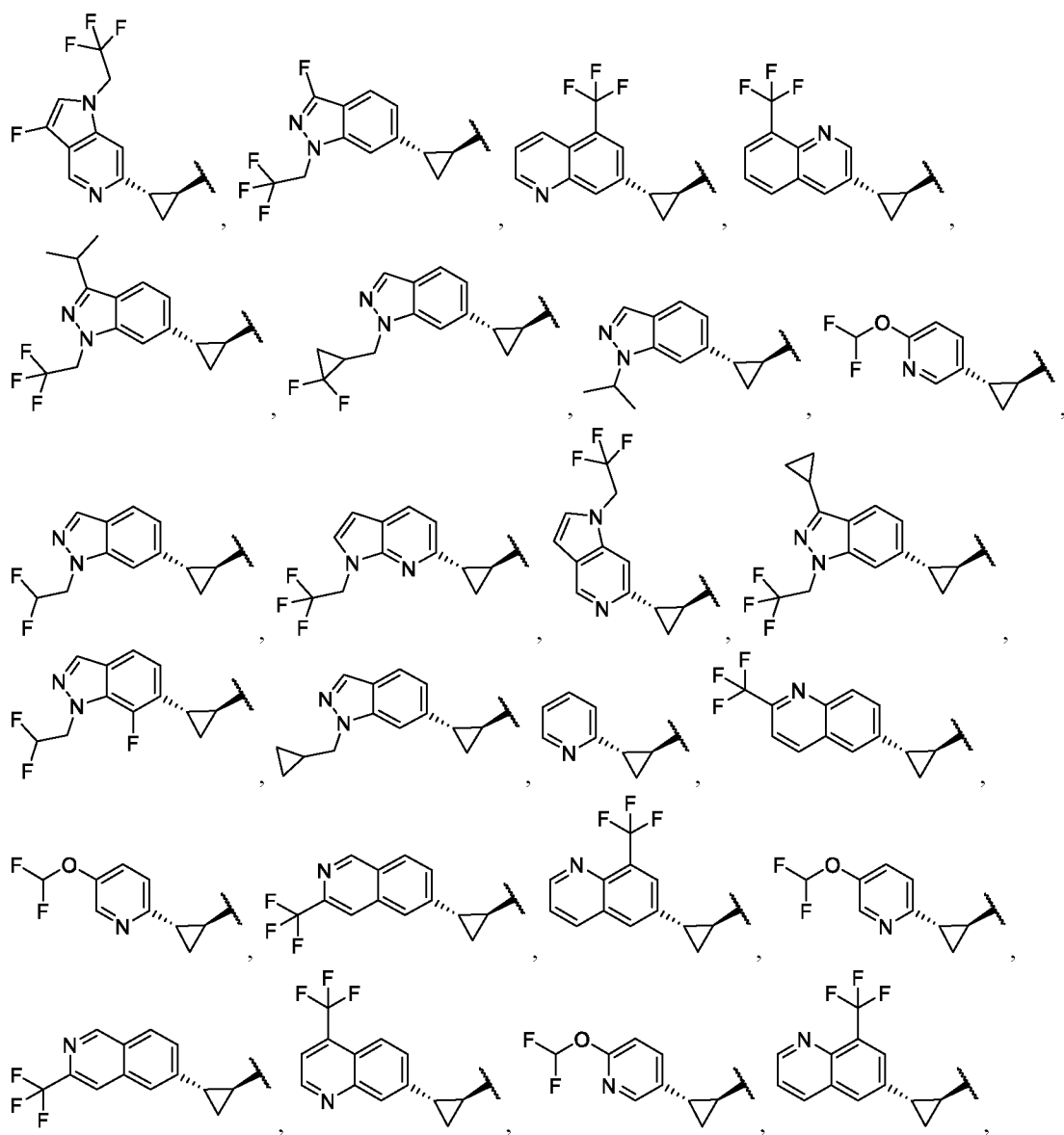




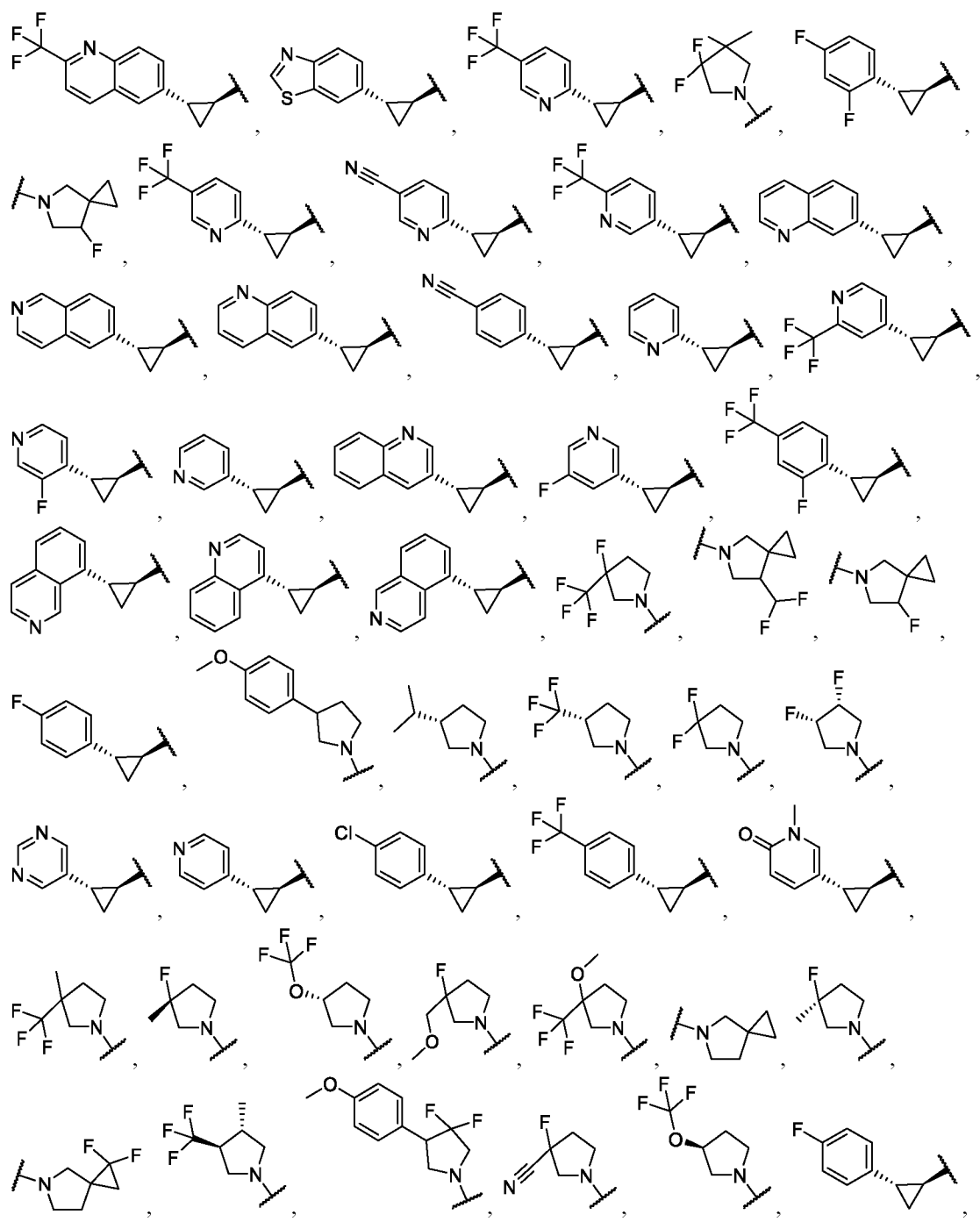
5



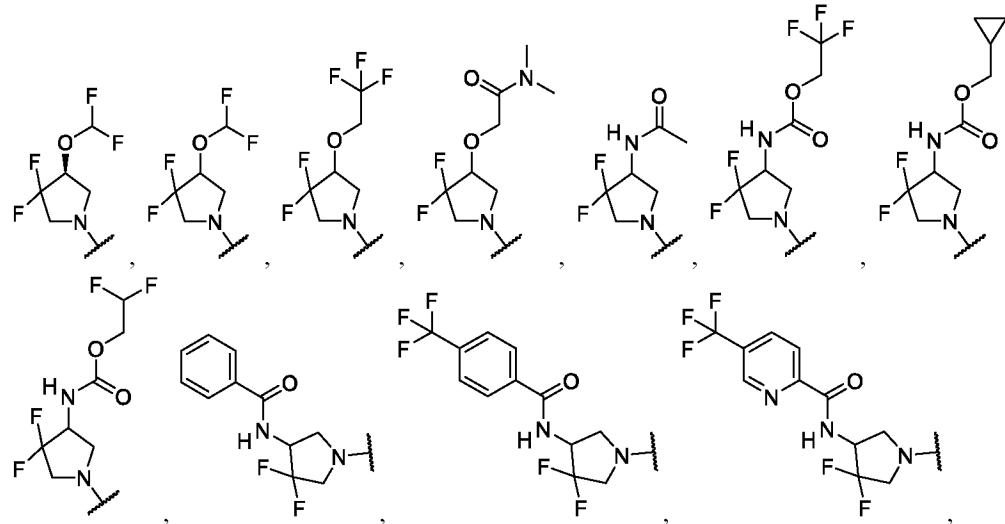
24. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y-R¹ представляет собой:

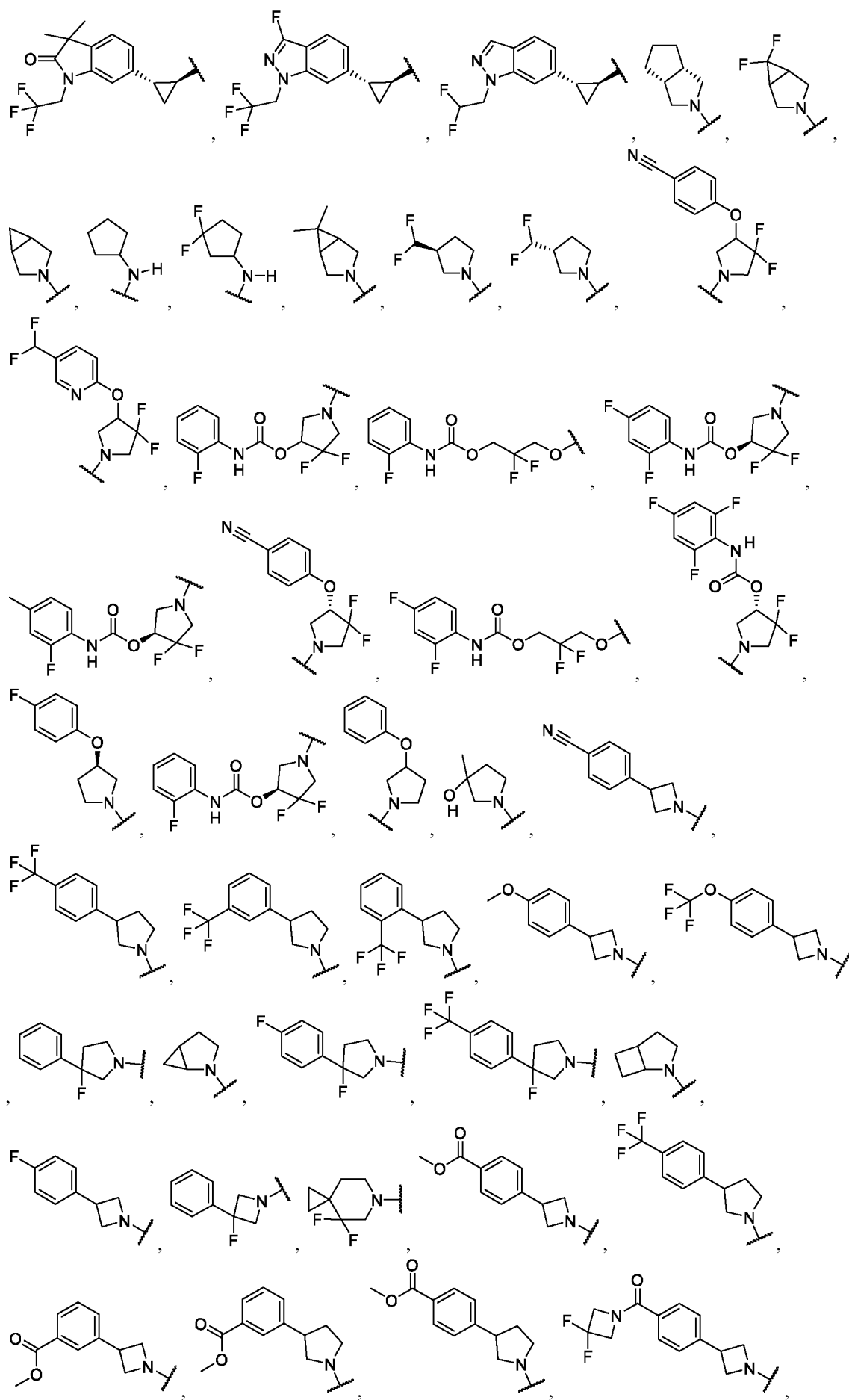


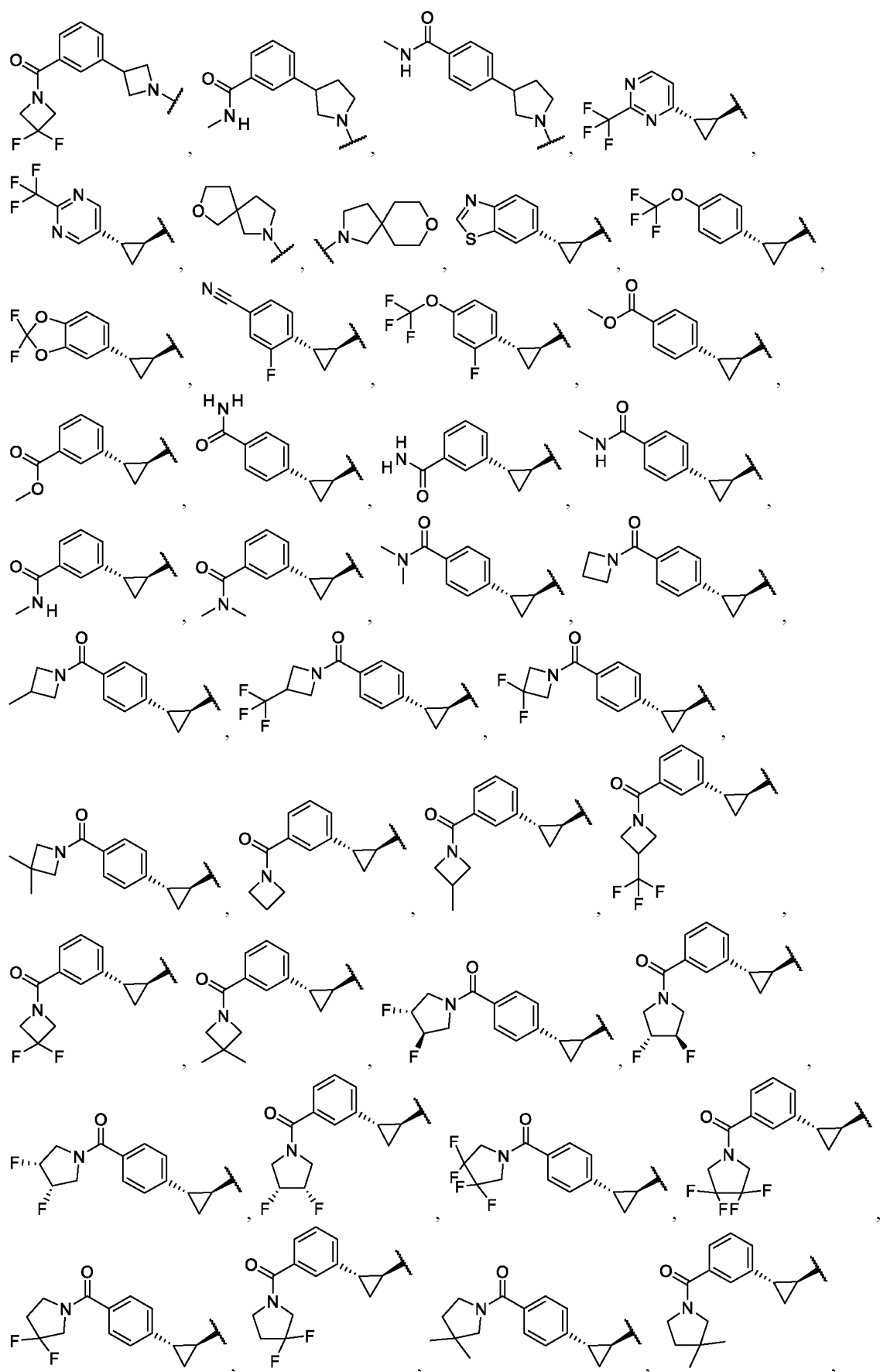
5



10

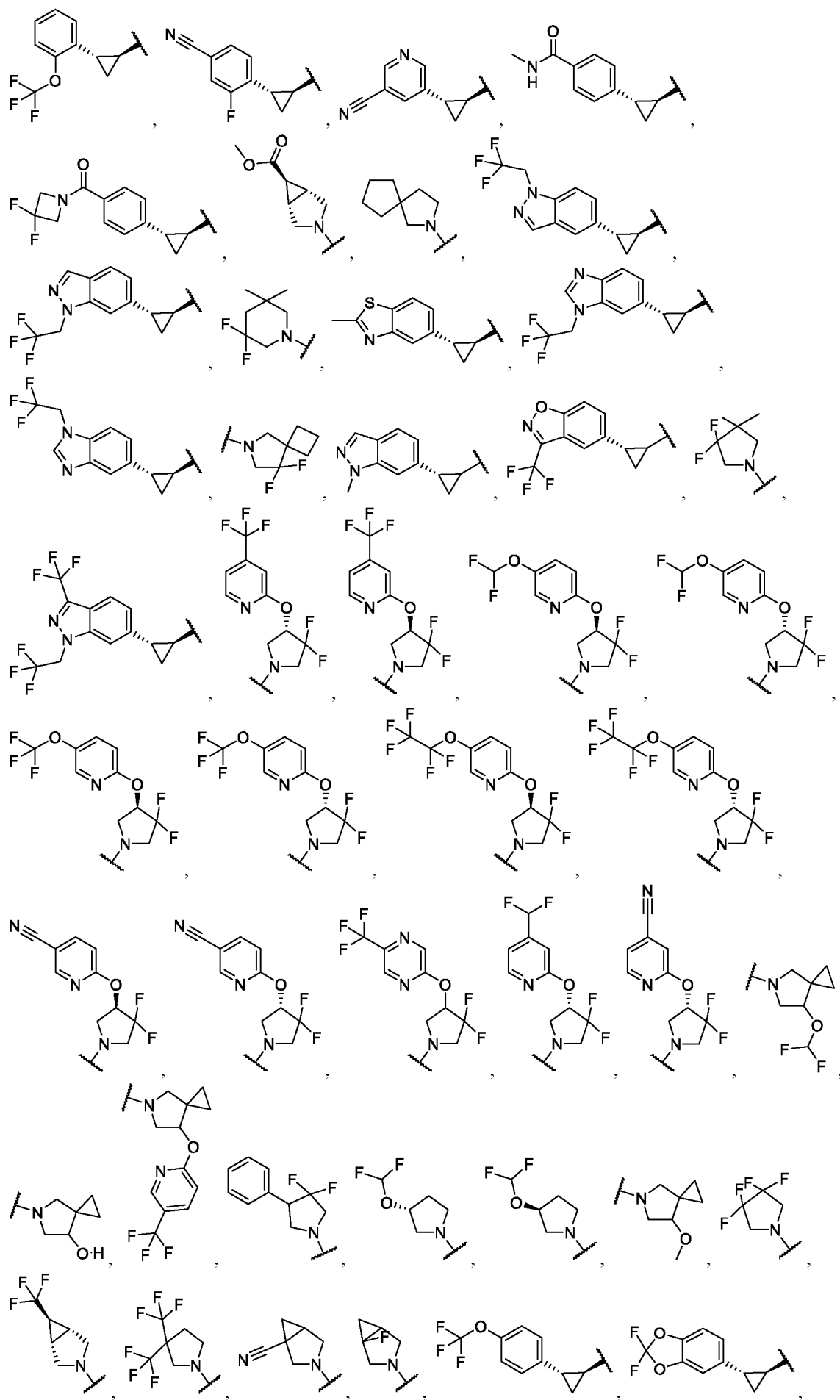


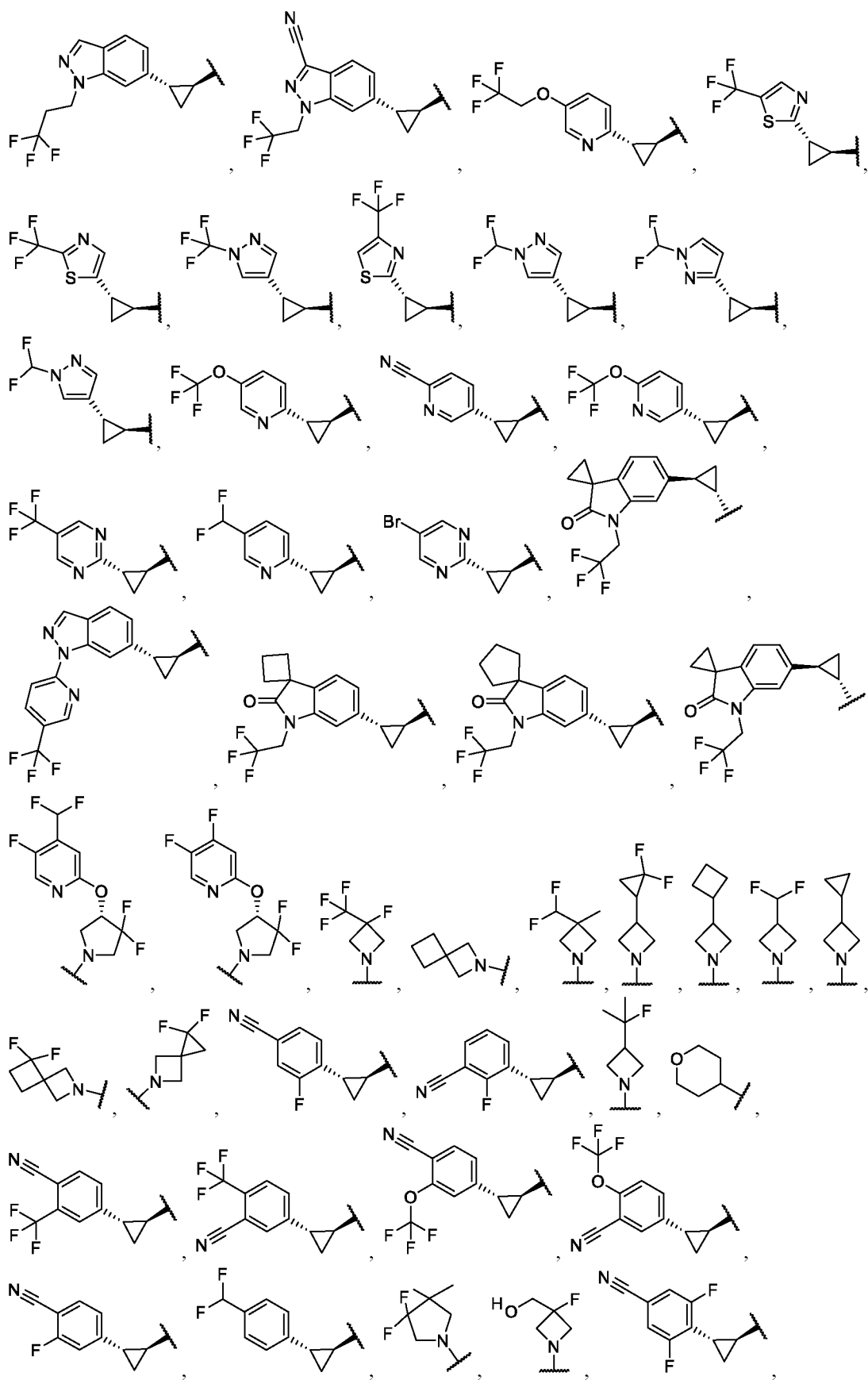


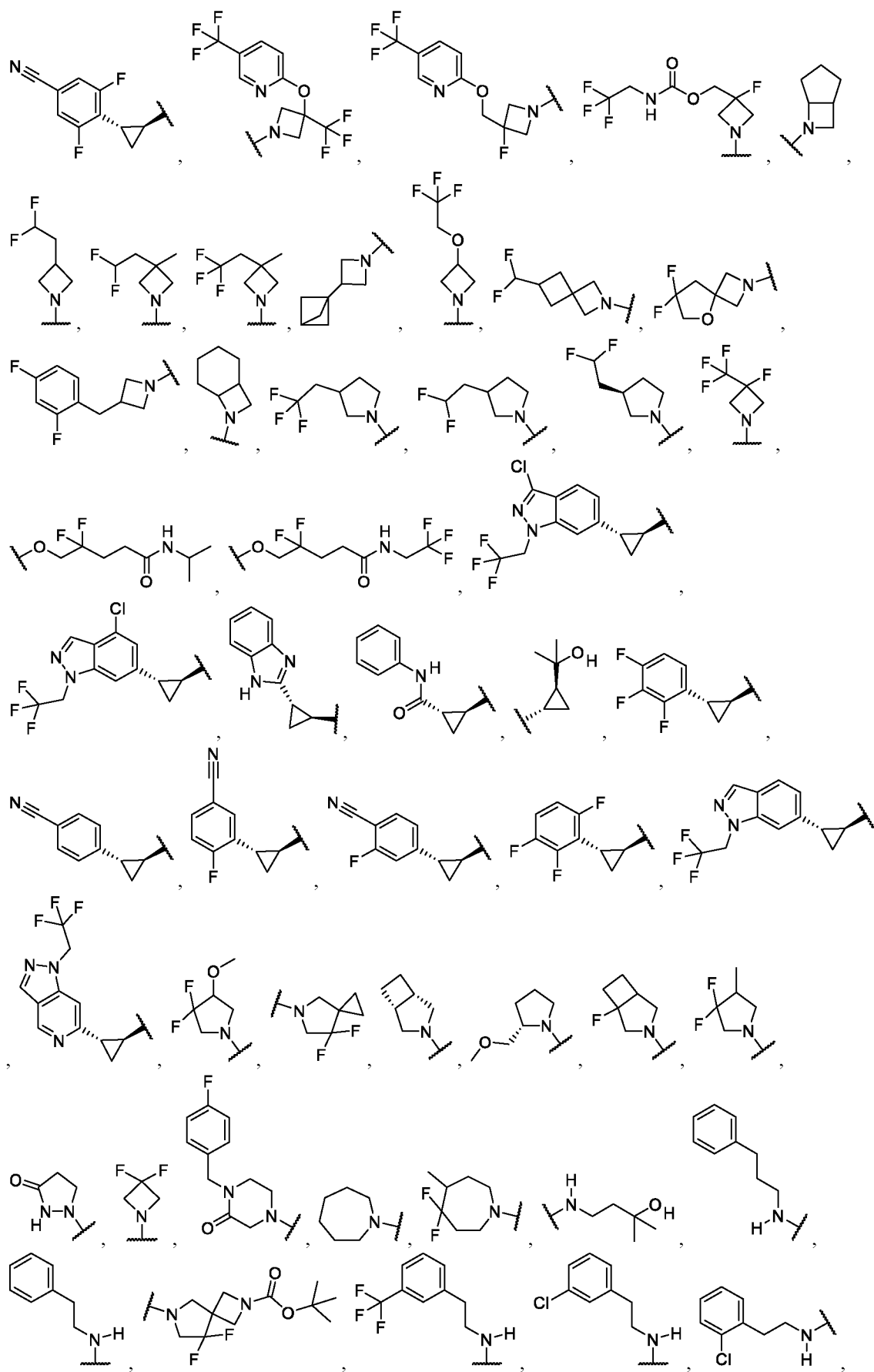


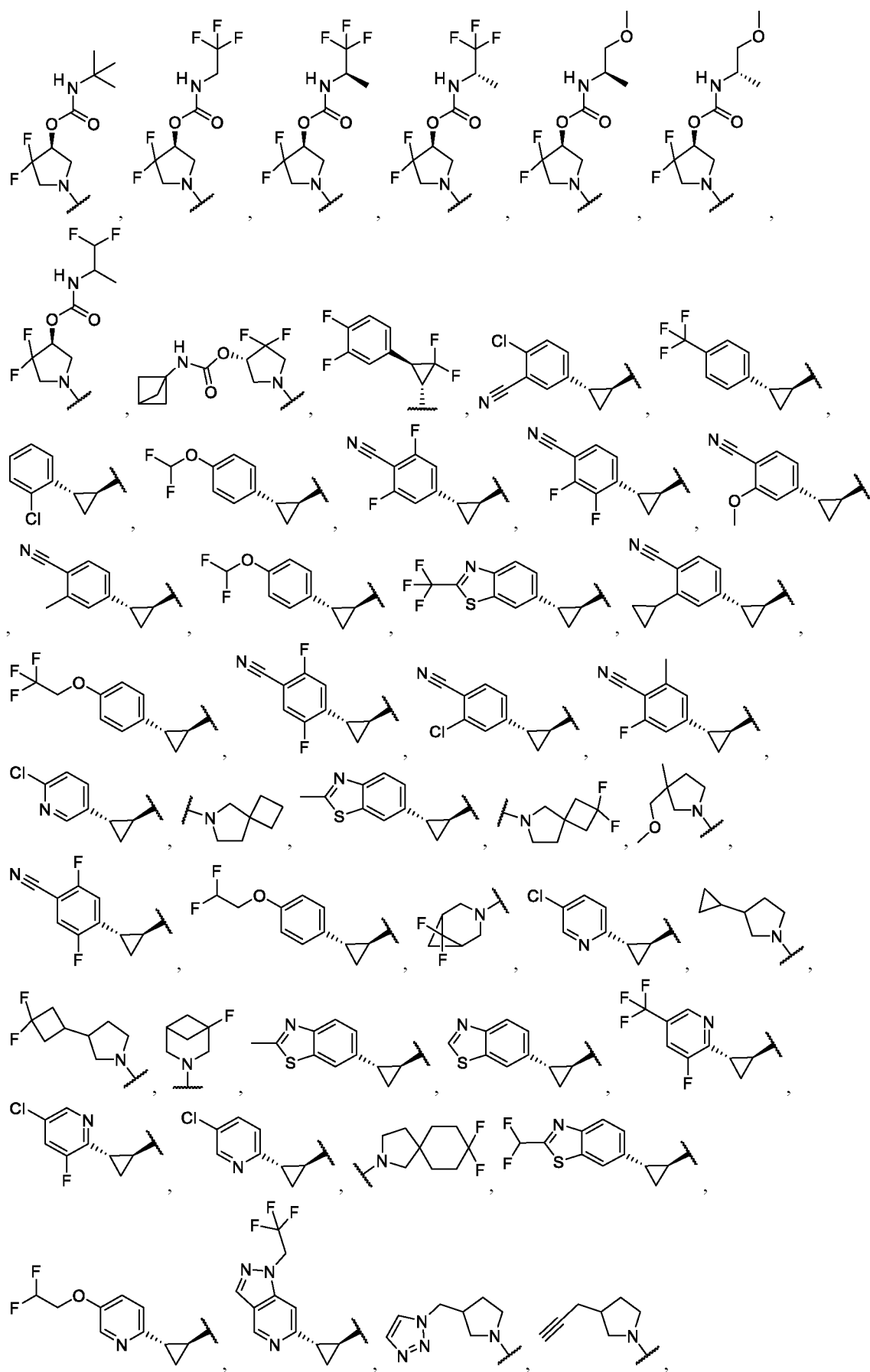
5

10



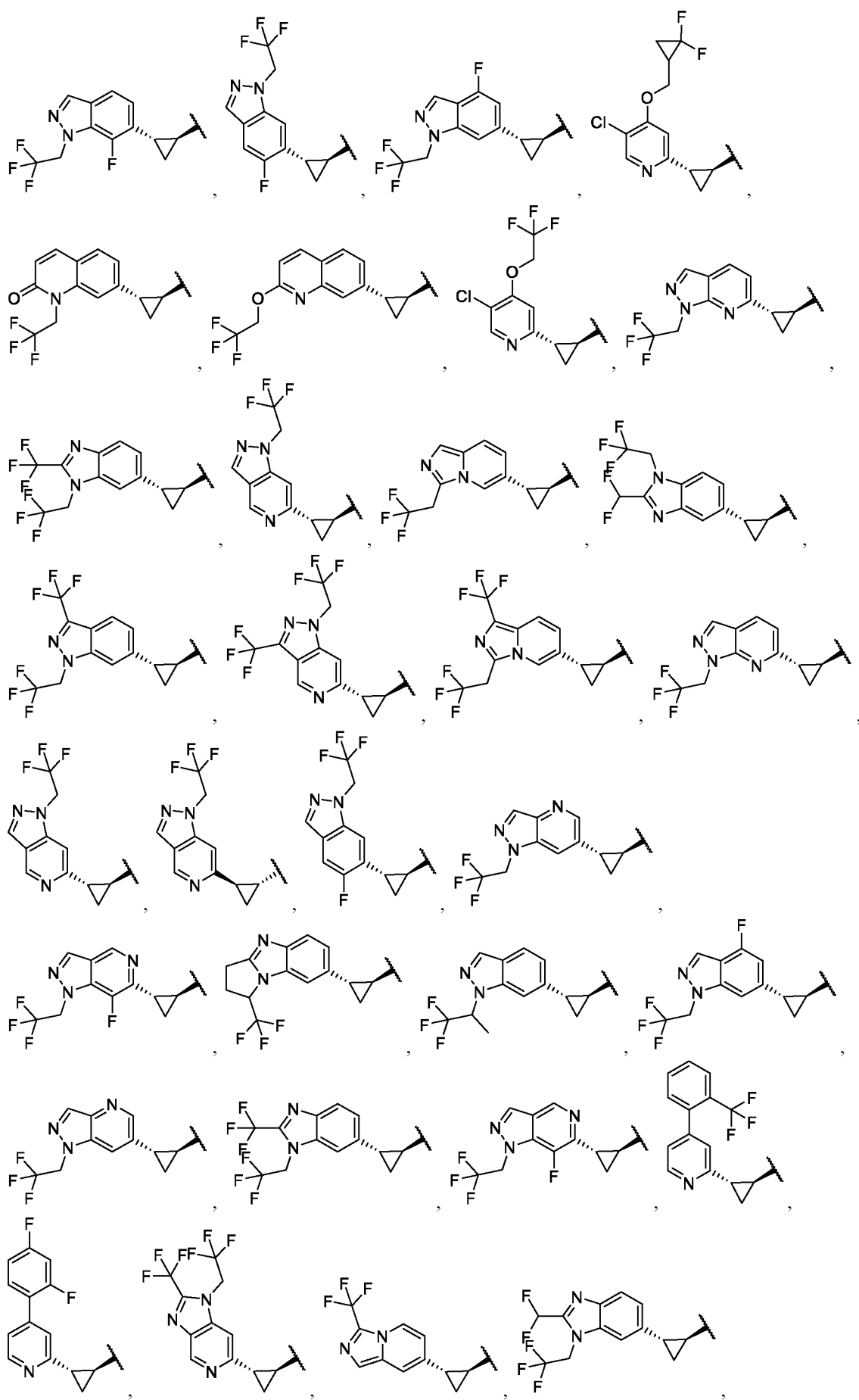




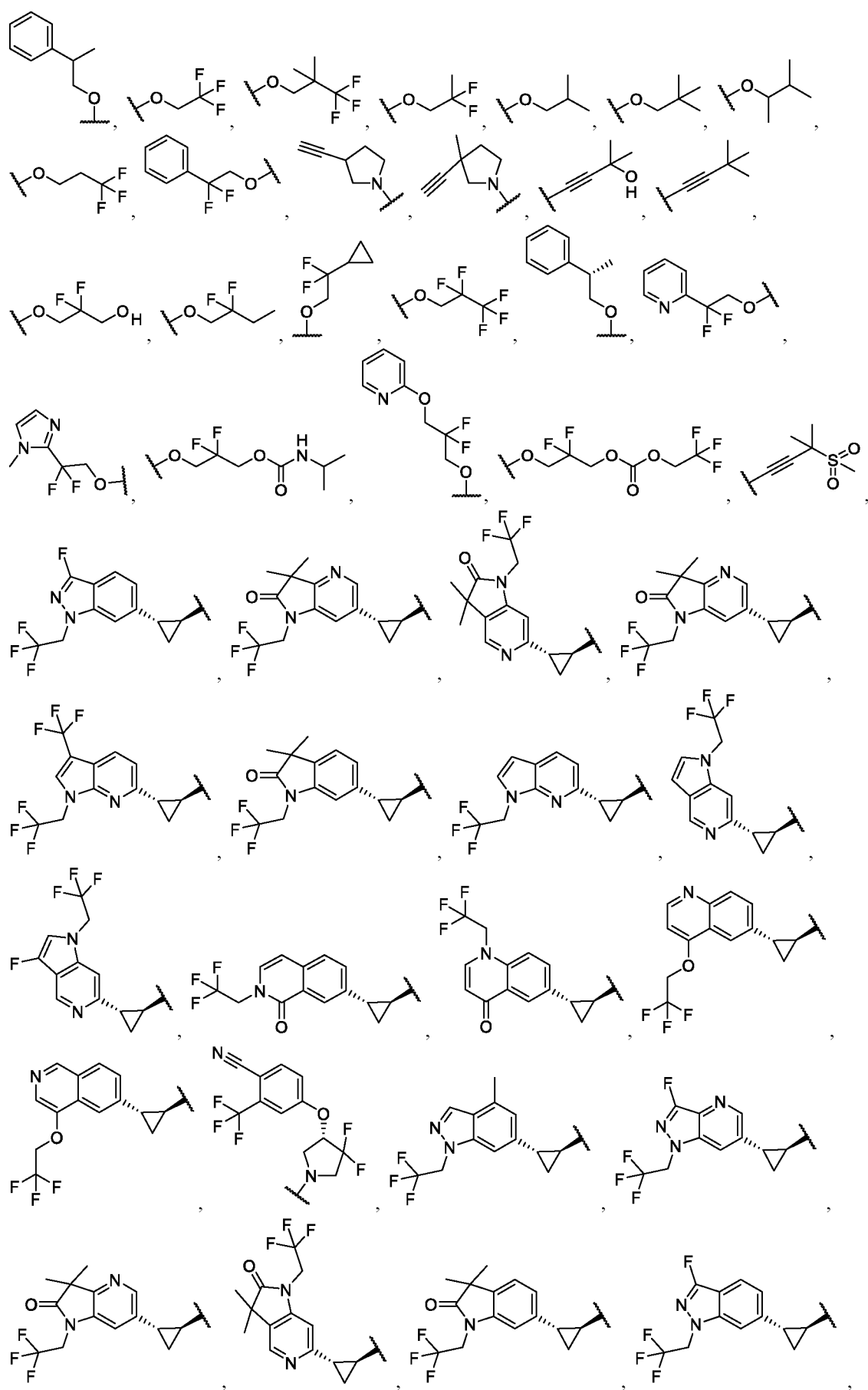


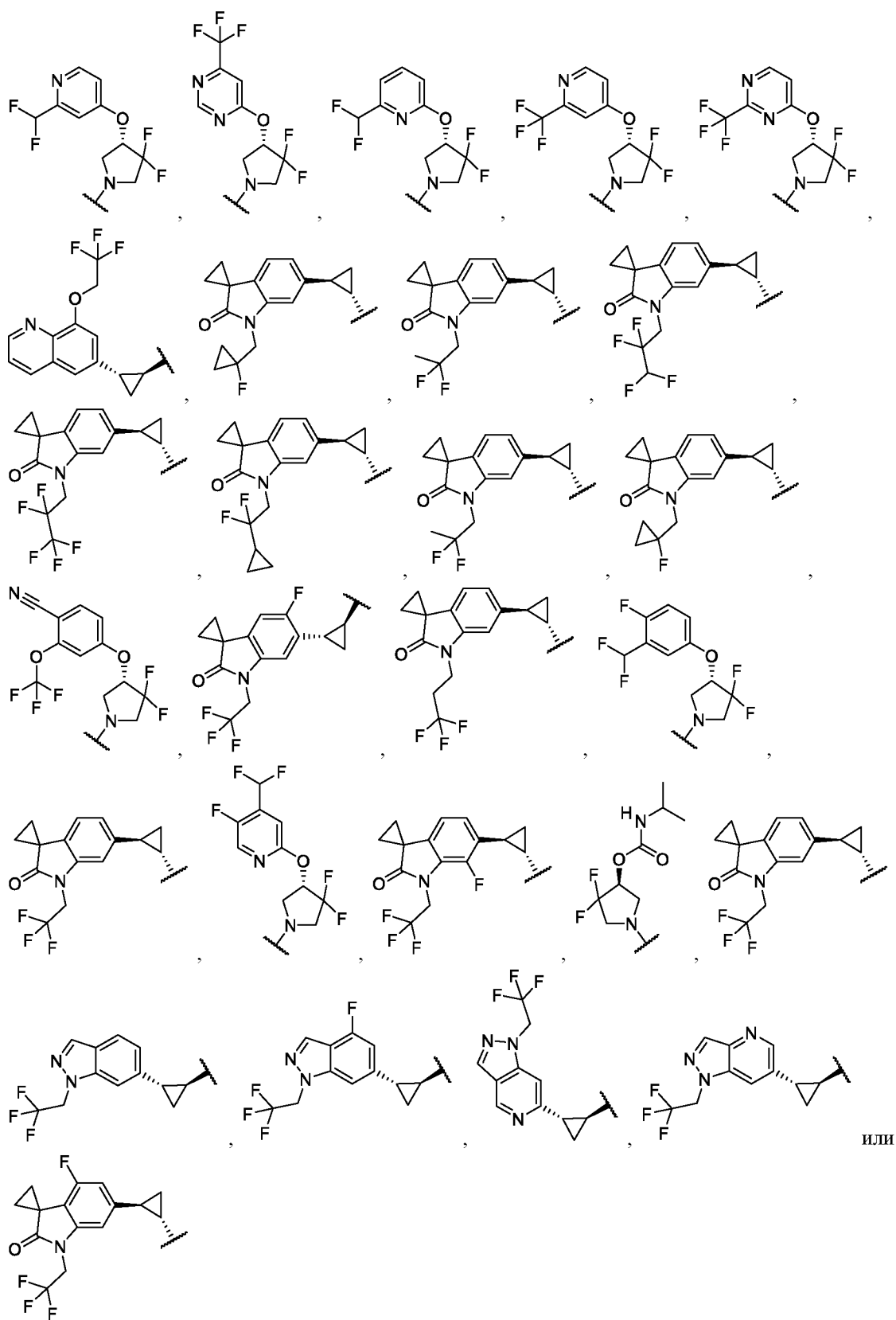
5

10

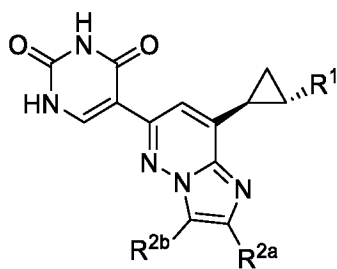


5





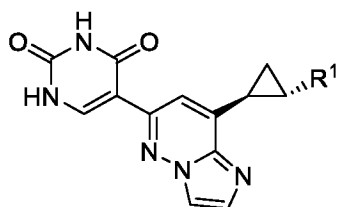
25. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулу (II-f):



(II-f)

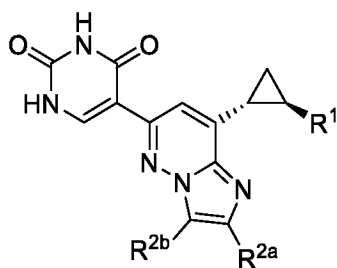
где R^1 представляет собой фенил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^3 , каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород или галоген.

26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулы (III-a):



(III-a)

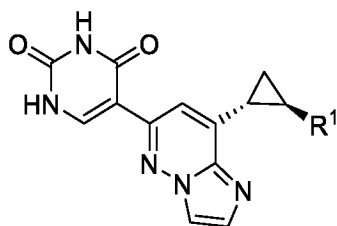
27. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулу (II-g):



(II-g)

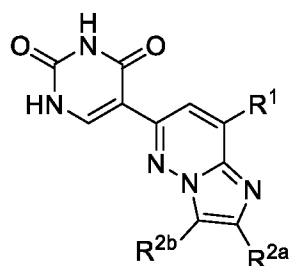
где R^1 представляет собой фенил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^3 , каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород или галоген.

28. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулы (III-b):



(III-b)

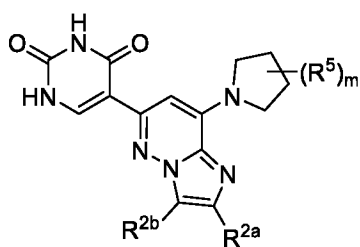
29. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулу (II-h):



(II-h)

где R^1 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещен одним или двумя R^3 , каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород или галоген.

30. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулы (III-c):

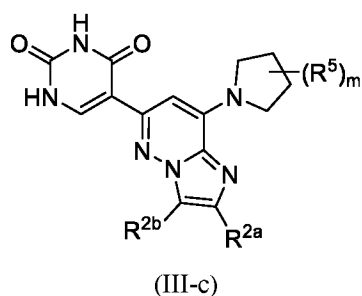


(III-c)

где
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- $N(R^d)(R^d)$, $-OR^c$, $-N(R^b)(R^b)$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил, $-OC(=O)N(H)C_{1-6}$ алкил, $-OC(=O)OC_{1-6}$ алкил, $-O-C_{6-12}$ арил, $-O$ -гетероарил или $-C_{1-6}$ галогеналкил, или два фрагмента R^5 объединены вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца, причем кольцо необязательно замещено одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещено одним-тремя R^6 ;

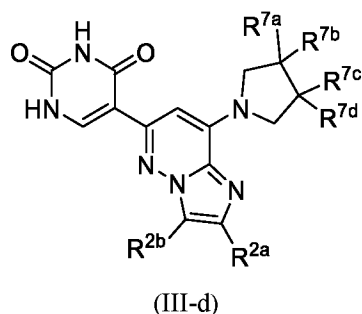
R^6 представляет собой галоген, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-N(R^b)(R^b)$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил, $-OC(=O)N(H)C_{1-6}$ алкил, $-OC(=O)OC_{1-6}$ алкил или $-OR^c$; и m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

- 5 31. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулы (III-c):



- 10 где
каждый R^5 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- $N(R^d)(R^d)$, $-OR^c$, $-N(R^b)(R^b)$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил, $-OC(=O)N(H)C_{1-6}$ алкил, $-OC(=O)OC_{1-6}$ алкил или $-C_{1-6}$ галогеналкил или два фрагмента R^5 объединены вместе с образованием 3-6-членного циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца, причем кольцо необязательно замещено
15 одним-тремя галогенами и дополнительно необязательно замещено одним-тремя R^6 ;
 R^6 представляет собой галоген, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-7}$ циклоалкил, $-N(R^b)(R^b)$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил, $-OC(=O)N(H)C_{1-6}$ алкил, $-OC(=O)OC_{1-6}$ алкил или $-OR^c$; и m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

- 20 32. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулы (III-d):



- 25 где
 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} и R^{7d} представляют собой галоген, $-C_{1-6}$ алкил или $-C_{1-6}$ галогеналкил, или два из фрагментов R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} или R^{7d} объединены с образованием 3-6-членного циклоалкильного кольца, причем кольцо необязательно замещено одним-тремя галогенами.

33. Соединение по п. 1 или п. 2, причем соединение выбрано из соединений таблицы 2 или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль.
- 5 34. Фармацевтическая композиция, содержащая соединения по п. 1 или п. 2 или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.
35. Фармацевтическая композиция по п. 34, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов.
- 10 36. Фармацевтическая композиция по п. 35, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент независимо представляют собой антинеопластический агент, химиотерапию, лучевую терапию или резекционную терапию.
- 15 37. Фармацевтическая композиция по п. 35, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент независимо представляет собой ритуксан, доксорубин, гемцитабин, ниволумаб, пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб или ипилимумаб.
38. Фармацевтическая композиция по п. 35, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1.
- 20 39. Способ ингибирования CD73 у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 34–38.
- 25 40. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 34–38.
- 30 41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, гепатоцеллюлярный рак, рак легкого, рак яичника, рак шейки матки, рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, меланому, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, рак головного мозга, рак

кости, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы или рак толстой кишки.

- 5 42. Способ по п. 40, отличающийся тем, что рак представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (МЛЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативное заболевание (МПЗ), хронический миелоидный лейкоз (ХМС), множественную миелому (ММ), неходжкинскую лимфому (НХЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), фолликулярную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ).
- 10
43. Способ по любому из пп. 39–42, дополнительно включающий введение субъекту одного или более дополнительных терапевтических агентов.
- 15
44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент независимо представляет собой антинеопластический агент, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, химиотерапию, лучевую терапию или резекционную терапию.
- 20
45. Способ по п. 43, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент независимо представляет собой ритуксан, доксорубин, гемцитабин, ниволумаб, пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб или ипилимумаб.
- 25
46. Способ по п. 43, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1.
- 30
47. Способ по п. 43, отличающийся тем, что один или более дополнительных терапевтических агентов содержат одну или более популяций иммунных клеток, выбранных из группы, состоящей из: естественных клеток-киллеров (NK), NK-Т-клеток, Т-клеток, цитокин-индуцируемых клеток-киллеров (CIK), клеток-макрофагов (MAC), опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) и дендритных клеток (DC).

48. Способ по п. 43, отличающийся тем, что один или более дополнительных терапевтических агентов содержат популяцию Т-клеток, выбранных из группы, состоящей из: альфа/бета TCR Т-клеток, гамма-дельта TCR Т-клеток, регуляторных Т-клеток (Treg) и TRuC™ Т-клеток.
- 5 49. Способ по п. 43, отличающийся тем, что один или более дополнительных терапевтических агентов содержат популяцию клеток NK-92.
50. Способ по любому из пп. 47–49, отличающийся тем, что одна или более популяций иммунных клеток содержат один или более химерных антигенных рецепторов (CAR).
- 10 51. Способ по любому из пп. 47–49, отличающийся тем, что клетки являются аллогенными для предполагаемого реципиента.
- 15 52. Способ по п. 43, отличающийся тем, что один или более дополнительных терапевтических агентов включают иммунотерапию, иммуностимулирующую терапию, терапию на основе цитокинов, терапию на основе хемокинов, клеточную терапию, генную терапию или их комбинации.
- 20 53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что иммунотерапия включает совместное введение одного или более антител или их антигенсвязывающих фрагментов антител или их конъюгатов антитело – лекарственное средство, нацеленных на CD3 мультиспецифических молекул, нацеленных на CD16 мультиспецифических молекул или неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих доменов или белков-миметиков антител, направленных против одной или более мишеней или опухолеассоциированных антигенов (ОАА).
- 25 54. Способ производства лекарственного средства для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, отличающийся тем, что используют соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемую соль.
- 30 55. Способ производства лекарственного средства для ингибирования раковых метастазов у нуждающегося в этом субъекта, отличающийся тем, что используют соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемую соль.

56. Применение соединения по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака у субъекта.
- 5 57. Применение соединения по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для ингибирования раковых метастазов у субъекта.
58. Соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака у нуждающегося в этом субъекта.
- 10 59. Соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в ингибировании раковых метастазов у нуждающегося в этом субъекта.
60. Соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

15